

1- L'objectif du groupe de travail

1-1 Origine de la demande

En septembre 1996, la Direction Générale de la Santé et le Laboratoire Schering Plough se sont adressés à l'INSERM pour mettre en place une évaluation des traitements de substitution par le Subutex® des usagers de drogue. Les discussions ont conduit à proposer comme préalable, l'examen, par un groupe de travail pluridisciplinaire, de l'ensemble des questions posées par l'utilisation de la buprénorphine dans cette indication, avec le cadre réglementaire et institutionnel défini par les autorités sanitaires en 1995 (Circulaire du 31 mars 1995). Le champ de l'expertise, ses modalités ainsi que la composition du groupe de travail ont été définis par l'Intercommission 4 « Comportements de consommation » en relation avec la DGS/bureau SP3 et du laboratoire Schering Plough qui ont passé une convention avec l'INSERM. Les fonds assortissant cette convention ont permis de financer les déplacements des membres du groupe, la constitution de la base documentaire et le secrétariat administratif. Ce groupe s'est réuni à l'INSERM à 5 reprises de novembre 1997 à avril 1998. Un comité de suivi rassemblant les représentants des partenaires, membres de la DGS, du laboratoire pharmaceutique, de l'INSERM et du groupe de travail s'est réuni à mi-parcours (février 1998) et à la fin du travail, en avril 1998.

1-2 Objectifs

Sur la base des connaissances scientifiques disponibles sur la buprénorphine et des informations sur la mise en oeuvre du traitement en France, collectées aussi bien en routine que dans des études spécifiques, l'objectif du groupe était de dégager une synthèse de ce qui est acquis aussi bien dans le domaine fondamental et clinique qu'en santé publique et de relever les questions qui doivent faire l'objet d'un programme de recherche prioritaire pour évaluer l'intérêt, les risques et l'efficacité du dispositif proposé.

1-3 La composition du groupe de travail

Le groupe a été constitué en tenant compte des disciplines et des expériences nécessaires à une compréhension de la mise en oeuvre des traitements et à l'expertise des connaissances dans des domaines variés (neurobiologie, pharmacologie, pharmaco-épidémiologie, épidémiologie, santé publique, psychiatrie, anthropologie).

1-4 Le champ de l'analyse

La buprénorphine a été développée comme antalgique et mise sur le marché pour la première fois en 1978 au Royaume Uni. L'indication de traitement de sevrage et de substitution dans la dépendance à l'héroïne a été étudiée très tôt mais reste encore au stade de l'expérimentation contrôlée aux Etats-Unis ; sa mise sur le marché semble envisagée dans une combinaison avec la naloxone. La buprénorphine n'est pas utilisée en traitement de maintenance dans d'autres pays, même si la forme faiblement dosée (Temgésic®) y est disponible. En France, le cadre de prescription défini par la circulaire du 31 mars 1995 et par l'AMM est relativement peu contraignant, se différenciant ainsi de celui de la méthadone.

Les thèmes de la réflexion du groupe peuvent être résumés de la façon suivante :

- . La buprénorphine est-elle adaptée au traitement de substitution : effets, sécurité, relation dose-effet ?
- . Les modalités de mise à disposition et de suivi du traitement en France permettent-elles d'atteindre au mieux les objectifs de santé publique : réduction de la mortalité, réduction de la transmission des infections virales, amélioration de l'accès aux soins, amélioration de la santé et de situation sociale des usagers ?
- . Quels sont les effets induits par la large diffusion de ces traitements : accès aux soins, mortalité, détournement, abus, trafic ?
- . Comment la place majeure de cette modalité de prise en charge transforme-t-elle l'organisation des soins pour les usagers de drogue ?

1-5 Méthode de travail

Le groupe s'est donc intéressé aux études animales et cliniques qui rendent compte des effets et des risques, aux données statistiques disponibles ainsi qu'aux travaux d'évaluation actuellement en cours en France, mis en perspective par rapport aux connaissances acquises sur l'efficacité des traitements de maintenance par la méthadone. Ce travail s'est appuyé sur la littérature internationale identifiée dans le corpus MEDLINE, le dossier d'AMM, des documents collectés par les membres du groupe de travail auprès des services établissant des statistiques nationales (OCRTIS, RNSP, SESI etc.) ou ayant des fonctions de surveillance (Agence du Médicament, CEIP), sur l'audition d'équipes menant des travaux d'évaluation non encore publiés.

La réflexion du groupe a été guidée par les résultats des évaluations portant sur les traitements par la méthadone qui mettent en exergue deux conditions pour l'efficacité d'un traitement : la prescription d'une dose efficace par les médecins et une prise en charge pluridisciplinaire prenant en compte l'ensemble des besoins de la personne soignée.

2 - Contexte général de la mise à disposition du traitement de substitution par le Subutex®

2-1 Les objectifs de Santé Publique des traitements de Substitution

La circulaire du 31 mars 1995 définit les objectifs du traitement de substitution comme l'insertion dans un processus thérapeutique facilitant le suivi médical d'éventuelles pathologies associées à la toxicomanie d'ordre somatique ou psychiatrique ; une réduction de la consommation de drogues issues du marché illicite et un moindre recours à la voie injectable (le texte différencie légèrement les objectifs en matière de drogue avec la notion de réduction pour la méthadone et d'arrêt pour la buprénorphine), enfin une amélioration de l'insertion sociale. L'objectif ultime étant de « permettre à chaque patient d'élaborer une vie sans dépendance », y compris à l'égard des médicaments de substitution.

Les comptes-rendus de la Commission Consultative des Traitements de Substitution reflètent la pluralité des points de vue des acteurs sur les objectifs de cette stratégie.

A partir de l'expérience diverse de ses membres, le groupe a travaillé en fonction d'objectifs définis en terme de réduction des dommages : réduction de la mortalité, réduction de la consommation d'héroïne et d'autres produits illicites ou licites (médicaments, alcool, autres drogues), réduction de la transmission des infections virales, amélioration de l'accès aux soins, amélioration de la situation sociale et de la qualité de vie des usagers d'héroïne, associée ou non à d'autres produits. Cette réduction au niveau collectif peut correspondre au niveau individuel à une gamme d'effets dans les différents champs évoqués ci-dessus. Concernant l'usage de drogues, les effets du traitement peuvent être envisagés comme un spectre allant de la seule consommation du médicament de substitution avec une abstention des autres substances, à la poursuite d'un usage mieux contrôlé et moins risqué des drogues et des médicaments détournés. La dépendance à l'égard des drogues doit être considérée comme une condition chronique particulièrement sérieuse associée très souvent à un mode de vie précaire qui nécessite une prise en charge et un soutien au long cours maintenant un lien entre la personne et le système de soins.

2-2 La buprénorphine dans les traitements de substitution dans le monde et en France

La buprénorphine a été mise sur le marché pour la première fois sous forme injectable pour le traitement de la douleur, en 1978, en Grande-Bretagne et en Irlande, suivies en 1980 par la Suisse, l'Allemagne, la Norvège et le Danemark. C'est un produit de la société anglaise Reckitt et Colman, distribué par divers laboratoires dans le monde et en France par la firme Schering Plough.

Dans des présentations faiblement dosées et en administration sublinguale et injectable, le Temgésic® est mis sur marché dans diverses parties du monde. Le produit est en vente dans presque tous les pays de l'Union Européenne, avec un classement comme stupéfiant en Irlande, en Italie et en Allemagne et un statut hybride en France (Reisinger, 1994).

Peu de temps après sa mise sur le marché, on a observé dans différents pays un détournement par les usagers de drogue qui a amené à un contrôle plus sévère des conditions de prescription. En France, la forme injectable du Temgésic® a été réservée à la prescription hospitalière en 1990 et la prescription en ville a été soumise, à partir de septembre 1992, aux contraintes des stupéfiants sans que le Temgésic® soit classé comme tel. Certains médecins, généralistes et spécialistes de la toxicomanie, ont protesté contre ce changement à un moment où la méthadone était encore quasi inexistante en France et où ils ne disposaient officiellement d'aucune substance adaptée au traitement de substitution. Ce changement réglementaire a fait baisser les ventes et a conduit à un déplacement des prescriptions aux usagers de drogue vers des antalgiques à longue durée d'action comme le sulfate de morphine (Moscontin®, Skénan®) dont les bénéfices et les risques n'ont pas été évalués dans cette indication (notamment ceux de surdosage et d'accidents en cas d'injection). La prescription de sulfate de morphine a été rapidement l'objet de restrictions de la part du Ministère de la Santé qui a repoussé à plusieurs reprises, jusqu'en janvier 1996, la fin de la tolérance de cette transgression des conditions

définies par l'AMM. Aujourd'hui ces prescriptions ont été poursuivies, principalement, pour des personnes chez lesquelles elles avaient été initiées avant les nouveaux textes et pour lesquelles un changement a été jugé risqué par les médecins. Toutefois les sociétés ASTA-MEDICA et UPSA qui commercialisent ces produits n'ont pas accepté de communiquer au groupe l'évolution des chiffres de vente.

Le Subutex® a été mis sur le marché, en France, en février 1996. La firme Schering Plough en a acquis les droits de commercialisation pour le monde entier.

Dès 1978, Jazinski avait étudié l'utilisation de la buprénorphine pour le traitement des personnes dépendantes de l'héroïne (Jazinski, 1978). Le Temgésic® n'est utilisé de façon large en traitement de substitution qu'en Belgique, encore cet usage décline-t-il car le Subutex® n'y est pas disponible et que les médecins de ville peuvent prescrire sans contrainte la méthadone (Reisinger, 1985, 1994). Les fortes posologies et l'indication de traitement de la dépendance avec prescription en médecine de ville sont donc l'apanage de la France. L'utilisation de la buprénorphine pour le traitement de maintenance ou le sevrage, aux Etats Unis, reste encore dans le champ de l'expérimentation avec des préparations spéciales (solution alcoolique à 30 %) et administrées sous supervision.

La mise sur le marché d'un produit associant la buprénorphine fortement dosée et la naloxone est envisagée aux Etats-Unis pour éviter le recours à l'injection. La naloxone n'étant pas absorbée par voie orale, l'association n'exprime que l'effet de la buprénorphine lorsque le produit est consommé par voie sublinguale. En revanche, cet effet est antagonisé en cas d'injection intraveineuse ou intramusculaire. Chez les sujets dépendants, cette association en intraveineux provoquerait alors un syndrome de sevrage. Ce mode de contrôle, qui peut être adapté à certains individus, risque par ailleurs de conduire à un abandon du traitement de substitution par les usagers, les maintenant ainsi dans des pratiques à haut risque.

2-3 Le cadre réglementaire et institutionnel

En France, la méthadone a été réservée de 1971 à 1995 à une prescription hospitalière : dans deux centres parisiens jusqu'en 1990, puis étendue progressivement dans le cadre des centres de soins spécialisés, avec un net développement à partir de 1995 seulement.

La délivrance en pharmacie de la méthadone avec prescription en ville a été autorisée et réglementée par la circulaire du 31 mars 1995 qui prévoit aussi le cadre du traitement par la buprénorphine haut-dosage, le Subutex®. Ces deux cadres ont en commun la prescription sur carnet à souche, des recommandations sur la liaison médecin prescripteur-pharmacien et sur la participation du médecin prescripteur à un réseau spécialisé permettant la prise en charge pluridisciplinaire. Ils diffèrent cependant sur des points déterminants : la stabilisation du patient traité par la méthadone en centre de soins est un préalable à la prescription en médecine de ville alors que tout médecin peut prescrire d'emblée le Subutex®. Le patient ne peut changer de médecin sans repasser par le centre de soins. La durée de prescription reste de 7 jours pour la méthadone et s'étend à 28 jours pour le Subutex®, avec la possibilité d'un recours à une délivrance fractionnée en officine.

Le traitement de méthadone en centre de soins est gratuit. Le Subutex®, prescrit en ville ou en centre spécialisé, est acheté en pharmacie et remboursé selon les modalités classiques de couverture des dépenses de médicaments. Certaines caisses de sécurité sociale ont accepté l'exonération du ticket modérateur ; de plus beaucoup de personnes traitées bénéficient de l'Aide Médicale¹. Ainsi pour beaucoup de patients, le médicament peut être obtenu en pharmacie sans débours.

¹ Les modalités de prise en charge des dépenses de consultation ou de médicaments varient d'un département à l'autre (carte-santé, bons de consultation ou de pharmacie) et facilitent plus ou moins l'accessibilité des soins. Les dépenses finales sont couvertes par le budget du département.

Pour la méthadone, les centres de soins spécialisés reçoivent une dotation financière pour des analyses permettant de tracer les stupéfiants dans les urines tandis que cette surveillance n'est pas prévue pour les personnes recevant du Subutex®. Bien que ces analyses puissent être faites en laboratoire en ville et remboursées par la Sécurité Sociale, elles sont coûteuses et n'entrent pas dans le suivi habituel des usagers en traitement de substitution par le Subutex®.

Les pouvoirs publics ont encouragé et financé des réseaux Toxicomanie² associant des médecins de ville, des services spécialisés, des services hospitaliers, des pharmaciens afin de favoriser la formation des professionnels, la coordination des services impliqués localement dans les prises en charge et, in fine, une prise en charge globale des patients.

Ce dispositif est suivi au niveau national par la Commission Consultative des Traitements de Substitution et au niveau départemental par des Comités Départementaux de suivi associant l'administration de la Santé et des représentants des professionnels de santé impliqués. La Commission Consultative des Traitements de Substitution a à plusieurs reprises discuté le cadre de la prescription pour limiter le détournement vers le trafic de rue d'une partie (non évaluée) du Subutex® sans proposer jusqu'à présent de nouvelles dispositions.

2-4 L'évolution des ventes et l'estimation du nombre de personnes traitées

A partir de données fournies par le GERS, société d'étude privée, les informations sur les ventes en officine de certains produits destinés aux usagers de drogue (divers conditionnements de seringues et médicaments de substitution) sont collectées dans le système SIAMOIS/RNSP (Réseau National de Santé Publique) qui permet de disposer d'une information mensuelle à l'échelle du département. Pour le Subutex®, la vente en officine représente la presque totalité des ventes. Depuis février 1996, celles-ci ont connu une croissance continue. A partir de ces données, on peut estimer un nombre de personnes consommant le Subutex®, sous certaines hypothèses notamment qu'un même patient consomme tous les médicaments achetés avec une dose moyenne, pendant 30 jours. Différentes posologies (8 mg, 10 mg, 12 mg) sont envisagées³.

On peut donc proposer comme estimation sur ces bases une fourchette de 2800 à 4300 personnes traitées dès février 1996, passant à 21000 à 32000 fin 1996 et 34000 à 51000 fin 1997. Pour les traitements de méthadone, les effectifs en traitement peuvent être estimés, sur la base d'une dose moyenne de 60 mg, aux mêmes dates à 659, 1862 et 2345 personnes traitées en ville. Il ne s'agit là que d'estimations qui doivent être considérées avec une très grande prudence compte tenu des hypothèses sur lesquelles elles reposent et faute de disposer d'autres bases pour une évaluation directe du nombre de personnes traitées.

La DGS, par ailleurs, donne un effectif de 3000 personnes suivies en centre et 2000 en ville pour les personnes traitées par la méthadone en France (compte-rendu de la Commission du 9 octobre 1997).

2-5 Le système de surveillance et d'études

L'évaluation doit être une composante de toute politique de Santé Publique, avec une dimension particulière quand il s'agit d'une stratégie nouvelle, plus encore quand, comme le traitement par la buprénorphine, elle propose une voie originale. La démarche du groupe de travail s'inscrit dans cette démarche d'évaluation en complément des autres sources ou systèmes existants qui sont rappelés ci-dessous.

²Circulaires n°72 du 9 novembre 1993 et du 7 mars 1994.

³Les données sur les posologies sont hétérogènes : à l'inclusion dans l'étude d'EVAL: <4mg:12%, 4 à <8 mg : 34 %, 8 à <16mg : 43 %, 16 à <24mg : 9,8 %, >=24 mg :1,3 mg, la dose moyenne passant de 7,6 à l'inclusion à 7 à 6 mois de suivi. Dans l'étude du Vaucluse, la dose moyenne est de 10 mg.

Les données de vente sont les seules données exhaustives dont on peut disposer. Il s'agit d'un recueil permanent dont les données sont disponibles rapidement.

2-5.1 Les médecins prescripteurs

En 1992 et en 1995, une étude a été menée sur un échantillon de médecins généralistes par la société EVAL sur la fréquentation des usagers de drogue et les réponses apportées, ainsi que sur les attitudes à l'égard des traitements de substitution (Bloch, 1996). Cette enquête est reconduite en 1998 dans le cadre d'une convention avec l'OFDT. Elle permettra d'appréhender l'évolution de la fréquentation des cabinets de généralistes par les usagers de drogue, des attitudes et des pratiques des praticiens depuis le changement de la réglementation autorisant les traitements de substitution. Elle devrait aussi permettre d'évaluer comment les usagers se répartissent entre les médecins.

Une enquête sur les réseaux Toxicomanie, portant sur le mois de novembre, est menée chaque année depuis 1995 sous la responsabilité de la DGS/bureau SP3 ; seuls les résultats de 1995 sont à ce jour publiés.

2-5-2 Les personnes traitées

Aucun système d'identification et d'enregistrement n'a été mis en place comme cela existe dans les pays dans lesquels la maintenance par la méthadone est distribuée en centre de soins et par les médecins de ville (par exemple aux Pays-Bas) ; au contraire, les Caisses d'Assurance-Maladie ont été dissuadées par les autorités sanitaires de mettre en place tout système d'information particulier des patients traités par le Subutex®. Cette absence de système d'information sur la consommation et les personnes traitées est très gênante dans une perspective d'évaluation pour une stratégie de prise en charge qui tranche de façon radicale avec les pratiques antérieures. La mise à disposition de ce nouveau produit aurait pu être assortie d'une mesure prévoyant un système d'information, respectant la confidentialité, pour permettre une évaluation.

La publication des données de l'enquête SESI de novembre 1997 devrait apporter une information sur la répartition des différentes modalités de prise en charge, notamment le nombre de personnes suivies dans le cadre d'un traitement de substitution par le Subutex®, dans les centres spécialisés et dans les autres types de structures.

2-5-3 Les surdoses et les effets indésirables et inattendus

Les incidents et accidents liés à la consommation de Subutex® sont susceptibles d'être repérés par les systèmes de surveillance existants (voir note en Annexe du Pr. B. Bégaud). Le Subutex® ayant reçu une AMM, les effets indésirables survenant dans des conditions normales d'utilisation doivent être déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance (31 centres en France) par les médecins les ayant constatés, qu'ils aient ou non prescrit le médicament. Ces données sont centralisées à l'Agence du Médicament qui peut identifier des alertes potentielles et mettre en oeuvre des expertises ou des mesures adaptées. Les effets liés à l'abus ou au détournement n'entrent pas dans le cadre de ce dispositif mais dans celui des Centres d'Evaluation et d'Information des Pharmacodépendances (6 CEIP interrégionaux) rattachés à l'Unité des Stupéfiants et Psychotropes de l'Agence du Médicament. Ces procédures de déclaration sont loin d'être systématiquement mises en oeuvre. La Commission de Pharmacovigilance de l'Agence du Médicament a rapporté dans sa réunion du 6 février 1997 : 16 cas d'atteintes hépatiques, 11 cas de décès. Ce recueil est incomplet puisque, par exemple, les cas rapportés dans l'article de Tracqui (1998) n'ont pas été déclarés.

Les CEIP ont mis en place un système de collecte d'information semestriel sur les consommations de produits psychotropes illicites ou détournés (OPPIDUM) et une enquête permanente sur les décès liés à ces substances (DRAMES). Ces systèmes d'information encore récents n'ont pas encore apporté d'information systématique sur les incidents en relation avec l'usage du Subutex®.

Les surdoses mortelles de drogues illicites et de médicaments détournés font l'objet d'un recueil systématique centralisé à l'OCRTIS qui se base sur l'information des services de police judiciaire lorsque une surdose est suspectée par le médecin ou les services d'intervention d'urgence constatant le

décès. Ce système donne principalement la tendance et montre une baisse importante des surdoses après le pic de 1994 : l'ensemble des surdoses a baissé de 60 % en 1997 par rapport à 1994, de 68 % pour les surdoses associées à l'usage d'héroïne. La baisse s'est accentuée entre 1996 et 1997 : 564 décès au total en 1994, 465 en 1995, 393 en 1996, 228 en 1997 (pour l'héroïne seule, les chiffres sont 505, 388, 336, 164 soit une baisse de 51% entre 1996 et 1997). Par contre les surdoses associées aux médicaments passent de 50 à 56 entre 1994 et 1996. En 1997, 7 décès sont associés à la méthadone, 6 au Subutex® et 4 au Skénan® (Ministère de l'Intérieur, 1998). L'interprétation de ces chiffres doit cependant être faite avec prudence à la fois quant aux effectifs totaux et à l'attribution des surdoses à tel ou tel produit (voir plus loin 4.4).

2-5.4 Evaluation des traitements de substitution par le Subutex®

A la différence des traitements par la méthadone qui font l'objet d'une évaluation nationale exhaustive sous la responsabilité de Françoise Facy (INSERM U302), le Subutex® n'a pas fait l'objet de la mise sur pied d'un système d'évaluation sous la responsabilité des pouvoirs publics jusqu'à la demande adressée à l'INSERM.

Le laboratoire Schering Plough a confié à la société EVAL sous la responsabilité d'Yves Charpak, une étude nationale de suivi de 1019 patients pris en charge par des médecins appartenant à des réseaux Toxicomanie (107 médecins). Initialement prévu pour un an, ce suivi a été prolongé jusqu'à deux ans. D'autres études ont été réalisées à l'initiative d'équipes de médecins ou d'universitaires (voir plus loin, chapitre 4)

Les acteurs de terrain, dans des activités très variées (médecine de ville, services de réduction des risques, policiers etc.) dans des sites très différents, rapportent des formes diverses de mésusage du médicament dont l'ampleur ne peut être objectivée : injection du Subutex®, trafic de rue, multiprescription, abus, association à des benzodiazépines, augmentation de la consommation de cocaïne, de crack ou d'alcool.

2-5-5 L'impact sur le trafic et la délinquance

Les données d'interpellation pour ILS (Infractions à la Législation sur les Stupéfiants) et de saisies indiquent en 1997 une baisse des interpellations et des saisies concernant l'héroïne et une augmentation concernant la cocaïne. L'ensemble des interpellations pour usage et usage-revente a connu une augmentation constante au cours des cinq dernières années. Pour l'héroïne, après un pic en 1994-5 avec plus de 17000 interpellations, les chiffres ont baissé à 14618 en 1996 et 11885 en 1997 soit une baisse de 18,7 % pour la dernière année. La baisse est de 42 % pour les interpellations pour trafic, correspondant à une diminution du trafic de rue. Pour la cocaïne et le crack, le niveau des interpellations pour usage et usage-revente est à un niveau beaucoup plus faible (2075 interpellations en 1997) mais en augmentation continue : plus 25 % la dernière année (plus 12,5 % pour le trafic) (Ministère de l'Intérieur, 1998).

2.5.6 Les études menées par le Laboratoire Schering Plough

Le laboratoire mène régulièrement des études auprès des médecins et des pharmaciens. Ces enquêtes montrent qu'une forte proportion des officines contribuent à la dispensation du Subutex® (près d'une sur deux) avec seulement une petite proportion de pharmaciens ayant une clientèle régulière de plus de 5 usagers. Les relations entre pharmaciens et clients sont vues comme allant en s'améliorant, les aspects négatifs devenant très exceptionnels. Les contacts avec les médecins prescripteurs lors de la mise en route d'un nouveau traitement sont fréquents ou systématiques pour 4 pharmaciens sur 10. Si la majorité des patients sont revus chaque semaine en phase d'induction, en phase de stabilisation les prescriptions de 3 ou 4 semaines sont une modalité dominante. Les posologies prescrites apparaissent relativement faibles avec une tendance sur 18 mois à la diminution. Une étude auprès des prescripteurs est en cours sous la direction de P. Parquet et fera le point sur les pratiques médicales avec un double

volet, l'un sur la perception et la pratique clinique des médecins, l'autre sur les patients qu'ils prennent en charge. Ces enquêtes ne sont pas dans le domaine public.

2-6 Le contexte général de l'évaluation

La plupart des études sur l'efficacité des traitements de substitution ont été réalisées aux Etats-Unis où ces produits sont encadrés par des législations plus ou moins strictes selon les Etats. Ce traitement est distribué dans des centres de soins avec souvent une administration supervisée du produit ; la fourniture de méthadone à emporter à domicile étant considérée comme la récompense d'une abstinence de la consommation de drogues illicites vérifiée par les analyses d'urine. Dans certains centres, la dose peut aussi être modulée en fonction de ces résultats. Selon les centres, il existe plus ou moins de souplesse dans l'adaptation de la dose en fonction des besoins du patient. L'offre et la qualité des modalités de prise en charge complémentaires (médicale, éducative, sociale ou psychologique), dont on sait qu'elles sont déterminantes pour le résultat sont très variables selon les centres, et fonction surtout de la dotation en personnel et de son engagement (D'Aunno, 1992, Ball et Ross, 1991).

En Europe, les objectifs et les conditions de l'offre des traitements de substitution sont beaucoup plus variées. Dans certains pays, elle s'inscrit dans une politique de réduction des dommages qui prévoit une distribution avec des exigences minimales visant seulement à éviter les surdoses et à maintenir un lien avec le sujet lui permettant en principe à tout moment d'entrer en contact avec des professionnels de la santé et du social et de recevoir des aides matérielles. Cette stratégie dite à bas seuil (*low threshold*)⁴, après le Royaume-Uni, les Pays-Bas et la Suisse se répand en Europe depuis le début des années 90. Cette modalité est considérée comme nécessaire à une part importante des usagers, en particulier les plus précarisés, pour qu'ils puissent envisager un traitement conduisant à l'arrêt de la consommation de produits et à un changement significatif de leur situation. Ces stratégies reposent sur des conditions beaucoup plus souples d'offre de la méthadone mais elles aussi très hétérogènes quand aux conditions d'admission, aux règles de suivi, aux doses proposées, aux prestations complémentaires ou aux aides matérielles apportées. Là où ces stratégies ont été adoptées, la distinction entre les prises en charge orientées vers la réduction des risques et celles orientées vers l'abstinence tend à s'estomper au profit d'un continuum.

La gravité de l'épidémie d'infection au VIH en Europe parmi les usagers de drogue, en particulier les injecteurs, dans le contexte d'une situation globale où l'exclusion sociale s'aggrave, a conduit à un fort accroissement de l'offre des traitements de méthadone depuis la fin des années 80 et à une révision des politiques sanitaires en matière de drogue. Même si la substitution par la méthadone, surtout associée à une prise en charge pluridisciplinaire, s'est avérée efficace sur de nombreux plans, elle reste loin de permettre une amélioration de la situation pour une bonne partie des usagers. Certains pays notamment la Suisse et les Pays-Bas ont donc proposé des programmes expérimentaux s'adressant à des personnes ayant échoué dans leurs tentatives de contrôle de leur consommation et de leur mode de vie, reposant sur un traitement par l'héroïne. L'expérimentation suisse repose sur une substitution par l'héroïne en injection dans le cadre d'une prise en charge globale intensive avec une consommation de l'héroïne dans le centre de soins. Cette expérimentation menée dans divers centres sur 1146 personnes a donné lieu à une série d'études évaluatives très approfondies. Le suivi sur 18 mois met en évidence des résultats favorables qui ont conduit à la décision de maintenir le dispositif pour des sujets « ayant développé de longue date une dépendance chronique à l'héroïne, échoué dans leurs tentatives de psychothérapie et socialement diminués » (Uchtenhagen, 1997). Le recrutement pour l'expérience néerlandaise commence en avril 1998 avec un protocole très différent de l'étude suisse sous divers aspects, notamment pour ce qui concerne le mode d'administration : l'injection n'étant pas le mode dominant aux Pays-Bas, l'héroïne sera proposée sous forme injectable et sous une forme à inhaler. Le traitement comblera dans la durée méthadone et héroïne.

⁴Le terme de bas seuil a été adopté pour désigner des services auxquels l'accès n'est pas soumis à une condition d'abstinence de produits illicites et qui fonctionnent avec un minimum de règles et de formalités. Cependant il existe le plus souvent des règles relatives à la consommation sur place de drogues ou d'alcool, au trafic ou à la violence dans les locaux.

Le rôle du système de soins primaires, en particulier des médecins généralistes, dans l'offre des traitements de substitution varie selon les pays : dans certains, la prescription en ville est interdite, dans d'autres elle n'est soumise à aucune contrainte légale. Là où elle existe, les conditions, la qualité et la relation avec les services spécialisés sont très hétérogènes et de façon générale, Farrell (1995) observe dans son étude de 12 pays européens que l'implication du système de soins primaires a connu « un succès limité ». Farrell observe également qu'il existe de façon générale une évaluation insuffisante des politiques, des actions et des modalités d'intervention permettant de définir les modes d'utilisation optimale des traitements de substitution.

La situation française actuelle est à bien des égards originale avec trois caractéristiques :

- un changement, certes tardif, mais très brutal de l'offre de substitution (en 1992, la France avait le taux le plus bas d'Europe pour la quantité de méthadone et le nombre de places de traitement par million d'habitants, Farrell, 1995) ;
- la buprénorphine haut dosage en comprimés sublinguaux, alors que dans les autres pays la méthadone en sirop est la modalité dominante (mais pas exclusive) ;
- le rôle majeur de la médecine de ville.

L'évaluation doit donc prendre en compte ces trois éléments.

Avec le tournant majeur pris en 1996, on peut considérer qu'on se trouve dans une période de transition pour tous les acteurs du champ. Les professionnels ont eu à acquérir des compétences nouvelles et à mettre sur pied de nouvelles formes de collaboration, le système spécialisé a dû intégrer un mode d'intervention radicalement étranger à ses pratiques et ses conceptions antérieures, les usagers de drogue ont à faire des choix entre les formes de prise en charge. On peut considérer devant l'augmentation très rapide des ventes de Subutex® que cette offre nouvelle répondait à un besoin très fort des usagers qui a mobilisé des professionnels dont une partie n'était peut-être pas suffisamment préparée aux exigences d'une telle activité. De plus, les médecins sont confrontés dans l'évaluation et le suivi des patients à des difficultés nouvelles face auxquelles les connaissances restent insuffisantes (cf note de M. Lalande en annexe).

La mise en place d'un dispositif d'évaluation aurait dû assortir la mise en place de cette nouvelle modalité de prise en charge de la toxicomanie à l'héroïne. La croissance rapide et très forte des ventes, l'incertitude sur l'innocuité et les pratiques inattendues des usagers vis-à-vis de ce produit en renforcent la nécessité et l'urgence.

3. La buprénorphine est-elle adaptée au traitement de substitution : effets, sécurité, relation dose-effet ?

Les propriétés pharmacologiques de la buprénorphine en font-elles une substance adaptée au traitement de substitution de la dépendance à l'héroïne ? L'argument avancé pour retenir cette indication tient aux propriétés agoniste partiel et antagoniste qui en feraient un produit de substitution des opiacés, théoriquement sans risque de dépression respiratoire en raison d'un effet-plafond.

3-1 Pharmacologie, mode d'action et effets de la buprénorphine

Le groupe a examiné les études menées chez l'animal et chez l'homme pour vérifier ces arguments.

3-1-1 Le mode d'action de la buprénorphine en neurobiologie

Il existe un très grand nombre de publications sur la buprénorphine mais beaucoup traitent de l'aspect clinique du produit, qu'il s'agisse des propriétés analgésiques ou de son potentiel de dépendance.

Dans les études pré-cliniques, la buprénorphine se caractérise par la présence d'une courbe dose-réponse en U inversé, l'action du produit étant maximale pour des doses intermédiaires. Cet effet retrouvé pour différents tests apparaît aussi bien chez les rongeurs (souris, rat) que chez le singe¹.

L'origine exacte de la courbe en U inversé n'est pas encore complètement élucidée, mais elle est généralement interprétée comme la traduction de l'action mixte 'agoniste-antagoniste' de la buprénorphine. Cette courbe en U inversé est d'ailleurs très peu documentée chez l'homme... et pour cause ! Le calcul montre que la partie descendante de la courbe n'apparaîtrait qu'à partir de doses de buprénorphine supérieures à 70 mg.

Quoi qu'il en soit, cette interprétation ne doit pas être confondue avec une autre caractéristique de la buprénorphine qui est celle d'être un agoniste partiel des récepteurs μ -opiacés.

En analyse de liaison, la buprénorphine présente une très bonne affinité pour les récepteurs opiacés μ et κ_1 (respectivement 6 et 4 pM et une bonne affinité pour les récepteurs opiacés δ (480 pM). Des études récentes (Belcheva 1993, 1994, 1996) ont montré que l'administration chronique de buprénorphine chez le rat entraîne une baisse de la densité des récepteurs μ -opiacés sans changement d'affinité et une augmentation de la densité des récepteurs δ_2 et κ_1 sans que les sites δ_1 soient affectés. Ces résultats, ainsi que d'autres pré-cliniques, indiquent que la buprénorphine agit comme un agoniste des récepteurs μ et comme un antagoniste des récepteurs κ_1 et δ_2 . Les conséquences sur l'action clinique de la buprénorphine pourraient être néanmoins un peu plus complexes du fait que ces effets ne sont pas observés dans toutes les structures examinées (aires corticales, striatum, thalamus, tronc cérébral...). Il est possible que ces différences soient liées à l'existence d'interactions entre les récepteurs opiacés, ces dernières pouvant être différentes selon les structures et selon les espèces. Ces

¹Chez la souris (maxima environ à 2 mg/kg, s.c.) : rotarod (baisse de la coordination motrice), rythme respiratoire (baissé), plaque chauffante (analgésie)

Chez le rat (maxima environ à 0,7 mg/kg, s.c.) : discrimination de produit (assimilé à la morphine), place préférence (action euphorisante), libération de dopamine dans le noyau accumbens (augmentation), labyrinthe en Y (diminution des redressements et d'entrées dans les bras), catalepsie (immobilité), stimulation électrique de la queue (analgésie), réponse différée (FR40) (diminution pour l'obtention de boulettes de nourriture), repas charbonné (diminution du transit gastro-intestinal), plaque chauffante (analgésie), bond induit par le formol (analgésie à court terme), libération de TSH (diminution de TSH dans le sérum), test de la queue (analgésie), gaz du sang (pression partielle de CO₂ augmentée), électroencéphalogramme, électro-myogramme, comportement général (dépression comportementale, maximum de la puissance de sortie de l'EEG).

Chez le singe (maximum à 1 mg/kg, s.c.) : test d'immersion de la queue à 50°C (analgésie).

interactions sont susceptibles d'avoir des conséquences cliniques. Il a en particulier été démontré chez la souris que les récepteurs $\delta 2$ mais non les $\delta 1$ sont impliqués dans la dépendance physique (Miyamoto, 1994)². Quoiqu'il en soit, il est probable que la courbe en U inversé observée avec la buprénorphine soit liée à l'action antagoniste sur les récepteurs $\delta 2$ qui ne se manifeste qu'à des doses 10 à 100 fois plus élevées que celles entraînant une fixation sur les récepteurs μ et $\kappa 1$.

La très grande affinité de la buprénorphine pour certains récepteurs opiacés ainsi que son caractère très lipophile expliquent une autre propriété de la buprénorphine, à savoir sa très faible vitesse de dissociation. Cette caractéristique a deux conséquences : d'une part elle induit peu de phénomènes de sevrage (environ 3 fois moins marqués qu'avec la morphine - échelle Himmelbasch - et qui n'apparaissent qu'après plus de dix jours d'arrêt), et, d'autre part, les effets de la buprénorphine ne sont bloqués par les antagonistes opiacés que si ces derniers sont administrés avant la buprénorphine. Il faut cependant noter que certains cliniciens décrivent un sevrage à la buprénorphine très pénible : alors que le sevrage brutal à la méthadone se caractérise par deux à trois jours sans symptômes puis une dizaine de jours de manifestations pénibles, le sevrage brutal au Subutex® suit une courbe voisine de celle du sevrage à la méthadone, mais avec une période de symptômes très difficile supporter car elle est en 'dents de scie' : les patients alternant un état normal et un état de manque.

Enfin, l'effet agoniste partiel de la buprénorphine a pu être montré dans un grand nombre de tests. De façon habituelle pour les agonistes partiels, les effets ne sont plus faibles que ceux des agonistes complets que dans les tests dits 'à haute efficacité' (mouvement de la queue dans les tests de douleur, tests de suppression chez les animaux dépendants de la morphine et dans la plupart des conditions d'auto-administration). En revanche, les effets de la buprénorphine sont identiques à ceux des agonistes complets dans les tests à basse efficacité, à savoir les essais de discrimination chez les animaux non dépendants, l'étirement induit par la phenylquinone et les effets subjectifs chez l'homme. Dans les expériences *in vitro* réalisées sur les récepteurs clonés μ -opiacés de souris (Blake, 1997), l'effet agoniste partiel de la buprénorphine sur l'adénylyl cyclase s'avère être de 80 % de celui de la morphine ou de l'étorphine (agonistes complets) et légèrement supérieur à l'effet de la méthadone (~ 75 %).

En résumé, la buprénorphine est à la fois agoniste et antagoniste dans la mesure où elle stimule les récepteurs μ -opiacés et bloque les récepteurs $\kappa 1$ et, dans une moindre mesure, $\delta 2$. Ce dernier point expliquerait qu'à forte dose la buprénorphine a un effet plus faible, dans différents tests, qu'à dose intermédiaire, le blocage des $\delta 2$ diminuant l'effet μ . Enfin, l'effet sur les récepteurs μ -opiacés est celui d'un agoniste partiel. La buprénorphine présente une exceptionnelle affinité pour les récepteurs μ et s'en dissocie très lentement. Les effets cliniques chez l'homme pourraient être sensiblement différents de ceux observés chez l'animal dans la mesure où plusieurs effets de la buprénorphine sont liés aux interactions spécifiques qui existent entre les récepteurs opiacés de chaque structure cérébrale. Enfin, les données précliniques ne permettent pas de confirmer les arguments selon lesquels le caractère mixte 'agoniste-antagoniste' de la buprénorphine lui conférerait une innocuité chez l'homme quelle qu'en soit la dose.

²D'une façon générale, les actions cliniques (et pré-cliniques) dues à la stimulation des sous-types de récepteurs opiacés (μ , δ et κ) se caractérisent ainsi:

μ (agoniste "endogène" β -endorphine): analgésie, dépression respiratoire, rétention d'urine, constipation motrice, euphorie, catatonie chez le rat et augmentation de l'activité locomotrice chez la souris, diminution des verticalisations chez le rongeur.

δ (agoniste "endogène" leu-enképhaline): beaucoup de similitude avec récepteurs μ sauf l'existence d'une curiosité (augmentation des verticalisations et des visites dans les trous) mais la tolérance et la dépendance sont en principe non croisées avec celles dues à la stimulation des récepteurs μ . L'effet anti-diarrhée est dû à une action sur la sécrétion.

κ (agoniste "endogène" dynorphine A): analgésie (en particulier médullaire), inhibition activité locomotrice, myorelaxation, dysphorie.

3-1.2 Pharmacologie clinique

Les effets de la buprénorphine ont été évalués par voie per linguale, intraveineuse et par voie intramusculaire chez des sujets non dépendants aux opiacés ou chez des sujets dépendants.

3-1.2.1 Etudes chez des sujets non dépendants par voie per linguale.

Deux études ont été effectuées par Walsh (1994, 1995). Les sujets sont dans les deux cas des personnes qui ont consommé des opiacés, qui ont probablement été dépendantes mais ne le sont pas au moment de l'expérience. Les doses étudiées vont de 0,5 à 32 mg en comparaison à la méthadone jusqu'à 60 mg.

- Effets subjectifs :

Dans les deux études, la buprénorphine exerce des effets subjectifs clairs dès les plus faibles doses : 1 mg dans une expérience, 2 mg dans une autre. Les paramètres étudiés sont les effets ressentis quels qu'ils soient, c'est-à-dire les effets positifs, l'euphorie et la sédation.

Globalement, les effets sont proportionnels à la dose. Dans les deux expériences, l'effet global ressenti et la sédation atteignent, dès 8-16 mg, un niveau équivalent à celui de 60 mg de méthadone. Pour l'effet positif et l'euphorie, les résultats sont plus discordants : dans une expérience, il existe un plateau d'effet dès la dose de 2 mg et qui reste inférieur à celui de 60 mg de méthadone. Dans une autre expérience, l'intensité de l'effet obtenu à 8-16 et 32 mg est équivalent à 60 mg de méthadone.

- Paramètres physiologiques :

Le myosis a été évalué dans les deux cas. Dans les deux expériences, l'effet myosique est important, maximal dès les faibles doses (1 à 2 mg) et identique à celui de la méthadone.

La fréquence respiratoire diminue de façon modérée et proportionnelle à la dose. La fréquence est abaissée au maximum de 16 à 12/mn dans une expérience et de 14 à 12/mn dans l'autre.

On observe également un effet sur la saturation du sang artériel en oxygène qui diminue de 98% à 95% dans une expérience et de 95% à 92% dans l'autre. L'effet maximal est identique à celui observé avec 60 mg de méthadone.

En conclusion, les effets de la buprénorphine, sur les paramètres subjectifs et physiologiques sont les effets typiques d'un opiacé. Dans une expérience sur deux, l'effet positif et l'euphorie sont moins intenses qu'avec 60 mg de méthadone.

3-1-2.2 Etudes des effets par voie intraveineuse.

Deux études sont disponibles (Pickworth, 1993 et Zacny, 1997). Dans l'étude de Pickworth, les sujets ont été des consommateurs d'opiacés sans passé de dépendance, dans celle de Zacny, ils peuvent avoir été des utilisateurs 'récréatifs' de drogue sans non plus notion de dépendance. Les doses étudiées vont de 0,075 à 0,3 mg dans l'étude de Pickworth, de 0,3 mg à 1,2 mg dans l'étude de Zacny. Dans les deux expériences, la buprénorphine exerce des effets opiacés typiques. Les effets subjectifs sont ressentis différemment du placebo, dès la plus faible dose et, le plus souvent, augmentent avec la dose. L'effet ressenti comme positif apparaît à 0,3 mg. Il augmente modérément avec la dose. L'effet sur le diamètre pupillaire apparaît dès les doses les plus faibles et est maximal à 1,2 mg. Dans les deux études, la fréquence respiratoire diminue proportionnellement à la dose passant de 20 à 14/mn pour la dose de 1,2 mg.

3-1-2.3 Etude des effets chez des sujets dépendants à la buprénorphine

Une étude (Strain, 1997) a été effectuée chez des sujets dépendants aux opiacés substitués avec 8 mg de buprénorphine par jour. Elle est intéressante car, contrairement aux études précédentes, les sujets sont dépendants, tolérants, au moment de l'expérience. La buprénorphine a été administrée par voie intramusculaire aux doses de 4, 8 et 16 mg, soit l'équivalent de 24 mg par voie sublinguale (voir 3.1.4).

Dans cette expérience, les effets subjectifs de la buprénorphine sont proportionnels à la dose, l'effet maximal étant du même ordre que celui d'un agoniste μ complet, l'hydromorphone.

Le diamètre pupillaire est également diminué ; par contre on ne note pas d'effet sur la respiration.

Chez les sujets dépendants, tolérants, les effets subjectifs ne sont donc maximaux qu'à 16 mg par voie intramusculaire. Il n'y a pas d'effet supplémentaire sur la respiration. Il faut cependant noter que dans une autre expérience, il a été démontré que les effets respiratoires se prolongeaient jusqu'à 24 heures.

En résumé, la buprénorphine se comporte comme un opiacé typique. Globalement les effets sont proportionnels à la dose jusqu'à 16, 32 mg. En revanche, dans un certain nombre de cas, il existe un plateau dès la dose de 4 mg. L'intensité des effets obtenus est globalement identique à celle de 60 mg de méthadone sauf dans une expérience où l'effet euphorisant reste inférieur.

3-1-3 Effets thérapeutiques de la buprénorphine

Cinq études comparatives ont été réalisées chez des patients dépendants des opiacés et sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

Présentation synthétique des résultats des essais de maintenance réalisés aux Etats-Unis

Auteurs	Protocole	Durée	Nb. de sujets	Critères	Résultats
Johnson (1992)	-Buprénorphine 8 mg(B ₈)/ méthadone 20 mg (M ₂₀)/ méthadone 60 mg(M ₆₀) -Counselling/semaine volontaire -Exclusion 3 jours d'absence	17 semaines	N=162	- Rétention - Urines positives/opiacés - Urines négatives deux semaines de suite.	Rétention : $M_{20} < M_{60} \equiv B_8$ Urines positives $M_{20} \equiv M_{60} \equiv B_8$ Urines neg. 2 sem. $M_{20} < M_{60} \equiv B_8$
Strain (1994)	- Buprénorphine 8 mg B ₈ / méthadone 50mg (M ₅₀)/ - Counselling/semaine - Dose flexible à partir de la 16 ^e semaine - Exclusion 3 jours d'absence	26 semaines	N=164 peu traités avant	- Rétention en traitement - Contrôles urinaires opiacés, cocaïne, benzodiazépines	Rétention : $B_{8,9} \equiv M_{54}$ Contrôles urinaires - opiacés, cocaïne: $B < M$ - Benzo : $M \equiv B$
Johnson (1995)	-Placebo/ Buprénorphine 8 mg(B ₈) / - Buprénorphine 2 mg(B ₂) - Dose flexible à partir du 6 ^e jour - Counselling/semaine Exclusion 5 jours d'absence	14 jours	N=150	- Rétention à la dose désignée	Rétention : $B_8 \equiv B_2 > \text{placebo}$
Ling (1995)	-Buprénorphine 8 mg (B ₈)/ méthadone 30 mg (M ₃₀)/ méthadone 80 mg(M ₈₀) -Counselling/semaine volontaire -Réduction de la dose après 4 jours d'absence	un an	N=225	- Rétention en traitement - Contrôles urinaires opiacés, cocaïne, benzodiazépine -Effets subjectifs	Rétention : $B_8 \equiv M_{30} \equiv M_{80}$ Cont. urin. opiacés, $B_8 \equiv M_{30} < M_{80}$ Effets subjectifs $B_8 \equiv M_{30} \equiv M_{80}$
Ling, (1998)	-Buprénorphine : 1 mg (B ₁) / 4 mg (B ₄) / 8 mg (B ₈) / 16 mg (B ₁₆) -Counselling/semaine volontaire -Réinduction du traitement après 4-6 jours d'absence Exclusion si >3 réinductions	16 semaines	736 sujets (12 centres)	- Rétention - Contrôles urinaires opiacés (divers scores) - 'Craving' - Auto-évaluation	Rétention $B_1 < B_4 \equiv B_8 < B_{16}$ Contrôles urinaires $B_1 \equiv B_4 < B_8 \equiv B_{16}$ 'Craving', $B_1 < B_4 \equiv B_8 \equiv B_{16}$ Auto-évaluation $B_1 < B_8$

Tous les essais de maintenance par la buprénorphine ont été faits dans les conditions classiques des essais c'est-à-dire avec un tirage aléatoire et en double insu. La buprénorphine a été utilisée sous forme d'une solution alcoolique à 30 %. Les essais comparatifs avec la méthadone ont fait appel à la méthode du double placebo : le sujet recevait les deux solutions, sirop et ampoule, dont un seulement contenait le médicament actif. Les essais se sont déroulés en ambulatoire, le sujet venant consommer chaque jour son médicament sous supervision ; pour la buprénorphine notamment, la consigne étant de s'abstenir de parler et d'ouvrir la bouche pendant 5 minutes. À l'exception du dernier essai de Ling réalisé dans 12 centres, ces études ont été menées dans un seul centre. Les patients étaient encouragés à participer à des séances individuelles ou collectives de counselling une fois par semaine. Dans deux études (Strain, 1994 et Ling, 1995), des soins médicaux étaient disponibles sur place gratuitement. Les patients n'étaient pas rémunérés.

Lors du recrutement, l'évaluation a vérifié que les sujets répondaient aux critères de dépendance du DSM-III-R. Les patients souffrant de pathologies somatiques sérieuses (diabète non stabilisé, problèmes cardiaques, altération de la fonction hépatique, SIDA etc.) ou psychiatriques (diagnostic psychiatrique, patients sous traitement neuroleptique, etc.) n'étaient pas admis dans l'étude. Les femmes devaient se soumettre à un test de grossesse à l'admission et en cours de suivi.

La rétention en traitement a été utilisée comme critère de jugement dans tous les essais. Ceux de Johnson (1995) et Strain (1994) considèrent la sortie du traitement après trois ou cinq jours d'absence consécutifs. Dans les essais de Ling, les sujets après 3 à 6 jours d'absence, la dose est réduite de moitié (Ling, 1995) ou le traitement est re-introduit en partant de 1 ou 2 mg (Ling, 1998).

Les résultats des contrôles urinaires réalisés trois fois par semaines à jour fixe n'influencent pas la conduite du traitement. Ils sont utilisés de façons diverses dans les critères de jugement. En général seuls les résultats concernant les opiacés sont utilisés : proportion d'urines positives par rapport au nombre théorique ou réels des contrôles urinaires, critères définis par de séries de résultats négatifs consécutifs, nombre de tests négatifs etc. Dans les études de Ling, le score de '*Craving*' est aussi pris en compte.

L'étude de Johnson (1995) est la seule à avoir comparé la buprénorphine à un placebo et à donc été réalisée sur une période extrêmement courte (deux semaines). Elle montre que des doses de 2 et 8 mg sont supérieures au placebo mais diffèrent peu l'une de l'autre.

L'étude de Ling (1998) est la plus importante car elle a comparé, sur un nombre important d'individus, 736 patients répartis en 4 groupes, 4 doses fixes de buprénorphine (1, 4, 8 et 16 mg) sur une durée de 4 mois.

La dose de 1 mg a été utilisée comme placebo impur. Les taux de rétention à 4 mois augmentent avec la dose et sont respectivement 40, 51, 52 et 61%. Les doses de 4, 8 et 16 mg sont donc supérieures à celle de 1 mg et de fait, bien que l'essai ait été planifié pour tester si la dose de 8 mg était supérieure à celle de 1 mg, on peut quand même prendre en compte que la dose de 16 mg semble la plus efficace alors que les effets indésirables ne semblent pas augmenter de façon importante avec la dose dans cette étude.

Les trois autres études comparaient la buprénorphine à la méthadone.

L'étude de Johnson (1992) a comparé 8 mg de buprénorphine à 20 et 60 mg de méthadone sur une période de 4 mois. Dans cette étude, 8 mg de buprénorphine apparaissent peu différents de 60 mg de méthadone. Ces deux traitements étant supérieurs à 20 mg de méthadone.

L'étude de Strain (1994) a comparé des doses adaptables de buprénorphine et de méthadone sur une période de 4 mois. Cette étude donne des résultats similaires à la précédente : une dose moyenne de 8,9 mg de buprénorphine est non différente de 54 mg de méthadone.

L'étude de Ling (1996) a comparé 8 mg de buprénorphine à 30 et 80 mg méthadone sur une durée particulièrement longue (un an). La dose de 8 mg de buprénorphine apparaît non différente de 30 mg de méthadone. Ces deux traitements étant inférieurs à 80 mg de méthadone.

En conclusion, sur le critère principal de rétention dans l'essai à 4 mois et plus, 8 mg de buprénorphine semblent donner des résultats thérapeutiques du même ordre que 30 à 60 mg de méthadone, plus proche de 60 mg.

Dans l'étude de Ling, il faut noter que 16 mg donnent de meilleurs résultats que 8 mg. La posologie optimale pourrait donc être plus proche de 16 que de 8 mg. Il convient de noter que dans ces études, la forme pharmaceutique utilisée est la solution alcoolique par voie per linguale et non la forme utilisée en France pour le traitement de substitution.

3-1-4 Biodisponibilité

La biodisponibilité absolue de la voie sublinguale est de 35 à 55 % ce qui recouvre une grande variabilité interindividuelle. Elle représente 60 à 70 % de la voie parentérale tandis que celle de la voie orale représente moins de 15 % (Monographie Schering Plough). Les essais thérapeutiques mentionnés ci-dessus ont été réalisés avec une solution alcoolique à 30 %. La biodisponibilité par voie perlinguale de la forme comprimé utilisée en France est réduite à 50-60 % par rapport à la solution alcoolique, avec une absorption plus lente. Les effets agonistes étaient, de ce fait, significativement plus faibles (Mendelson, 1995)³.

3-2 Le risque de surdosage

La buprénorphine, comme tout opiacé, agit sur la fonction respiratoire. Toutefois, ses propriétés apparaissent comme protectrices vis-à-vis des surdosages en héroïne. On assiste depuis la mise sur le marché du Subutex® à une baisse importante des surdoses tandis que des cas mortels font dans le même temps l'objet de publication dans la presse médicale et dans les média.

3-2.1 Buprénorphine et risque de surdose : protection et risques théoriques

Du fait de ses propriétés agoniste partiel/antagoniste, la buprénorphine se comporte comme un antagoniste vis-à-vis d'agonistes complets tels que l'héroïne et la morphine. En effet, la buprénorphine occupe le site récepteur, exerce un effet partiel et ne permet plus à l'agoniste complet de se fixer comme pour tout antagonisme compétitif (si la dose d'agoniste complet est suffisante, il est alors possible de déplacer la buprénorphine et de retrouver un effet maximal). C'est l'une des raisons pour laquelle la buprénorphine protège des surdoses d'héroïne. Une autre raison est que malgré son effet partiel, la buprénorphine maintient un certain degré de désensibilisation du système opiacé.

Le traitement de 'substitution', en maintenant une occupation constante des récepteurs opiacés, évite la resensibilisation due à la rupture de stock de drogue qui est à l'origine des surdoses. En occupant les récepteurs opiacés avec une très bonne affinité, la buprénorphine empêche partiellement l'héroïne de les atteindre et protège donc partiellement des surdoses à l'héroïne. Il faudra donc plus d'héroïne pour atteindre une dépression respiratoire mortelle mais il ne s'agit évidemment que d'une protection partielle (techniquement on parle d'un phénomène de compétition : celui qui a la meilleure affinité se lie mieux au récepteur opiacé que celui dont l'affinité est moins bonne; mais si celui dont l'affinité est moins bonne est beaucoup plus concentré que celui qui a une très bonne affinité, il arrive à déplacer ce

³ Une étude de la biodisponibilité comparant comprimés sublinguaux et solution alcoolique a été faite chez 6 hommes. La solution de 8 mg devait être retenue pendant 5 minutes et le comprimé jusqu'à ce que le sujet ait la sensation subjective que le comprimé était dissous (5 à 10 minutes). Des prélèvements sanguins ont été effectués de 0 à 48 heures (16 mesures) après l'administration. Des analyses par chromatographie gazeuse (gas chromatographic assay with electron-capture detection) ont été réalisées ainsi qu'un relevé des effets subjectifs.

dernier). Cependant il existe bien une relation dose-effet pour la dépression respiratoire et les interactions, notamment avec d'autres déprimeurs comme les benzodiazépines ne sont pas connues.

3-2.2 Les cas de surdosage rapportés en France

La littérature, qui a trait aux formes faiblement dosées disponibles jusqu'à la mise sur le marché du Subutex®, ne rapporte pas de cas de surdosage mortels de buprénorphine avant la publication des cas français (Tracqui, 1997). L'Agence du Médicament signalait 11 cas en février 1997. Une expertise a été menée à la demande de l'Agence du Médicament par le réseau des Centres de Pharmacovigilance qui a conclu à la nécessité de renforcer les mises en garde auprès des médecins sur le mésusage et les associations avec les benzodiazépines. Il convient cependant de noter que selon les textes légaux, le surdosage n'entre pas dans le champ d'action de la pharmacovigilance.

P. Kintz exerçant à l'Institut de Médecine Légale de Strasbourg a rapporté devant le groupe (réunion du 4 février) les résultats de l'expertise de 20 décès attribués à une association de buprénorphine et de benzodiazépines ; ces cas ont été récemment publiés ainsi que 29 cas d'intoxication aiguë dans la revue La Presse Médicale du 28 mars 1998 (Tracqui, 1998). Ces cas, expertisés dans le cadre de procédures judiciaires, n'ont pas été rapportés à l'Agence du Médicament ainsi que le décret du 13 mars 1995 en fait obligation. S'agissant de cas expertisés dans le cadre de procédures judiciaires, ils ont dû être normalement rapportés au fichier de l'OCRTIS par les services de police judiciaire dans la mesure où il ne s'agissait pas d'actes intentionnels (suicide ou homicide). Une vérification de l'enregistrement dans la base de données de l'OCRTIS serait possible dans le respect de la confidentialité à partir des données d'Etat Civil.

Les dosages des substances ont été faits dans le sang, la bile, d'autres tissus biologiques (cœur, rein, foie, encéphale) et les cheveux. Dans 18 cas, des benzodiazépines ont été retrouvées avec des doses élevées. L'alcool est retrouvé 7 fois. Les concentrations retrouvées pour la buprénorphine et la norbuprénorphine se situent selon les auteurs dans un ordre thérapeutique ou légèrement supratherapeutiques. Les investigations anatomiques indiquent que les décès sont survenus par dépression respiratoire après une phase agonique de 6 à 8 heures.

Les cas publiés ont été étudiés dans un seul laboratoire car le dosage de la buprénorphine n'est réalisé que dans quelques laboratoires de médecine légale équipés de la technique de Chromatographie liquide couplée à la spectrographie de masse. Une étude complète de ces cas et la confrontation avec des données d'autres origines serait nécessaire, mais elle est du ressort des autorités sanitaires.

Les cas français peuvent s'analyser au regard de ce qui se passe dans d'autres pays où les traitements de substitution sont répandus depuis plus longtemps : la présence de produit de substitution est mise en évidence chez des personnes décédées de surdosage, certaines étant effectivement suivies pour des traitements de substitution, d'autres pas ; l'association avec les benzodiazépines est fréquente et peut être analysée à la fois comme un marqueur de risques (les polytoxicomanes cumulant des facteurs de risque) et comme un facteur contribuant à la survenue de la dépression respiratoire conduisant au décès.

On peut résumer la question du risque d'overdose en relation avec les traitements de buprénorphine de la façon suivante :

- Le fait que la buprénorphine ne soit que partiellement satisfaisante pour le toxicomane (compte tenu de son effet agoniste partiel mais sans rapport direct avec sa très bonne affinité) peut déclencher une sensation de manque psychique (dysphorie) qui entraîne l'utilisation des benzodiazépines pour le compenser.
- L'association de ces deux substances (buprénorphine-benzodiazépines) semble avoir un effet synergique sur la dépression respiratoire.
- Les benzodiazépines sont utilisées pour compenser les conséquences d'une rupture de stock de produit (il ne s'agit pas ici de produit de substitution mais de n'importe quel produit utilisé par le toxicomane). Leur action désinhibitrice peut conduire, non pas à augmenter les doses, mais à ne pas

faire preuve de prudence lorsque le produit recherché réapparaît. En l'occurrence la prise de benzodiazépines peut conduire à reprendre la consommation à un niveau identique ou voisin de ce qu'il était avant la rupture de stock.

3-2.2 Conséquences en termes de santé publique

La consommation de benzodiazépines par les usagers d'héroïne est largement répandue dans tous les pays, y compris chez des sujets en traitement de substitution et est associée à des risques accrus, en particulier de surdosage. Les médecins et les professionnels des services de soins et de prévention comme les usagers sont de plus en plus alertés par les risques de ces consommations⁴.

Les mises en garde des médecins contre les associations entre buprénorphine et benzodiazépines doivent être rappelées à la fois pour la prescription et pour une information insistante des patients sur les risques de la prise concomitante. Des actions d'information déjà engagées auprès des usagers devraient être systématisées. Le problème se pose cependant pour les sujets dépendants simultanément de l'héroïne et des benzodiazépines chez lesquels est institué un traitement de substitution compte tenu des risques associés à un sevrage brutal des benzodiazépines. La réponse serait d'associer un sevrage progressif des benzodiazépines avec une augmentation progressive du produit de substitution, en démarrant par des doses à peine efficaces. Un tel protocole, raisonnable sur le plan du risque, est cependant peu réaliste auprès des usagers dépendants.

3-3. Conclusion et recommandations

La buprénorphine, agoniste partiel μ et antagoniste κ , est perçue comme une substance moins dangereuse et plus facile à manier que les agonistes complets comme la morphine ou la méthadone. Compte tenu des données expérimentales, on escompte un effet thérapeutique peut-être inférieur, mais comportant moins de risque, même à fortes ou très fortes doses qu'avec la méthadone.

Cependant, l'effet agoniste partiel n'est pas démontré chez l'Homme car il est impossible de le faire. En effet, il faudrait documenter chez l'Homme les effets de fortes doses de méthadone et de buprénorphine, jusqu'à obtenir des plateaux d'effet dont on pourrait comparer les niveaux. Le plateau d'effet n'est observé que pour le myosis. Il n'est clairement observé ni pour les effets subjectifs positifs, ni pour la dépression respiratoire. Il y a donc incertitude sur les effets recherchés chez l'Homme mais surtout sur les effets indésirables de doses supérieures à 16 mg. Compte tenu de la variabilité interindividuelle, la même incertitude existe pour les sujets recevant 16 mg mais ayant des taux sanguins les plus élevés et/ou la plus grande sensibilité.

Les données de l'essai thérapeutique le plus important réalisé pour la FDA (Ling, 1998) suggèrent fortement qu'une dose de 16 mg pourrait être plus efficace que 8 mg. Il semble donc que la buprénorphine à la dose de 8 à 16 mg (solution alcoolique) a un rapport bénéfice risque comparable à celui de 60 mg de méthadone, dose moyenne des sujets en maintenance. On ne dispose pas de données qui permettent de comparer le bénéfice et surtout les risques de doses supérieures ou à ces doses chez les sujets les plus sensibles.

La buprénorphine présente une meilleure affinité et une moins bonne efficacité pour les récepteurs μ -opiacés que la plupart des agonistes comme la morphine ou l'héroïne. Sa très bonne affinité est vraisemblablement liée à sa faible vitesse de dissociation du récepteur μ -opiacé et à sa grande lipophilicité. Le fait d'occuper relativement longtemps les récepteurs μ -opiacés a sans doute des conséquences sur la sensibilité de ces récepteurs et par conséquent sur les effets ressentis par

⁴Les ventes des deux médicaments les plus utilisés par les usagers de drogue Tranxène® 50 et Rohypnol® ont baissé au cours des deux dernières années : moins 6,5 % pour le premier entre le 1er semestre 1995 et le 1er semestre 1997, moins 20 % par an pour le second (données communiquées par les laboratoires SANOFI et Roche). Toutefois ces évolutions sont difficiles à interpréter sans une information sur la part des prescriptions aux usagers de drogue.

l'utilisateur à l'occasion des prises qui suivront, qu'il s'agisse de buprénorphine ou d'autres agonistes opiacés. Il est donc probable que pour certains utilisateurs la buprénorphine est considérée comme 'un mauvais opiacé' et que cela les conduit à tenter d'améliorer l'effet en utilisant l'injection intraveineuse. Dans ce contexte, il semble logique de proposer que le praticien dispose d'une gamme plus large de produits opiacés, d'affinité et d'efficacité variables, afin de pouvoir répondre de la façon la plus adaptée au besoin du toxicomane et ainsi diminuer la tentation de l'injection.

Le concept d'agoniste partiel reste intéressant mais, comme on l'a dit plus haut, difficile voire impossible à démontrer chez l'Homme. La variabilité interindividuelle de la buprénorphine est importante, ce qui est vrai pour beaucoup de médicaments mais gênant lorsque la marge thérapeutique est faible.

La forme pharmaceutique utilisée en France a une biodisponibilité très inférieure à la solution alcoolique (environ 60%) et n'a été étudiée que sur un effectif très faible (6 sujets), ce qui est peu, et très insuffisant pour évaluer la variabilité interindividuelle surajoutée par cette forme pharmaceutique. Une étude de la biodisponibilité du Subutex® devrait être menée sur un nombre de sujets suffisant pour apprécier cette variabilité interindividuelle essentielle pour apprécier les risques. Les dosages des taux sanguins en relation avec les doses devraient être mis en relation avec les effets subjectifs et les effets indésirables, principalement la dépression respiratoire afin d'évaluer les risques pour les sujets les plus sensibles.

Concernant l'interaction avec les benzodiazépines; à la suite des cas de décès observés une étude serait en cours chez l'animal à la demande du laboratoire Schering Plough dans un laboratoire universitaire. Le protocole et les résultats de cette étude devront être examinés de façon très attentive pour évaluer les risques.

Au delà des cas rapportés à ce jour, une expertise des décès dans lesquels le rôle de la buprénorphine est suspecté devrait être menée de façon systématique ce qui nécessite une coopération avec les services de Justice et les Instituts de Médecine Légale.

Ces travaux devraient être complétés par une étude des surdoses non mortelles des patients admis dans les urgences et les réanimations hospitalières permettant de documenter les consommations et les circonstances des accidents.

4. Les modalités de mise à disposition et de suivi du traitement en France permettent-elles d'améliorer la situation des personnes traitées : réduction de la mortalité, réduction de la transmission des infections virales, amélioration de l'accès aux soins, amélioration de la situation sociale des usagers ?

L'expérience acquise en matière d'évaluation concerne principalement, comme on l'a dit, la méthadone. On dispose de données portant sur la rétention en traitement, les résultats concernant non seulement la consommation de drogues illicites mais aussi la mortalité, l'évolution de la situation sociale, de la délinquance, de la santé physique et psychologique ou encore le devenir à long terme des personnes admises en traitement de méthadone.

Concernant la buprénorphine, on ne dispose que des études conduites aux Etats-Unis dans un cadre expérimental pour étudier l'efficacité thérapeutique comme on l'a vu dans les pages précédentes. Compte tenu de leurs objectifs, ces études ont exclu des situations fréquentes chez les personnes dépendantes de l'héroïne : buveurs excessifs et polytoxicomanes, personnes ayant une pathologie somatique grave (infection VIH, hépatites), femmes enceintes, sans compter les troubles ou maladies psychiatriques. De plus les conditions de distribution et de surveillance du traitement sont évidemment très différentes, en France, de ce cadre expérimental avec :

- l'absence de règles concernant la continuité ou l'interruption du traitement, notamment en cas de poursuite de la consommation de produits illicites, de l'injection etc. ;
- la possibilité pour le sujet de faire varier, en plus ou en moins, la dose effectivement consommée, le nombre de prises, le mode de consommation avec, on le sait, un recours important à l'injection ;
- mais aussi avec des modalités variables de prise en charge, allant de la seule prescription parfois pour une longue durée (28 jours) à une prise en charge très intensive comportant des soins somatiques, psychiatriques, un suivi social et éducatif, des aides matérielles etc.

4-1 Rappel de quelques résultats concernant l'évaluation des traitements de substitution par la méthadone

Les évaluations à long terme sont particulièrement difficiles puisqu'on sait que souvent plusieurs épisodes de traitement et des traitements différents sont nécessaires dans un processus de sortie de la toxicomanie. Les facteurs qui influencent l'issue des traitements concernent les modalités de traitement et les caractéristiques des individus. Bertschy a proposé en 1995 une synthèse des études d'évaluation. La maintenance par la méthadone réduit la consommation d'héroïne : une partie des sujets arrêtent leur consommation, ceux qui la poursuivent en réduisent l'intensité. Cette réduction globale apparaît plus importante que celle obtenue par d'autres modalités thérapeutiques. Par contre, les résultats concernant la consommation de cocaïne, de sédatifs, d'alcool et de cannabis sont beaucoup plus hétérogènes : cette hétérogénéité est liée aux contextes plus généraux d'utilisation de ces substances dans les différents pays aux diverses époques considérées. De toute façon la consommation de produits avant le traitement influence fortement leur consommation lors du traitement de maintenance. Il n'y aurait pas globalement d'effet d'aggravation de ces consommations. En ce qui concerne la délinquance, on observe une diminution appréciée par les durées d'incarcération. En matière d'insertion sociale, les changements sont minces mais les critères d'emploi par exemple sont devenus des critères sévères dans des économies en sous emploi chronique. La mortalité est un indicateur difficile à mesurer pour des raisons méthodologiques. Les résultats vont dans le sens d'une réduction de la mortalité, d'autant plus importante que les sujets sont restés longtemps en traitement (Bertschy, 1995). Concernant les infections virales, les études de cohorte sont rares mais Metzger (1992) a mis en évidence une réduction des séroconversions au VIH en relation avec le traitement de substitution.

4-2 Les apports des études françaises en cours

Quatre travaux d'évaluation, partiellement publiés, ont été présentés par leurs responsables aux membres du groupe de travail. On a également tenu compte des résultats diffusés concernant

l'évaluation nationale sur les patients recevant des traitements de méthadone dans les centres de soins que mène F. Facy.

Les informations relatives à ces études sont succinctement présentées dans le tableau de la page suivante.

4-2.1 L'étude SPESUB

L'enquête SPESUB est une enquête nationale, menée sur un échantillon important (107 médecins, 1019 patients), composé des premiers patients mis sous Subutex® suivis de façon prospective pendant deux ans avec un outil d'évaluation comportant de nombreuses dimensions. Elle est menée par des médecins affiliés à des réseaux et dont certains avaient une expérience ancienne des traitements de substitution. Cette affiliation correspond cependant à des conditions de prise en charge et à des conceptions très hétérogènes.

La population sur laquelle porte l'étude est aussi caractérisée par le fait qu'une partie des sujets avaient déjà une prise en charge au moment de la mise sur le marché du Subutex® : compte tenu des conditions de démarrage de l'enquête et des critères d'inclusion (les 10 premiers patients à partir du début de l'étude) des patients ont été inclus alors qu'ils avaient déjà commencé un traitement de substitution ; il y a donc trois groupes : des patients qui étaient en traitement au temps T0 (inclusion dans l'étude), des patients qui commencent le traitement à T0, des patients qui commencent un traitement de substitution mais en ont déjà reçu antérieurement. Les conséquences de cette diversité de situations sur les résultats pourront être contrôlés dans l'analyse.

L'information porte principalement sur le taux de rétention en traitement et certains de ses déterminants : caractéristiques individuelles, ancienneté de l'usage, éléments de la situation sociale et médicale. Elle comportera également des résultats sur le type de prise en charge. Elle permettra aussi d'apprécier certains éléments d'efficacité des traitements : consommation de produits illicites, évolution de la situation sociale, accès aux soins. La psychopathologie est explorée de façon assez sommaire. Un autre objectif secondaire est d'identifier les facteurs de risque de sortie du traitement et de décrire le fonctionnement en réseau à travers la prise en charge pluridisciplinaire des patients.

Etudes françaises de suivi de patients recevant des traitements de substitution

Caractéristiques de l'étude	F. Facy : Suivi national des patients sous méthadone	EVAL: SPESUB	D. Bry : RVH Vaucluse	S (Paris, 1997)
Produit étudié	méthadone	Subutex®	Subutex®/méthadone/ autre	
Statut de l'étude en janvier 1998	en cours rapports intermédiaires	suivi terminé- rapport intermédiaire -résultats en cours	terminé-publié	terminé-co
Date d'inclusion	continue depuis 1993	de mars à septembre 1996	situation en juin 1997	
Durée du suivi	continu : avec bilan à un mois puis tous les 6 mois	un an : avec bilan à 3, 6 et 12 mois	transversale avec 6 mois de suivi au moins	évaluat
Inclusion dans l'étude /début du traitement	admission en centre méthadone avec notion de substitution antérieure pour certains	66 % substitués au moment de l'inclusion	notion inconnue	inclus
Lieu de suivi	centres spécialisés	médecins généralistes en réseau	un réseau	
Instruments de suivi	questionnaire ad hoc sur dossier- scores	questionnaire ad hoc sur dossier -scores	questionnaire ad hoc sur dossier	questio
Nombre de sujets inclus	3357	1019	197	
Age moyen des patients	32 ans	31 ans	30 ans	
Séropositivité VIH	29 %	15 %	12 %	
Dose moyenne	méthadone 65 mg à T0, 64 mg en 1996 (durée de suivi variable)	7,6 mg à T0, 7,4 mg à T6	10 mg à 14 mois de suivi en moyenne	
Taux de rétention en traitement	non disponible	à 6 mois : 70 %	inconnu	82 % s
Co-prescription de psychotropes	antidépresseurs :20 % neuroleptiques: 13 % autres: 43 %	30 %	32 %	consom
Prise en charge complémentaire	46 % entretiens psy. moy:3/mois 51% suivi socio-éducatif	T0: 50,2 % dont psy 28 % T6: 40,1 % dont psy 20 %	20% travailleurs sociaux 40% centres spécialisés 7% secteur psychiatrique 37% suivi hospitalier	de
Evolution des indicateurs psychosociaux	réduction des scores médians des échelles	amélioration concernant le logement, le travail. pas de résultat pour les scores	amélioration concernant le logement, le travail. Pas de notion concernant l'état psychologique	améliora liées à l' professio
Consommation d'héroïne/opiacés	56 % en 1996	au moins un produit illicite dans le dernier mois: 24 %	14 %	
Maintien de l'injection		injection : 24,6% dont Subutex® 11,6 %	12 %	

Les caractéristiques démographiques des sujets enquêtés sont proches de celle d'autres populations traitées, cependant malgré un niveau d'étude assez faible, il semble que cette population ait une meilleure insertion sociale notamment en terme d'activité professionnelle puisque la moitié avait une activité dans le mois précédant le recrutement dans l'étude. 85 % avaient un logement stable, la stabilité caractérisant donc la situation de la majorité sur ces deux plans. A 6 mois, 7,9 % vs 3,8 % pour le logement, et 19,7 % vs 12,6 % pour l'emploi. On observe plus d'amélioration que de dégradation pour le logement Le taux de rétention est relativement bon : environ 70 % à 12 mois avec le même praticien. Une partie des sujets non suivis (un tiers environ) sont dans un autre contexte de soins. Le suivi de l'étude prévu pour un an est prolongé jusqu'à deux ans. La dimension psychopathologique est peu abordée. La poursuite de la consommation d'héroïne est évaluée uniquement sur des déclarations. Certains indicateurs sont affinés pour la deuxième année.

Cette étude réalisée à l'initiative et avec un financement de l'industriel par une société d'étude privée, a souvent été critiquée pour ces raisons. Compte tenu de son importance, un audit par un comité indépendant permettrait de bien évaluer la portée des résultats observés.

4-2.2 Suivi comparatif des patients sous méthadone et sous buprénorphine (Pr. Tignol, M. Auriacombe, Université de Bordeaux 2, laboratoire de Psychiatrie)

Les objectifs de l'étude menée à Bordeaux et à Bayonne sous la responsabilité de Marc Auriacombe et de Jean Tignol sont différents. Il s'agit d'étudier l'évolution de la psychopathologie et de la qualité de vie sous trois conditions thérapeutiques : méthadone, buprénorphine encadrée par des psychiatres, buprénorphine en médecine générale de ville avec deux modalités pour la délivrance du médicament. Le traitement est soumis à un protocole qui comporte une évaluation initiale par un psychiatre et le choix d'un produit par celui-ci sans randomisation. Le traitement est délivré en centre pour la méthadone, en pharmacie (choisie par le patient) pour le Subutex® et pris sous contrôle. La condition thérapeutique doit être acceptée par le patient, il y a donc une autosélection du patient pour chaque modalité de soins. Les groupes apparaissent similaires "sur l'essentiel".

L'objectif est d'optimiser le traitement en l'intensifiant si le sujet continue à consommer de l'héroïne. Tous les patients ont accès en principe aux mêmes services sociaux. L'évaluation est réalisée sur la base d'outils standardisés administrés par des professionnels indépendants des soignants référents.

Cette étude a débuté en 1988 : en 1988-90, le seul produit disponible était la buprénorphine peu dosée, la dose prescrite était de 2 mg, puis entre 1990-96, 6 mg ce qui impliquait compte tenu du dosage une absorption d'environ 30 minutes, puis à partir de 1992-3, la méthadone a été introduite dans l'étude. Les résultats seront disponibles en 1998-9. Depuis 1992, 380 sujets ont été inclus dont 202 sous buprénorphine. Les résultats intermédiaires indiquent que le taux de rétention et l'amélioration sont d'autant meilleurs que le cadre est strict.

4-2.3 Les études menées par les réseaux de médecins généralistes

L'étude menée dans le Vaucluse et présentée par Didier Bry rend compte de l'activité d'un réseau qui n'a pas de structure propre et correspond pour l'essentiel à une formation donnée aux médecins généralistes de ville et à des relations avec le centre spécialisé avec lequel une bonne partie des patients sont pris en charge de façon simultanée. L'étude réalisée sans moyens repose sur l'exploitation d'un dossier standardisé simple rempli par les médecins généralistes. L'étude a été menée en juin 1997 : elle porte sur les patients suivis depuis au moins 6 mois. Si la situation est stable du point de vue des entrées et sorties, on peut considérer que le taux de rétention à 6 mois est de l'ordre de 60 à 65 %. Il s'agit d'une étude descriptive qui montre des améliorations sous traitement dans le domaine du travail, du logement, du suivi médical. L'étude souligne les difficultés de la prise en charge psychologique puisque si 55% des patients sont considérés comme pouvant bénéficier d'un suivi psychiatrique ou psychologique, seuls 20 % y ont effectivement recours.

Le réseau REPSUD06 de Nice, créé en 1993, fonctionne de façon différente puisqu'il a un centre avec une assistante sociale et des bénévoles et un réseau de 80 médecins. Il a commencé les traitements de substitution depuis 1993 avec le sulfate de morphine et le Temgésic®. Jusqu'au début 1997, 680 patients ont été pris en charge et 504 étaient suivis d'une façon ou d'une autre dans le réseau. C'est une population très marquée par l'infection VIH dans laquelle l'objectif de réduction des risques est très important. Deux jeunes sociologues ont fait une étude sur les patients pris en charge dans le cadre d'une étude sur l'exclusion sociale dans les Alpes-Maritimes : 250 sujets ont été interrogés au moment de leur entrée dans le réseau mais seulement 51 ont pu être réinterrogés, les résultats sont donc difficiles à apprécier même si on note sur de nombreux thèmes une évolution favorable notamment en termes sociaux (Decrouy, 1997).

Le réseau REPSUD06 a été sollicité dans le cadre de l'étude SUBTARES soutenue par le laboratoire Schering Plough. Cette étude porte sur 40 patients dans 4 réseaux (outre REPSUD06, Paris Rive Gauche, Strasbourg et Bordeaux) : ces patients devaient être tirés au sort dans la clientèle de médecins ayant prescrit des traitements à au moins deux patients, chacun de ces médecins ne devant contribuer à l'enquête que pour 5 patients au plus. Il s'agit d'une enquête rétrospective sur dossiers médicaux. Les données ont été présentées par Alain Mucchielli : la rétention à 6 mois est de 81 %, l'injection du Subutex® concerne 31 % des sujets ; l'utilisation des benzodiazépines a notablement baissé. L'information sur la méthodologie de cette étude est assez faible.

4.2.3 Etude multicentrique des profils de réponders à la buprénorphine en traitement de substitution à la dépendance aux opiacés, PHRC, Sainte-Anne, Paris

Cette rapide revue ne prend pas en compte une étude en cours dans le cadre d'un PHRC réalisée à l'hôpital Sainte-Anne sous la responsabilité du Pr. J-P. Olié et de X. Laqueille dont le groupe n'a pas eu connaissance à temps. L'étude porte sur 150 patients recrutés dans 12 centres, également répartis entre province et région parisienne. Elle vise à définir les profils biologique et psychologique de réponders et de non réponders à la buprénorphine. Le traitement est remis sur place deux fois par semaine et les patients sont soumis à des contrôles urinaires. Les posologies sont de 6 à 16 mg. Les critères retenus sont la rétention en traitement et la présence d'opiacés dans les urines. Les patients sont évalués à l'aide d'instruments standardisés (DIGS, MMPI, ASI, Echelles de sensation, d'agressivité, de dépressivité), des dosages sanguins de buprénorphine sont également réalisés. Le suivi est réalisé sur trois mois. Le recueil d'information s'achèvera fin 1998.

4-2.3 Bilan et perspectives provisoires

Les études réalisées sont des études d'observation à l'exception du PHRC parisien et de l'étude bordelaise qui comporte un protocole de recherche très lourd et est la seule à permettre une comparaison entre méthadone et buprénorphine avec un intérêt centré sur la psychopathologie. Ces études tendent à montrer un bon taux de maintien en traitement¹ et une certaine amélioration de la situation sociale appréhendée par une couverture sociale effective, l'évolution du mode de logement, l'emploi à l'aide de notions relativement grossières. La réduction de la consommation de produits illicites est faiblement documentée et n'est pas contrôlée par des analyses objectives (par exemple des contrôles urinaires ou un interrogatoire systématique des consultants). Les résultats de SPESUB à un an, bientôt disponibles, et à deux ans devraient apporter des informations très utiles sur les facteurs associés (caractéristiques du sujet et de sa toxicomanie à l'admission, état de santé, caractéristiques de la prise en charge, éventuellement caractéristiques du prescripteur) au maintien en traitement ainsi qu'à certains types de résultats (amélioration de la situation sociale, consommation de substances associées, etc.).

Les études sont menées dans des réseaux de médecins ayant reçu une formation et ayant certains modes de travail communs (éventuellement : dossier, relations avec d'autres services, orientation des

¹ Le terme de rétention en traitement est aussi fréquemment utilisé.

patients, service social) alors qu'une partie (inconnue) des prescriptions est faite d'une part en centre spécialisé, d'autre part par des médecins n'appartenant pas à des réseaux. Dans une étude réalisée par un bureau d'étude pour le laboratoire Schering Plough, parmi 200 médecins ayant prescrit du Subutex® en avril 1997, la moitié environ prenaient en charge 6 patients ou plus.

4-2.4 Questions de recherche

Les études en cours ne rendront donc pas compte des sujets ayant débuté des traitements plus récemment, ce qui peut correspondre à un profil d'usagers différent mais aussi à une expérience différente des prescripteurs. En ce sens, une étude complémentaire auprès d'un échantillon d'usagers entrant en traitement en 1998 pourrait être utile.

Par contre, une étude auprès de médecins n'ayant qu'une activité très limitée et sporadique apparaît de peu d'intérêt et difficile à réaliser. Il serait nécessaire d'évaluer la répartition des patients entre les divers types de prescripteurs, ce qui devrait être possible à partir de l'étude que doit mener EVAL auprès d'un échantillon de généralistes (recherche OFDT prévue en 1998) ou à partir d'une étude auprès des caisses d'Assurance-Maladie ou dans les comités départementaux de suivi.

On peut faire l'hypothèse que, comme pour la méthadone, les résultats des traitements de substitution dépendent des caractéristiques de la population traitée, de l'adéquation des prescriptions notamment en terme de dose et de la qualité de la prise en charge. Si la rétention en traitement est un indicateur très important, on doit aussi envisager la consommation concomitante de produits licites et illicites, l'évolution de la situation sociale. De plus l'évaluation par le sujet lui-même du bénéfice du traitement en fonction de ses attentes devrait être prise en compte avec des échelles de type qualité de vie adaptées à la situation des usagers de drogue.

Documenter les pratiques médicales

La question des doses est difficile à documenter sur la base des études conduites jusqu'à présent compte tenu de l'absence d'information sur l'attitude des médecins face à de mauvais résultats du traitement caractérisés par la poursuite de l'usage des drogues illicites, l'injection du Subutex®, l'alcoolisation, la consommation de benzodiazépines, l'irrégularité du suivi etc. Il peut y avoir une tendance chez certains prescripteurs dans un traitement de substitution à minimiser les doses. Les données communiquées par le Laboratoire Schering Plough sur la base des enquêtes réalisées de façon semestrielle auprès des médecins et des pharmaciens montrent une tendance à prescrire des doses faibles (7 pharmaciens sur 10 rapportent une posologie dominante de 2 mg à 6 mg en novembre 1997) ; dans l'enquête SPESUB, à 6 mois la posologie moyenne était de 7 mg.

Une étude des pratiques serait donc nécessaire portant sur les critères de décision et d'adaptation de la prescription et de la prise en charge.

Comparer les indications de la méthadone et du Subutex®

Actuellement cette indication est déterminée par la réglementation et non sur des critères cliniques. En France, actuellement les médecins de ville n'ont pas le choix entre la méthadone et le Subutex® sauf à adresser le patient vers un centre spécialisé où il avait justement choisi de ne pas aller. Le médecin peut avoir tendance à prescrire le Subutex® pour nouer le contact avec le patient et répondre à sa demande de soins. De plus dans certaines régions, les centres méthadone peuvent être difficiles d'accès pour des raisons géographiques et le principe d'une venue quotidienne au moins pendant plusieurs semaines peut être rédhibitoire. Par ailleurs, les généralistes de ville ne peuvent faire passer un patient du Subutex® à la méthadone qu'en l'adressant pour une période plus ou moins longue à un centre spécialisé qui peut ne pas prendre en considération cette indication. Il existe aussi un risque d'interrompre la prise en charge si le patient n'est pas d'accord.

La possibilité pour les médecins de ville de prescrire, en première intention, l'un ou l'autre des traitements devrait être considérée. Elle passe par une certaine homogénéisation du cadre de prescription et donc un assouplissement de l'accès à la méthadone.

Par ailleurs une étude devrait être réalisée pour comparer des stratégies face à un échec du traitement par le Subutex®, en particulier en, comparant l'augmentation de la dose de Subutex® et le passage à la méthadone en médecine de ville. Ceci nécessite d'abord de définir des critères d'échec ou de mauvais résultats, de mettre en oeuvre une assignation aléatoire et pour l'évaluation thérapeutique d'utiliser des critères objectifs de contrôles urinaires ainsi que des instruments validés mesurant l'évolution des diverses dimensions de la situation des usagers et/ou la qualité de vie.

4-3 L'injection du Subutex®

Beaucoup d'acteurs de terrain rapportent une fréquence élevée de l'injection du Subutex® qui met en cause l'objectif de réduction de transmission des infections virales et semble se traduire par des complications locales. Bien que les comprimés de Temgésic® aient été souvent injectés par le passé ou dans les autres pays, l'ampleur du phénomène d'injection rapporté par les intervenants de terrain avait été tout à fait sous-estimée.

4.3.1 Fréquence et facteurs associés à l'injection du Subutex®.

Dans les études réalisées en France, cette information n'avait pas été recherchée de façon détaillée et systématique par un interrogatoire précis ou la recherche des traces d'injection. Jusqu'à maintenant on ne dispose que de quelques données des études sur les usagers, basées sur la déclaration, qui en situent la fréquence autour de 12 à 31 % des personnes en traitement. Cependant cette fréquence n'indique pas s'il s'agit d'une injection systématique du Subutex® ou s'il s'agit du recours à l'injection au cours d'une période donnée, comment ce comportement évolue au cours du traitement etc. Certains intervenants des services de première ligne ont le sentiment que cette pratique est encore plus fréquente. Toutefois, ils rapportent une information perçue le plus souvent au cours des actions de proximité qui concernent précisément des usagers qui restent actifs sur la scène de la drogue alors que ceux qui consomment le Subutex® avec une adhésion plus nette à la démarche de soins sont moins susceptibles d'y être présents. Pour les médecins prescripteurs, souvent conscients de cette pratique chez leurs clients, il s'agit d'une notion difficile à documenter de façon objective au cours des consultations. Enfin on observe au fil des années 1996 et 1997, dans les données du système SIAMOIS-RNSP, une augmentation des ventes de Stéribox® et un maintien des ventes de seringues 1 ml 'à insuline' utilisées par les usagers. On peut penser que les actions d'information répétées pour conduire à la non réutilisation des seringues (2 à 3 fois dans les études menées auprès des usagers) contribuent à une augmentation du nombre des seringues utilisées par les usagers de drogue mais l'accroissement très fort des ventes de Subutex® aurait dû se traduire par une diminution des ventes de seringues².

De façon générale, les traitements de substitution en réduisant la consommation des drogues illicites, réduisent le recours à l'injection et peuvent amener à des conduites moins risquées en cas de maintien de celle-ci. On fait l'hypothèse que le traitement de substitution outre la réduction du nombre d'injections peut aussi se traduire par une plus grande maîtrise des risques dans les situations d'injection³. Néanmoins pour être efficace contre l'injection, il faudrait utiliser un agoniste μ -opiacé de plus grande efficacité et de moins grande affinité que la buprénorphine.

Dans de nombreux pays, la méthadone est proposée sous forme liquide, administrée sous supervision et difficilement injectable. Dans quelques pays, la méthadone existe sous forme de comprimés et, au

²Il est possible que ce maintien du niveau des ventes, voire pour le Stéribox® une augmentation, tienne à une diminution de la réutilisation pour aller vers l'utilisation d'une seringue neuve à chaque injection.

³Sous réserve que le produit injecté quand il s'agit de médicaments écrasés et dilués n'entraîne pas de complications locales ou de risques d'embolie (voir 4.3.2)

Royaume-Uni, sous forme injectable⁴. Les programmes innovants de produits injectables utilisent l'héroïne (Suisse, Pays-Bas⁵) mais ils sont et resteront réservés à des sous-groupes de patients relativement réduits. On trouve quelques exemples d'injection de sirop de méthadone en Australie⁶. De façon générale, les informations sur le maintien de l'injection au cours d'un traitement de substitution correspondent à la consommation d'héroïne, de cocaïne ou de crack et non à celle du produit de substitution.

Dans la littérature, les facteurs associés à l'adoption d'un mode de consommation sont la nature des produits disponibles, la qualité du produit qui en détermine l'effet, sa disponibilité et son prix ainsi que des facteurs propres aux sous-cultures de la drogue qui peuvent avoir un caractère local ou ethnique (Strang, 1992, 1997a). Le maintien de la pratique d'injection pourrait aussi si on suit les observations de Bourgois auprès des toxicomanes les plus marginalisés de San Francisco, s'inscrire dans une forme d'appartenance au groupe des usagers et participer de la constitution de l'identité (Bourgois, 1997). Il montre également dans ce groupe très marginalisé l'irrégularité des pratiques de consommation et des prises de risque liée au caractère très instable du mode de vie, des ressources (en particulier la consommation effrénée et incontrôlée les jours de paiement des allocations d'assistance) et de la disponibilité des produits.

L'idée d'une 'dépendance à l'injection' avancée par de nombreux professionnels et surtout par les usagers eux-mêmes⁷ est peu discutée dans la littérature (recherche MEDLINE et TOXIBASE). Les neurobiologistes proposent des éléments pour étayer la 'base biologique' de la dépendance à l'injection. L'augmentation de la libération de dopamine due au produit entraînerait progressivement une association entre l'effet du produit (augmenter la libération de la dopamine) et les conditions de sa prise. Ainsi, au bout d'un certain nombre d'injections, ce serait les rites liés à l'injection qui augmenteraient les taux de dopamine et non plus l'arrivée du produit. L'arrivée (attendue) du produit n'augmenterait plus les taux de dopamine, elle empêcherait que ces derniers chutent. Ainsi, si ce qui est injecté n'est pas le produit attendu il y aurait une baisse d'activité des neurones dopaminergiques, donc une baisse des taux de dopamine, et une sensation désagréable qui réactiverait le 'craving'. Les usagers qui s'injectent le Subutex®, comme ceux interrogés par Sunjic (1996) en Australie et qui s'injectent le sirop de méthadone, évoquent aussi la rapidité de l'effet et, pour le Subutex®, une sensation évoquant un 'flash' qu'ils reconnaissent pourtant de très faible intensité voire totalement inexistant.

4-3.2 Les risques liés à l'injection⁸

Selon les acteurs de terrain, l'injection du Subutex® est associée à des abcès de façon plus fréquente que les injections d'héroïne. Cette fréquence accrue n'est pas documentée. Des problèmes veineux ont été signalés dans les premiers mois suivant la mise sur le marché. Les processus spécifiques conduisant à ces complications locales ne sont pas clairement élucidés. L'excipient du Subutex® comporte des composés non solubles le Polyvidone K30, le stéarate de magnésium et l'amidon de maïs qui épaissit la solution en cas de dilution. L'injection comporte aussi des risques théoriques d'embolie pulmonaire mais aucun cas clinique n'a été rapporté. L'absence d'information ne doit pas

⁴ En Angleterre et Pays de Galles en 1995 : 79,6 % des prescriptions de méthadone sous forme orale, 11 % en comprimés, 9,3 % en ampoules (Strang 1997b)

⁵ Aux Pays-Bas où le recours à l'injection est depuis longtemps minoritaire chez les consommateurs d'héroïne, le programme expérimental de substitution par l'héroïne prévoit deux voies d'administration pour deux groupes distincts, l'injection et l'inhalation

⁶ En Australie, parmi 312 usagers d'héroïne, 52% s'étaient déjà injecté du sirop de méthadone, dont 29 % dans les 6 derniers mois. Injections associées à des abcès et des infections locales mais aussi à un état de santé plus détérioré, plus de détresse psychologique, plus de délinquance, plus de prise de risque (Darke, 1996).

⁷ "C'est dur de perdre cette manie, usager", 25 ans, Strasbourg. "Le rite de la seringue" professionnel, ASUD Marseille. "Ils ne veulent pas casser le rituel de la seringue", usager, 33 ans, Marseille. "Recherche du cérémonial, ils se disent accro au trou", professionnel, Marseille.

⁸ Un avis a été demandé au Pr Reynier de la Faculté de Pharmacie de Marseille sur la composition de l'excipient des comprimés de Subutex® et le risque de complications.

être considérée comme une absence de risque dans la mesure où la médiocrité de l'état général des usagers de drogue peut amener à négliger la déclaration de tels phénomènes qui n'entrent dans aucun cadre de surveillance précis.

4.3.3 Questions de recherche

Il apparaît donc indispensable de mieux comprendre ce phénomène, d'évaluer de façon précise la fréquence de l'injection du Subutex®, les facteurs de son maintien et de son évolution au cours du suivi. Le maintien de ce comportement de consommation peut être lié au produit lui-même, à l'existence d'une 'compulsion' d'injection, à l'encadrement du traitement (le soutien au patient pour améliorer son adhésion au traitement est-il suffisant ? reçoit-il des doses suffisantes ? les conseils pour l'absorption par voie sublinguale sont-ils suffisants et suivis?), à la place du Subutex® dans les usages de substances licites et illicites.

L'identification des facteurs associés à l'injection dans les études en cours pourrait apporter des premiers éléments de réflexion mais de nouvelles études apparaissent nécessaires aussi bien de type épidémiologiques que qualitatifs⁹.

Des travaux anthropologiques menés hors des services de soins auprès d'individus ou de groupes représentant des situations diverses en matière d'usage de drogue et de rapport au système de soins devraient aussi permettre de comprendre les usages du Subutex® dans l'ensemble de la consommation de substances licites et illicites en relation avec le contexte de vie, les effets attendus, l'histoire des individus et des groupes, etc.

Le groupe de travail a considéré que les complications de l'injection devaient être envisagées dans le cadre plus général de l'injection du Subutex® envisagé ci-dessus.

4.4 La mortalité

4.4.1 L'évolution de la statistique nationale des surdoses

Les données de l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies sur la période 1986-1995 pour les pays de l'Union Européenne montrent une nette tendance à la hausse des surdoses pendant une période où les traitements de substitution se sont pourtant fortement développés (EMCDDA, 1997). Les données françaises qui s'inscrivaient dans cette tendance générale jusqu'en 1994, ont connu un infléchissement depuis 1995 (baisse de 60% des surdoses de 1994 à 1997) dont on ne sait pas encore s'il correspond aussi à une tendance européenne. L'interprétation de la baisse des surdoses doit donc rester prudente.

On doit se demander si des cas de décès liés à la consommation du Subutex® surviennent dans des conditions différentes de celles des surdoses liées à la consommation d'héroïne et de ce fait seraient sous-estimées dans la statistique établie par l'OCRTIS. Les procédures de centralisation de l'information transmise par les services de Police Judiciaire n'ont pas changé au cours des dernières années. A l'heure actuelle, rappelons que la statistique de l'OCRTIS est la seule disponible sur les décès puisque la Statistique Nationale des Causes de Décès ne permet pas d'identifier les surdoses de façon satisfaisante¹⁰.

4.4.2 La littérature internationale sur surdose et méthadone

Dans les pays dans lesquels la méthadone est largement répandue comme traitement de substitution, les surdoses à la méthadone peuvent représenter une part importante des surdoses mortelles (Bentley,

⁹Une étude quantitative transversale est en cours sur les facteurs associés à l'injection du Subutex® parmi des patients suivis en centre de soins (programme de recherche OFDT)

¹⁰Les causes des décès qui donnent lieu à des investigations judiciaires sont très rarement transmises à l'INSERM SC8 qui code les certificats de décès. Ces décès apparaissent dans la statistique nationale avec 'cause inconnue'. En 1990, 161 des 212 décès pour surdose traités par l'Institut Médico-Légal de Paris étaient classés ainsi (Lecomte, 1995).

1996, Steentoft, 1994). En Angleterre et Pays de Galles; les surdoses ont été multipliées par 9 entre 1974 et 1992. Parmi celles-ci, les surdoses à la méthadone ont crû au même rythme que les surdoses à l'héroïne (Neeleman, 1997). L'association avec les benzodiazépines est observée dans diverses études (Steentoft, 1996, Simonsen, 1993, au Danemark ; Zador, 1996, Williamson, 1997 pour l'Australie).

L'information sur le fait que la personne décédée était ou non en traitement de substitution par la méthadone n'est pas indiquée dans toutes les études. En Australie, la moitié des décès survenus entre 1984 et 1994 seraient dus à un usage détourné alors que ceux concernant des sujets en traitement auraient diminué. A Genève, entre 1987 et 1993, parmi 41 décès pour lesquels la méthadone a été retrouvée, 24 étaient considérés comme des surdoses de méthadone dont 10 parmi des sujets en traitement (La Harpe, 1995).

De façon générale, cependant, les études de cohorte chez des sujets traités montrent une réduction de la mortalité. Néanmoins le coefficient de cette réduction est étroitement lié à la méthodologie des études, à la durée du suivi, aux populations étudiées. Caplehorn (1996) montre sur un suivi de 15 ans de 296 sujets une réduction de la mortalité par overdose de 75 % pendant les périodes de maintenance mais n'observe pas de différence pour les autres causes de décès. Une méta-analyse de 5 études menées en Allemagne, en Suède et aux Etats-Unis évalue à 75% la réduction de la mortalité chez les sujets en traitement de substitution.

4.4.3 Etudes et recherches

L'étude des décès et de la mortalité est donc une priorité pour apprécier les bénéfices et les risques de la diffusion des traitements par le Subutex®.

La validation des sources de données de routine (OCRTIS, INSERM SC8) devrait permettre d'appréhender l'évolution de la qualité des données dans le contexte nouveau de la substitution. Cette tâche est programmée par l'OFDT.

En principe une étude de mortalité est en cours au sein de l'étude SPESUB et parmi les sujets traités suivis dans le cadre de l'évaluation nationale de la méthadone.

Des études de mortalité devraient être conduites dans des cohortes de sujets admis en traitement, ce qui nécessite de constituer des bases de données comportant des informations d'Etat-Civil complètes (nom, prénom, date et lieu de naissance) à l'aide desquelles le Répertoire national d'identification des personnes physiques pourra être interrogé de façon informatisée. Il s'agit de procédures désormais bien codifiées pour les enquêtes épidémiologiques et par le décret du 16 janvier 1998¹¹ pour respecter la confidentialité et le secret médical. Malgré les garanties apportées par ce texte et par d'autres sur la confidentialité des données nominatives dans les recherches biomédicales, la constitution de bases de données nominatives peut être mal perçue par les usagers et les professionnels ; c'est pourquoi ceux-ci devraient être étroitement associés à la mise en place de tels projets.

¹¹Décret n°98-37 du 16 janvier 1998 autorisant l'accès aux données relatives au décès des personnes inscrites au Répertoire national d'identification des personnes physiques dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé.

5. Les situations particulières : infections par le VIH et le VHC, grossesse, comorbidité psychiatrique.

Le terme de 'situations particulières' est en vérité impropre car il recouvre des situations ou des comorbidités très fréquentes dans le groupe des usagers de drogue : grossesse, infection par le VIH, infection par le VHC, comorbidité psychiatrique.

5-1 Prise en charge de la femme pendant la grossesse, risques périnataux, état de l'enfant à la naissance, post-partum, allaitement. (cf. rapport de R. Henrion en annexe)

La consommation de drogues (à l'exception du tabac et de l'alcool) est très rarement évaluée par les obstétriciens et est souvent mise en évidence seulement à la naissance par les problèmes survenant chez le nouveau-né. La consommation de drogue pendant la grossesse est un facteur de risque d'autant qu'elle est associée de façon quasi systématique au tabac et moins souvent à l'alcool.

Certaines femmes cessent de consommer de l'héroïne pendant le premier trimestre, la plus grande partie essaie de modérer leur consommation et une sur cinq verrait sa consommation s'aggraver au cours de la grossesse.

5-1.1 Les risques de la continuation de la consommation d'héroïne pendant la grossesse

Les risques pour la grossesse sont multiples :

- Retard du diagnostic de grossesse lié à la fréquence élevée de l'aménorrhée chez les femmes consommant l'héroïne ;
- Surveillance médicale de la grossesse absente ou insuffisante
- Risque d'infections pendant la grossesse lié à la poursuite de l'injection
- L'influence de cette consommation sur la survenue des avortements spontanés (moins de 28 semaines d'aménorrhée) n'est pas connue vu la difficulté à étudier ce phénomène, difficulté encore accrue dans cette population.
- Augmentation de la prématurité (20 à 35 % contre 5% en population générale en France), de l'hypotrophie, de la souffrance foetale et des morts *in utero*, liées à la fois aux opiacés et au mode de vie : on observe ainsi une fréquence accrue des enfants prématurés de petit poids avec des conséquences dramatiques au plan psychomoteur.

L'accouchement ne serait pas plus compliqué chez ces femmes. Par contre, 70 à 80 % des enfants présenteraient un syndrome de sevrage dans les jours qui suivent la naissance, syndrome parfois aggravé par des convulsions et pouvant provoquer la mort. La mort subite est d'ailleurs plus fréquente (5 à 9 fois) chez ces enfants. Ce tableau clinique est compliqué par les difficultés sociales de la mère qui peuvent amener des séparations précoces et durables.

5-1.2 L'intérêt des traitements de substitution

Les traitements de substitution par la méthadone utilisés depuis les années 70 aux Etats-Unis facilitent la survenue des grossesses en régularisant les ovulations et les cycles. Ils améliorent la surveillance de la grossesse et améliorent les conditions de vie : ceci se traduit par une diminution de la prématurité, de la fréquence des enfants de petit poids de naissance, des indices de souffrance foetale. En effet, le traitement de substitution évite ou réduit l'irrégularité dans la prise de toxiques et donc les mini-sevrages préjudiciables à l'enfant et à la poursuite de la grossesse (souffrance du fœtus en raison d'un sevrage *in utero*, contractions utérines). On a cependant noté chez des femmes traitées une augmentation de la consommation de cocaïne et de benzodiazépines. Par ailleurs, cette prise en charge

peut faciliter l'instauration du traitement prophylactique par antirétroviraux de la transmission du VIH à l'enfant. Cependant, l'enfant présente à la naissance un syndrome de sevrage plus fréquent, plus sévère, plus tardif et plus durable qu'avec l'héroïne. Le traitement de ce syndrome est discuté : il peut se faire par élixir parégorique¹, soluté de morphine ou chlorpromazine. Les effets à long terme de cette exposition à la méthadone *in utero* ne sont pas connus.

En France, compte tenu de l'offre des traitements de substitution, on peut supposer qu'une partie importante des femmes enceintes héroïnomanes reçoivent un traitement par le Subutex®. On pourrait estimer sur la base des évaluations grossières des sujets traités qu'un quart environ de ceux-ci sont des femmes, et qu'une sur 10 à une sur 5 seront enceintes chaque année : soit 1000 à 2500 femmes². Aucune donnée n'est disponible pour la méthadone, mais sur les mêmes bases on peut estimer cet effectif entre 160 et 320.

Dans la notice du Subutex®, le traitement pendant la grossesse est déconseillé.

Pour étudier les effets et les risques pour la grossesse et l'enfant d'une consommation de Subutex® par la femme enceinte, on peut tenir compte, pour les dimensions sociales et le suivi de la grossesse, des résultats obtenus pour la méthadone sous réserve que le Subutex® permette d'obtenir le même type de suivi et de rétention. La fréquence de l'injection différencie cependant probablement les deux traitements. Il semble nécessaire d'augmenter et/ou de fractionner les doses de méthadone en fin de grossesse mais cette notion n'est pas connue pour le Subutex®.

On dispose pour évaluer les risques d'études animales, de données cliniques lorsque la buprénorphine est utilisée au moment de l'accouchement et de 25 cas cliniques concernant des enfants nés de mères traitées par la buprénorphine (Reisinger, 1995, Fischern 1997, Mazurier, 1996). Le syndrome de sevrage chez l'enfant surviendrait dans des délais après la naissance moins longs avec le Subutex® qu'avec la méthadone, réduisant le risque que l'enfant ait quitté la maternité et ne puisse être correctement traité. Le syndrome de sevrage serait moins fréquent et moins sévère qu'avec la méthadone. La buprénorphine a été dosée dans le sang maternel, le méconium, le sang et l'urine de l'enfant ainsi que le lait maternel. Le taux de buprénorphine était six fois plus élevé dans le sang de l'enfant que dans celui de la mère tandis que celui de norbuprénorphine était équivalent, ce qui peut être expliqué par une immaturité des fonctions hépatiques chez l'enfant. La buprénorphine serait faiblement excrétée dans le lait maternel (Marquet, 1997).

Il n'y aurait pas de risque tératogène. Une observation de mort *in utero* et une autre de troubles métaboliques graves du nouveau-né, chez des jeunes femmes s'étant injecté du Subutex® suscitent des interrogations sur les risques pour le fœtus. Deux autres inconvénients seraient, d'une part le risque de dépression respiratoire du nouveau-né en cas d'association benzodiazépine Subutex® et le risque hypothétique d'une atteinte hépatique cytolytique.

La mise sous traitement de substitution des femmes enceintes consommant de l'héroïne est préférable à la poursuite de la consommation de l'héroïne de rue (avec les risques liés aux fluctuations de la consommation et à l'injection) et au sevrage dangereux pour l'enfant. La diffusion des traitements de substitution devrait aussi permettre à des femmes consommatrices de drogue de planifier une grossesse dans de meilleures conditions.

¹ Ce type de traitement est contesté car l'élixir parégorique est un soluté alcoolique.

² On peut considérer sur la base d'une femme pour trois hommes que 10 000 (40 000 traités) à 12 500 (50 000 traités) des personnes sous subutex sont des femmes, avec une fourchette de 1000 (fréquence de la grossesse 10 %) à 2500 (fréquence de la grossesse 20 %) ; sur la base de 6500 sujets en méthadone, le chiffre estimé des grossesses est de 160 à 320. Ces évaluations sont évidemment très grossières.

5-1.3 Questions de recherche

Il reste donc de nombreuses zones d'ombre sur l'effet du traitement par le Subutex® des femmes enceintes qui sont résumées dans les questions suivantes. Par rapport à la poursuite de la toxicomanie, à la méthadone et aux autres opiacés, la prise de Subutex® pendant la grossesse :

- entraîne-t-elle plus de malformations congénitales, d'accouchements prématurés, de retards de croissance *in utero* ?
- modifie-t-elle les conditions de l'accouchement ?
- entraîne-t-elle plus de cas de souffrance foetale, de mort *in utero*, de morts périnatales, de morts subites du nouveau-né ?
- a-t-elle une action sur l'allaitement et laquelle ?
- provoque-t-elle plus de problèmes respiratoires ou d'autres problèmes, notamment métaboliques à la naissance, en dehors d'un syndrome de sevrage . les enfants doivent-ils être plus souvent hospitalisés en néonatalogie pour de tels problèmes ?
- est-elle à l'origine de syndrome de sevrage plus ou moins rapides, plus ou moins intenses, plus ou moins prolongés ? ceux-ci demandent-ils plus souvent un traitement spécifique ? Influencent-ils la durée de l'hospitalisation (sous réserve des habitudes des médecins et de l'organisation locale eux aussi très variables) ?
- les doses doivent-elles être modifiées au cours de la grossesse comme cela semble nécessaire pour la méthadone ?
- quel est l'état de l'enfant au plan physique et psychomoteur à la naissance ?
- quelle influence la thérapeutique de substitution a-t-elle sur la relation mère-enfant, le risque de séparation et de ce fait l'avenir de l'enfant .
- Quels sont les risques liés aux injections de Subutex® associé à une consommation de benzodiazépines pendant la grossesse ?

L'intérêt comparé du Subutex® et de la méthadone devrait être documenté à partir d'études observationnelles portant sur le suivi de la mère du 4^e mois de grossesse jusqu'à un mois après la naissance. Il paraît tout à fait irréaliste de proposer un protocole randomisé qui risque de faire échouer la prise en charge de la femme dans la mesure où ces produits sont bien connus et reconnus par les usagers. Ces études devraient porter sur l'évolution de la consommation de substances et du mode de vie, le suivi de la grossesse, les indicateurs de périnatalité, le syndrome de sevrage chez l'enfant ainsi que le devenir de l'enfant dans les premières semaines. Une quarantaine d'équipes en France, pédiatriques pour la plupart, sont engagées dans la préparation de telles études.

Des études à plus long terme seraient utiles mais plus difficiles à mettre en oeuvre.

Des dosages dans le sang et le lait maternels, le méconium, le sang et l'urine du nouveau-né devraient être réalisés pour contrôler la distribution, le métabolisme et l'excrétion de la buprénorphine chez le nouveau-né.

Ces études devraient permettre d'affiner les questions de dose au cours de la grossesse, en particulier en fin de grossesse, de documenter la question du sevrage et de l'allaitement maternel.

5-2 Traitement de substitution et traitement de l'infection VIH

En France, environ un quart des cas de sida et une proportion non connue des séropositifs sont dus à l'injection de drogue. Parmi les personnes séropositives, une partie ont cessé toute consommation d'héroïne mais d'autres peuvent bénéficier d'un traitement de substitution, qui peut également faciliter l'adhésion au traitement de l'infection VIH.

5-2.1 Accès aux soins

La prise en charge doit permettre le diagnostic et le traitement des pathologies concomitantes en particulier infection VIH et VHC mais pas seulement. Bien que le suivi médical de leur infection VIH

soit plus irrégulier pour les usagers de drogue que pour les sujets homosexuels (Schwoebel, 1996), on observe en 1997 une baisse importante des cas de sida dans ce groupe, liée aux nouvelles combinaisons thérapeutiques associant les antiprotéases.

Le rôle des traitements de substitution pour favoriser l'adhésion aux traitements de l'infection VIH est un des objectifs du suivi de la cohorte MANIF2000 (ORS PACA, INSERM U459 ANRS) auprès de 450 sujets infectés par le VIH en phase peu avancée, le suivi est prévu pour 5 ans.

5-2.2 Interactions médicamenteuses : un problème très peu documenté

Les interactions entre les opiacés et les traitements antiviraux restent mal connues en clinique. Les concentrations d'AZT semblent augmenter de façon variable chez les personnes traitées par la méthadone. Les inhibiteurs de la protéase sont les plus susceptibles de présenter des interactions avec les opiacés compte tenu de leur métabolisme par le cytochrome P450 au niveau hépatique. Les interactions avec la méthadone sont l'objet d'études in vitro non encore publiées. Le métabolisme de la méthadone serait inhibé à des degrés différents selon les antiprotéases : les concentrations de méthadone seraient augmentées sous Ritonavir (d'un facteur 2) de même qu'avec l'Indinavir (d'un facteur 30%) (Taburet, 1997) ; d'autres résultats non publiés seraient discordants. De plus leur extrapolation en clinique reste hasardeuse. Pour la buprénorphine, on ne dispose que d'arguments théoriques pour considérer que l'incidence clinique des interactions médicamenteuses est limitée (Beauverie, 1997).

Compte tenu du caractère polymédicamenté des patients traités pour le VIH, des études d'interactions médicamenteuses entre Subutex® et traitements par antiprotéases, ansatipine et fluconazol (tous produits passant par le cytochrome P450) s'imposent, afin d'apprécier le rapport de risque plus que de bénéfice. Ces études doivent aussi prendre en compte l'utilisation importante des benzodiazépines par ces mêmes patients.

5-2.3 Une recherche clinique à développer dans le cadre de l'ANRS (Agence Nationale de recherche sur le SIDA)

Compte tenu de la part importante des usagers de drogue parmi les personnes infectées par le VIH, cette question mérite d'être l'objet d'une recherche, essentiellement de type clinique. Cette question devrait être prise en compte dans le programme de recherche clinique de l'ANRS.

5-3 Traitement de substitution, hépatotoxicité de la buprénorphine et infection par le VHC

Quelques cas d'atteintes hépatiques (16 cas au 6 février 1997) ont été rapportés en pharmacovigilance et ont conduit à recommander une surveillance plus étroite des transaminases par les médecins prescripteurs³. Il ne semble pas que de nouveaux cas été rapportés.

Les médecins généralistes sont en effet confrontés à des questions difficiles face aux patients infectés par le virus de l'hépatite C, dont la proportion est très élevée (57 % dans l'enquête SPESUB, 37 à 55% dans l'étude des patients suivis en ville par les réseaux Toxicomanie, 55 à 69 % pour les patients suivis en centres spécialisés par exemple). Le bilan clinique et biologique de l'hépatite C est un élément important du suivi d'un traitement de substitution afin de permettre aux patients de bénéficier d'un traitement par l'Interféron. Pour le médecin généraliste, ce suivi est compliqué. La buprénorphine est potentiellement hépatotoxique mais l'interprétation d'une augmentation des transaminases est rendue difficile par les autres facteurs d'hépatotoxicité : hépatite C et consommation d'alcool. En pratique les médecins généralistes demandent des dosages des transaminases pour les patients porteurs du VHC afin de poser l'indication d'examen complémentaires (notamment la ponction biopsie hépatique) et d'une consultation spécialisée en vue du traitement par l'interféron.

³On ne sait pas comment cette surveillance est effectivement réalisée, en particulier chez des sujets non infectés par le VHC.

Les hépatologues proposent maintenant volontiers ce traitement aux patients stabilisés en traitement de substitution et ne consommant pas (trop) d'alcool ; et ce d'autant plus qu'il s'agit de patients jeunes et infectés par un virus d'un génotype plus sensible au traitement (Marcellin, 1996). La distinction entre une élévation des transaminases liée à la buprénorphine ou liée au VHC est donc fondamentale (sous réserve que le facteur alcool puisse être écarté). Dans les recommandations émises par le laboratoire Schering Plough, il ne figure pas de guide pour la surveillance des transaminases, en dehors de la suspicion d'atteinte hépatique qui nécessiterait l'interruption immédiate du traitement. L'histologie permet de distinguer les lésions liées au virus de celles liées à l'alcool ou médicament.

Il serait donc nécessaire de mieux documenter l'hépatotoxicité de la buprénorphine. Toutefois la réalisation de telles études est complexe. Aussi est-il nécessaire de réaliser un suivi observationnel sur le long terme qui sera la seule façon d'évaluer l'incidence d'une aggravation d'hépatopathies longues à se développer. La mesure de la charge virale dans l'infection par le VHC n'a pas atteint la valeur de marqueur ('*surrogacy*') qu'a prise la charge virale dans le suivi de l'infection à VIH. L'histologie est trop invasive et dissuasive pour être réalisée de façon large.

Ces questions doivent être envisagées dans les programmes de recherche sur l'infection par le VHC dans des cadres divers, notamment par l'ANRS si, comme cela est envisagé, ses attributions sont étendues à ce domaine.

5-4 Souffrance psychique, pathologie mentale et traitements de substitution

L'usage de drogue est souvent associé à une souffrance psychique ou à un trouble psychiatrique. Certains cliniciens considèrent la souffrance comme étant plutôt liée aux conditions de vie associées à l'usage ou qui sont aggravées par celui-ci: marginalité, exclusion, précarisation, traumatisme, etc. D'un autre côté, il existe chez une partie des usagers de drogues, une comorbidité psychiatrique sévère et souvent plus durable que la souffrance psychique.

C'est plutôt sur le trouble psychiatrique sévère que porte la recherche. La prévalence de la comorbidité est difficile à évaluer pour des raisons méthodologiques. Une des premières difficultés a trait au sens de la relation entre maladie mentale et abus de drogues. Weiss (1995) fait une revue de littérature assez générale sur le double diagnostic ou comorbidité psychiatrique chez les sujets dépendants, parmi lesquels ceux ayant une dépendance à l'héroïne. Avec Meyer (1986), il suggère six relations possibles entre abus de drogue et psychopathologie: le trouble psychiatrique est un facteur de risque pour l'abus ou la dépendance à l'égard des drogues; la psychopathologie a un effet sur le devenir de la toxicomanie ; les symptômes psychiatriques se développent au cours d'une intoxication chronique ; l'usage chronique de drogue déclenche un trouble psychiatrique qui ne disparaît pas après sa cessation ; l'usage de drogue et les symptômes psychiatriques deviennent liés l'un à l'autre ; l'usage de drogue et les symptômes psychiatriques coexistent sans interagir. Les auteurs soulignent aussi que le type et la sévérité du trouble psychiatrique tout comme ceux de l'abus ou de la dépendance de drogue peuvent varier considérablement, en allant des plus simples (ex : une phobie simple) aux plus sévères (trouble bipolaire, trouble psychotique etc.) et que la population comorbide est donc très hétérogène.

Un ordre de grandeur de la comorbidité psychiatrique a été estimé aux Etats-Unis à partir d'un échantillon combinant population générale et population en institution de 20,000 personnes⁴. Plus de la moitié des personnes ayant un diagnostic d'abus de drogues ou de dépendance (toute drogue confondue) ont aussi été identifiées comme ayant un diagnostic de trouble psychiatrique au cours de la vie (*lifetime*). Parmi les populations en institution, le taux de comorbidité avec des maladies mentales sévères (personnalité antisociale, schizophrénie, trouble bipolaire) s'avère le plus élevé pour la population carcérale (Regier, 1990). En dehors de ce type d'enquête épidémiologique de grande envergure, l'identification et la prévalence de la comorbidité psychiatrique est difficilement évaluable

⁴ L'enquête ECA (Epidemiological Catchment Area) sur échantillonnage aléatoire a été réalisée par le National Institute of Mental Health aux Etats-Unis.

Les travaux de recherche ouvrent quelques pistes pour la conception de modes de prise en charge de la comorbidité. O'Brien (1995) dans une revue de littérature sur l'évaluation de diverses formes de psychothérapies (au sens large), rappelle que, conjointement à celles-ci, l'adaptation de la dose de méthadone aux besoins de chaque individu est une condition nécessaire à la diminution de la consommation de l'héroïne de rue : « pour étudier les effets d'une intervention psychothérapeutique, il est d'abord nécessaire de s'assurer que les patients reçoivent une dose adéquate de méthadone ».

Dans les études, les psychothérapies sont souvent comparées au conseil (*counseling*). Ce terme recouvre une activité caractérisée par « l'identification de problèmes matériels et pratiques, l'encouragement à l'arrêt de l'usage des drogues, l'offre de services externes, par distinction avec les psychothérapies qui s'attachent aux processus intrapsychiques ». Le conseil est souvent, la seule intervention proposée en complément du traitement de substitution, et encore pas toujours. Schématiquement, les auteurs concluent que les effets du traitement de substitution peuvent être renforcés par un investissement dans le counseling, la psychothérapie individuelle et les thérapies comportementales. Cependant les patients présentant des troubles psychiatriques sévères répondent en général très peu aux prises en charge reposant seulement sur le conseil (O'Brien, 1995).

Si la nécessité de traiter les deux problèmes ainsi que les problèmes associés (de type social, légal, professionnel, médical, éducatif) est de plus en plus reconnue, les stratégies précises (par exemple, faut-il proposer un traitement intégré ou des traitements successifs) et les techniques d'intervention sont discutées et difficiles à évaluer. Les études évaluatives sont peu nombreuses et posent des problèmes méthodologiques tenant à la taille souvent faible des échantillons, à la comparabilité des groupes, aux types de résultats pris en considération, à la non-observance des traitements ou à la perte des sujets en cours d'étude, etc. Par exemple, un des premiers obstacles à surmonter dans des protocoles de recherche clinique est la réticence des patients à l'égard d'un traitement vécu comme stigmatisant ou parce qu'ils ont tendance à nier ou à minimiser leurs difficultés. Par ailleurs, l'observance des patients ayant une comorbidité drogue-trouble psychiatrique serait moindre que celle des personnes ayant l'un ou l'autre de ces troubles de façon isolée.

De façon générale, les résultats des études sur les patients souffrant de troubles psychiatriques suggèrent des interactions potentielles entre la pharmacothérapie (de façon générale) et la psychothérapie (au sens large) chez les patients ayant un double diagnostic. Ces interactions peuvent être positives ou négatives. Du côté positif, les médicaments facilitent le recours aux psychothérapies et améliorent les fonctions requises pour la participation à la psychothérapie (fonctionnement cognitif, attention, compétences verbales, concentration). Du côté négatif, la diminution des symptômes avec les médicaments peut amener le patient à arrêter la psychothérapie et peut abaisser ses défenses. Pour les sujets qui attachent de l'importance aux psychothérapies, le recours aux médicaments peut être considéré comme un échec.

En revanche, pratiquement aucune étude n'examine les effets de la combinaison psychothérapie-pharmacologie chez les patients ayant une comorbidité psychiatrique-abus/dépendance à l'égard des drogues. Les études ont en général considéré l'influence d'un traitement pharmacologique ou psychosocial du trouble psychiatrique sur la sévérité de la pathologie en ne prenant pas en considération l'effet des interventions sur la consommation de substance ou seulement de façon secondaire. D'où l'intérêt d'étudier des modalités de prise en charge spécifique pour ce type de patients. La complexité des études tient à l'hétérogénéité de cette population en terme de pathologie psychiatrique. La revue de littérature met en évidence la complexité des problèmes conceptuels et méthodologiques tant pour concevoir des modèles d'interventions que pour en étudier l'efficacité.

Plus généralement, l'importance de l'adaptation du traitement aux besoins spécifiques des patients est souvent soulevée par les cliniciens. Des enquêtes portant sur des populations en traitement suggèrent que le choix de la drogue n'est pas sans relation avec le type de comorbidité psychiatrique (Mirin, 1991); il serait donc important d'essayer différents traitements pharmacologiques, psychothérapeutiques ou autres en tenant compte du type de consommation (héroïne, polytoxicomanie

etc.) associée aux troubles psychiatriques. Un autre exemple concerne le sexe qui semble influencer le cours de la maladie chez des patients souffrant de dépression majeure et d'abus ou de dépendance de drogue (Westermeyer, 1997]. Il faut cependant prendre des précautions avant de généraliser à partir des échantillons cliniques.

On peut ajouter à cette série de thèmes à traiter, la question des interactions spécifiques entre le Subutex® et les traitements pharmacologiques des troubles psychiatriques ; ceci sans oublier que le patient sous Subutex® peut aussi utiliser des produits illicites.

Finalement, comme le suggèrent les études des interventions psychosociales chez les personnes atteintes de trouble psychiatrique sévère, ainsi que l'exploration des raisons de non-observance, le manque d'attention de la part des intervenants aux conditions de vie peut vouer une expérience thérapeutique (au sens large) à l'échec.

La comorbidité apparaît au cours des traitements de substitution soit parce qu'elle était jusque là masquée par la consommation d'héroïne (ou d'une autre drogue concomitante), soit parce que le sujet a recours à un type de soins qui permet le dépistage ou le diagnostic de ces troubles. Lors des Rencontres Nationales sur la Toxicomanie en décembre 1997, les professionnels ont fait un état des lieux de l'ampleur du problème, des obstacles à une prise en charge adaptée et des difficultés persistantes de coopération avec les services psychiatriques (Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, 1998)

Les médecins de ville qui identifient des besoins de soutien ou de prise en charge psychologique chez les patients qu'ils suivent ont beaucoup de difficulté à les adresser à des services spécialisés ou à des psychiatres de ville :

- les patients sont réticents à accepter les orientations vers les centres spécialisés (où ils ont justement choisi de ne pas aller), au psychiatre de ville ou au secteur psychiatrique.
- en ville, peu de psychiatres sont ouverts à la prise en charge des usagers de drogue ; de plus, le recours aux psychiatres libéraux pose des problèmes de tarification et de paiement ; quant aux psychologues, leurs actes en cabinet libéral, ne sont pas pris en charge par l'Assurance Maladie.
- la psychiatrie de secteur, et de façon générale la psychiatrie publique, sont peu ouvertes aux toxicomanes. Ce constat n'est pas nouveau; des recommandations générales pour une réelle complémentarité ou liaison entre les structures ont été faites à de nombreuses reprises, notamment la création d'équipes de liaison, la formation des équipes psychiatriques aux problèmes posés par les soins aux usagers de drogue, et d'autres actions facilitant la coopération non seulement entre centres spécialisés et services psychiatriques mais aussi avec les services d'urgence et les services sociaux concernés par les personnes en grande précarité.
- dans les centres spécialisés, la mise en place des traitements de substitution s'est traduite par la réduction de la place des psychiatres au profit des médecins généralistes.
- les psychiatres sont peu présents dans les réseaux toxicomanie (1% dans l'enquête de 1995).

Cette revue très sommaire de la littérature et des problèmes rencontrés par les usagers et les praticiens amène aux recommandations suivantes en terme d'étude et de recherche :

- la mesure des troubles psychologiques et psychiatriques devrait être envisagée dans les études de suivi, avec une attention précise à l'histoire et à la périodicité de ces troubles par rapport à celles des troubles liés à la consommation des drogues ;
- les interactions entre le Subutex®, les médicaments psychotropes et les drogues et leurs effets sur le cours de la maladie et de l'usage des substances devraient être étudiées en tenant compte des conditions concrètes de vie des patients ;
- l'amélioration de l'organisation des soins va de pair avec la définition de recherches sur la question de la comorbidité psychiatrique et de sa prise en charge.

6. Quels sont les effets collectifs de la diffusion actuelle du Subutex® en France ?

6-1 Le Subutex® comme produit de transition

On a envisagé plus haut la question de l'injection du Subutex® (4.3) qui représente une des formes de mésusage à côté de l'utilisation hors du cadre thérapeutique ou des combinaisons de substances diverses. Cette dimension est envisagée dans les recherches de type anthropologique proposées précédemment (4.3.3). On s'intéresse ici à l'usage du Subutex® par des sujets n'ayant pas consommé d'héroïne.

6-1.1 L'expérience des équipes de terrain

Les acteurs de terrain, dans diverses régions, font souvent part de la crainte que la mise en circulation d'un volume important de Subutex® n'en fasse un produit de transition vers la consommation d'héroïne pour des jeunes consommant du cannabis ou des médicaments détournés. Pour étayer cette rumeur, une micro-enquête a été réalisée par quelques membres du groupe de travail auprès d'usagers rencontrés en médecine de ville ou par des équipes de prévention de proximité à Strasbourg, Marseille, Aix-en-Provence, Nîmes, Grenoble, les Hauts-de-Seine et Paris. Les usagers rencontrés ne connaissaient pas tous des personnes pour lesquelles le Subutex® avait joué ce rôle de produit de transition vers une dépendance aux opiacés, mais quelques uns en signalent effectivement. Dans la majorité des cas cependant, ce type de consommateurs se recrute principalement parmi des personnes consommant des médicaments détournés, du cannabis et de l'alcool. Les âges cités sont plutôt jeunes, principalement entre 20 et 25 ans. L'existence d'une consommation hors traitement semble être présente dans de nombreuses régions mais elle doit être mise en relation avec le volume très important du médicament mis sur le marché (plus de 4 millions de boîtes en 1997). Elle semble correspondre principalement à des usagers dont le mode de vie est trop chaotique pour qu'ils fassent une démarche de soins (perte des papiers administratifs, crainte d'être identifié, refus de « se prendre la tête », pas envie de se confronter à un médecin) et pour lesquels des services 'à bas seuil' sont sans doute nécessaires.

6-1.2 La littérature internationale

Dans la littérature, la consommation abusive (hors prescription) de buprénorphine dans sa forme faiblement dosée est apparue dès 1983. Les publications présentant des cas d'abus de buprénorphine sous sa forme Temgésic® sont le plus souvent des lettres ou des articles très courts sans véritable observation scientifique (il s'agit le plus souvent de l'interrogatoire à l'entrée en traitement sur de petits échantillons dans une institution ou observation de cas cliniques). Il semble que le détournement de la buprénorphine ait commencé en Nouvelle-Zélande très rapidement après sa mise sur le marché (1983) (Robinson, 1993), puis en Australie, en Allemagne, en Grande-Bretagne, en Ecosse, en Irlande, en Espagne et en Inde. Selon les pays on rapporte des proportions très variables d'usagers de buprénorphine parmi des héroïnomanes : pour Glasgow, le pourcentage varie de 16 % en 1988 (Sakol, 1989) à 93 % en 1989 (Hammersley, 1990) ou 71 % en juillet 89 - mars 90 (Lavelle, 1991), 80 à 90 % en Irlande en 1986-7 (O'Connor, 1988), 60 à 70 % à Barcelone, (San, 1989, Segui, 1989) à un taux de 4 % à 20 % en Inde (Singh, 1992, Chowdhury 1990).

Dans la plupart des pays à l'exception de l'Ecosse, la buprénorphine est consommée par des usagers de longue date d'héroïne. En Ecosse, en 1989, dans un échantillon tout-venant de jeunes de 13-16 ans, 1,4% avaient déjà consommé de la buprénorphine hors prescription (Coggans, 1989, cité par Hammersley, 1992). La voie principale est la voie intra-veineuse, plus tardivement et en Angleterre seulement, l'inhalation (*snorting*) est signalée. Les doses consommées quotidiennement sont faibles par rapport aux doses signalées en France actuellement : 1,9 mg (Torrens, 1993), 1,5 mg (Lavelle, 1991), 3 comprimés par jour (Singh, 1992, Robinson, 1993), 4,1 mg (San, 1989),

Les motifs rapportés pour utiliser ce produit sont son faible prix, sa disponibilité facile, la mauvaise qualité et la cherté de l'héroïne de rue, sa pénurie qui conduit à utiliser la buprénorphine pour prévenir

ou adoucir le manque et obtenir un petit effet euphorisant qui est accru avec la prise concomitante de benzodiazépines.

Concernant les risques de l'usage de la buprénorphine comme produit de transition dans un processus d'escalade, seules les études de Glasgow apportent des éléments sur ce sujet. Dans un échantillon de 15-20 ans d'usagers de drogues en contact avec des institutions spécialisées, 39 % presque tous non consommateurs d'héroïne avaient consommé de la buprénorphine associée souvent à du temazepam (70 %). Ces produits faciles d'accès n'étaient pas considérés comme des drogues dures (Hammersley, 1990). Le produit ne semble pas être utilisé sur de longues périodes mais ceci peut être un biais d'observation lié au moment où les études ont été faites rapidement après que le détournement ait été identifié. La même équipe a suivi un échantillon d'adolescents pendant une moyenne de 12 mois dans un échantillon de 210 sujets ayant des consommations de produits psychoactifs mais pas d'héroïne ou une pratique d'injection ancienne de plus de deux ans, dont aucun ne correspondait aux critères de dépendance du DSMIII. Dans ce groupe au total, la durée d'utilisation de la buprénorphine était de 113 jours sur les 12 derniers mois, de 70,4 pour le témazépam et de 7,6 pour l'héroïne. Parmi ceux qui ont été retrouvés au bout d'un an (55 %), les auteurs n'évoquent pas dans cet article de passage à l'héroïne, ni de sujets qui deviennent dépendants (par rapport aux critères DSMIII). Rappelons cependant qu'il s'agit ici de produits faiblement dosés.

6-1.3 Questions pour la recherche

Dans le domaine de l'abus, c'est moins l'usage hors traitement du Subutex® qu'on peut considérer comme un phénomène difficile à éviter que son rôle de produit de transition qui mérite d'être investigué. Ce faisant, cette question rejoint une étude plus large sur l'usage des substances psychoactives par les adolescents et les jeunes adultes et la transition entre les produits et les modes de consommation. Elle déborde donc largement la question du seul Subutex®. L'approche anthropologique mentionnée au point 4-3.3 sur les usages du Subutex® devrait également traiter de l'usage de ce produit hors prescription.

6-2 Détournement, trafic, délinquance

6-2.1 Revente du Subutex®

La revente de Subutex® dans la rue est observée dans la plupart des régions. Cette revente doit être mise en relation entre autres, avec le volume important mis sur le marché, le faible encadrement de la prescription dans un groupe qui a une grande habitude du mésusage des médicaments, la quasi gratuité pour les usagers en pharmacie, la mauvaise qualité de l'héroïne de rue. Les prix sont très proches de ceux de la vente en pharmacie avec des fluctuations selon les lieux et les heures d'ouverture des pharmacies. Il semble que les revendeurs consomment eux aussi ce produit.

L'importance de ce phénomène est mal connue. Le recours à plusieurs prescripteurs qui peut favoriser le détournement est identifiable au niveau des Caisses de Sécurité Sociale qui peuvent agir de différentes façons pour le limiter : information des médecins, convocation des assurés au contrôle médical, encouragement des médecins à participer à un réseau, contrat associant patient, médecin et pharmacien etc. On dispose de peu de données objectives sur la fréquence du recours à plusieurs prescripteurs. Une étude a été réalisée à Colmar de mars à mai 1996 sur 63 patients, c'est-à-dire dans la toute première période suivant la mise sur le marché du Subutex® : 62 à 73 % des patients avaient eu un seul prescripteur sur une période d'un mois et 2 à 9,5 %, 3 ou plus. Les chevauchements de prescription étaient fréquents mais on peut aussi considérer qu'ils correspondent en partie à des ajustements du traitement. Vingt à 30 % des patients avaient des doses supérieures à 16 mg et 5 % à plus de 20 mg, en général en raison de multiprescriptions. Des associations Subutex® benzodiazépines étaient observées pour 44 % des patients, dont le Rohypnol® pour 20 %.

La CPAM de Strasbourg a identifié du 12 au 26 juin 1997, 1236 ordonnances comportant du Subutex® ou du Rohypnol®, pour 889 patients dont 35 pour lesquels les produits étaient associés. 68

patients ont été considérés comme posant un problème pour 'nomadisme', association des deux produits ou les deux situations à la fois. Le nomadisme pour le Subutex® ou avec des doses importantes concernait 42 patients (soit 8,2 %). Le plus souvent ce contrôle se traduit par des courriers aux prescripteurs.

Les informations de la Sécurité Sociale devrait permettre d'évaluer la multiprescription avec des méthodes permettant une protection absolue de la confidentialité. Les informations établies par certaines caisses montrent qu'il s'agit d'un phénomène limité, y compris dans une région comme l'Alsace où le niveau des ventes rapporté à la population est un des plus élevés de France (SIAMOIS/RNSP). L'absence de données sur ce sujet peut conduire à discréditer les traitements de substitution.

6-5.2 Impact sur le marché des drogues illicites

Il est probable que cette mise sur le marché massive a eu un impact sur le marché des produits illicites, héroïne et cocaïne principalement. La baisse des interpellations et des saisies en 1996 et 1997 pour l'héroïne et leur augmentation pour la cocaïne peuvent être mises en regard de cette évolution sans qu'il soit pour autant possible de conclure sur un lien direct entre les deux phénomènes sans une étude plus approfondie.

L'impact de la mise à disposition peut porter sur divers éléments du marché illicite : les volumes vendus, la nature des produits offerts, la qualité (provenance, pureté), le prix mais aussi sur les comportements des acteurs sur le marché : rythme et périodicité des achats, capacité de négociation des acheteurs, concurrence entre les revendeurs, restructuration des marchés locaux etc. Par ailleurs si ce double phénomène de baisse des prix et d'amélioration de la qualité se produit, il est susceptible de modifier à son tour les modes d'usage.

Ces phénomènes méritent donc d'être étudiés à différents niveaux : étude des données nationales, compréhension de l'évolution du marché des diverses drogues dans le contexte international (au niveau européen, en particulier où la plupart des pays d'Europe de l'Ouest ont fortement augmenté l'offre de produits de substitution); études locales du fonctionnement du marché comportant des études des acteurs mais aussi des produits offerts, avec notamment des analyses standardisées de la composition et de la pureté des produits vendus au consommateur final.

6-5.3 Impact sur la délinquance

Un des objectifs des traitements de substitution est d'alléger le poids que fait peser la délinquance liée aux drogues sur la collectivité. C'est d'ailleurs ce qui a souvent été mis en avant par certains opposants à la substitution qui y voient un instrument de contrôle social. Dans les études de suivi des usagers traités, l'évolution des activités illégales pourrait être appréciée au niveau individuel. Les relations entre drogue et délinquance sont encore mal comprises au niveau global et une mesure de l'éventuel impact des traitements de substitution sur la délinquance d'acquisition ne peut pas faire l'économie d'une analyse globale de cette relation. Des travaux dans ce domaine sont menés au CESDIP (Centre de Recherches Sociologiques sur le Droit et les Institutions Pénales) mais n'ont-ils pas encore envisagé l'impact du changement de la politique sanitaire sur la délinquance d'une part, les pratiques policières et pénales d'autre part.

7 - Comment la place majeure de cette modalité de prise en charge transforme-t-elle le système de soins aux usagers de drogue ?

Les traitements de substitution ont longtemps été rejetés en France au profit d'une approche centrée sur une prise en charge psycho-éducative dont le sevrage était souvent l'une des premières étapes. L'offre de soins reposait sur les centres spécialisés et les centres de post-cure avec des financements publics. La gratuité et l'anonymat des soins étaient, avec l'injonction thérapeutique, le pendant du volet répressif de la loi du 31 décembre 1970. Les médecins généralistes ont toujours été confrontés de la part des usagers de drogue à des demandes de médicaments dans l'urgence, souvent sous la pression, mais n'étaient pas considérés comme ayant un rôle à jouer dans ces prises en charge. L'adoption des traitements de substitution et l'ampleur qu'ils ont pris transforment en profondeur les conceptions, les pratiques professionnelles et l'offre de soins. Il est probable que des adaptations seront nécessaires pour tenir compte du rôle de chaque type d'acteurs ou d'institutions dans la prise en charge.

Cette transformation amène à s'interroger sur l'organisation actuelle de l'offre de soins, la nature de l'organisation en réseau pour la prise en charge psycho-sociale des patients, les déterminants de l'orientation des usagers de drogue dans le système de soins, la pertinence du cadre réglementaire, les coûts collectifs du nouveau dispositif.

7-1 La description de l'offre et de la demande de soins

Comme cela a été mentionné précédemment (2.5), diverses études permettent de décrire l'offre de soins et la clientèle des diverses structures :

- L'enquête annuelle du SESI sur les services spécialisés qui identifie depuis 1997 d'une part les structures affiliées à des réseaux et les effectifs de patients concernés, et dénombre les patients en fonction du type de prise en charge.
- L'enquête annuelle de la DGS/SP3 menée depuis 1995 sur les réseaux Toxicomanie qu'elle finance.
- L'enquête réalisée en 1995 et dont la répétition est prévue en 1998 par EVAL (dans le cadre d'une convention avec l'OFDT) auprès d'un échantillon représentatif de médecins généralistes.

Jusqu'à présent les données de Sécurité Sociale n'ont pas été utilisées, d'une part pour des raisons pratiques, d'autre part et surtout pour éviter toute dérive en matière de confidentialité. Toutefois, l'application des règles classiques de déontologie des études épidémiologiques (confidentialité, anonymisation des dossiers) devraient permettre après avis de la CNIL d'utiliser ces données pour étudier certains aspects notamment le profil des prescripteurs, les prescriptions et les divers types de recours.

Comme cela a été fait pour les réseaux ville-hôpital VIH (Bungener, 1996, Morin, 1997), une étude approfondie des réseaux Toxicomanie devrait être réalisée pour caractériser une forme d'offre de soins appelée à se développer dans le cadre des filières de soins.

7-2 L'évaluation des traitements en médecine générale

Les études concernant la méthadone ont montré que le cadre du traitement de substitution était, avec la dose, un élément déterminant des résultats. La plupart des études évaluatives étrangères ont été menées dans des centres de soins et l'on dispose de peu d'études en médecine générale dans les pays qui en ont une expérience plus ancienne. Il faut rappeler en préalable que l'organisation de la médecine générale varie d'un pays à l'autre quant à ses relations avec les services spécialisés, ses modes de rémunération, la nature du lien entre le client et le généraliste, des règles particulières concernant la prescription de traitements de substitution (déclaration, formation du praticien, nombre maximum de patients etc.). Les études concernant la relation entre prise en charge des usagers de drogue et médecine générale portent pour l'essentiel sur les attitudes et les pratiques des généralistes

(Glanz, 1986a, 1986b, Roche, 1991, Tantam, 1993, Bloch, 1996, Bury, 1996, Moatti, à paraître), le recours des usagers de drogue à la médecine de ville (Neville, 1988, Leaver, 1992, Hindler, 1996) la description des usagers pris en charge par celle-ci. On dispose de quelques rares études sur le devenir, notamment Wilson (1994) sur 44 patients suivis un an à Glasgow dans un dispositif très réduit composé de deux cabinets associant un généraliste et un conseiller.

Une comparaison du devenir des patients entre centres de soins et médecine générale apparaît difficile à conduire comme l'illustre d'ailleurs l'absence d'étude de ce type dans les pays plus anciens dans la mise à disposition des traitements de substitution. Les clientèles s'adressant aux différents types de services sont différentes et fonction de l'environnement général de l'offre de soins. De plus, le transfert en médecine de ville peut être la suite d'une stabilisation suivant une prise en charge initiale en centre spécialisé (Novick, 1991).

Par contre, l'exploitation des enquêtes devrait permettre de comparer les caractéristiques des usagers fréquentant les divers types de structure.

7-3 Les coûts collectifs

Pendant longtemps, les dépenses publiques de prise en charge de la toxicomanie coïncidaient avec les sommes affectées par l'Etat au fonctionnement des services spécialisés et au paiement des sevrages en milieu hospitalier. A la différence de régime entre méthadone et Subutex® correspondent des modes différents de financement. Les traitements par la méthadone, médicament compris, restent en grande partie financés par le budget de l'Etat dans le cadre d'une dotation globale (pour ceux qui sont prescrits et dispensés dans les centres) tandis que les traitements de Subutex® restent majoritairement prescrits et suivis en ville avec un financement par l'Assurance Maladie et par la contribution de l'Aide Médicale gratuite dont bénéficient beaucoup d'usagers pour ce qui est des dépenses médicales. Il faudrait aussi tenir compte des dépenses de service social assuré par d'autres structures non spécialisées.

Cette distinction grossière ne rend pas compte des recoupement entre ces différents modes de prise en charge financière. Actuellement seul le budget d'Etat est connu ainsi que le coût global des médicaments qui peut être aisément calculé sur la base des volumes distribués et des prix publics, mais il s'agit là d'une vision très réductrice des dépenses de santé affectées aux soins aux usagers de drogue.

Il serait utile d'évaluer le coût des différents types de prise en charge en prenant en compte l'ensemble des prestations médicales, pharmaceutiques et sociales consommées pour différentes catégories d'usagers.

8. Programme de recherche

Le groupe de travail avait pour tâche la définition d'un programme de recherche sur l'intérêt et les limites des traitements de substitution par le Subutex® des usagers de drogue. Son objectif n'était ni d'évaluer le cadre légal et institutionnel de ces traitements ni d'établir des règles de bonne pratique clinique

8-1 Développer des études et des recherches sur les traitements de substitution est nécessaire

Les enjeux de santé publique de la mise à disposition de la buprénorphine sont considérables pour la définition et l'adaptation de la politique sanitaire en direction des usagers d'héroïne. Les indications initiales de ce médicament (analgésie), les conditions de son évaluation et l'originalité de la position française rendent nécessaire la mise en oeuvre d'un programme de recherche dont les grandes lignes sont proposées dans ce rapport. Il serait souhaitable cependant de compléter cette approche par un examen des questions d'évaluation posées par les autres modes de prise en charge des usagers de drogue avec ou sans traitement de substitution.

8-2 Rappel des propositions de recherche

Pharmacologie

L'analyse des données animales et des essais cliniques montrent que la buprénorphine est un opiacé typique. Les études les plus récentes suggèrent que des doses plus élevées que celles habituellement prescrites peuvent être nécessaires à une fraction des usagers. Toutefois la variabilité interindividuelle d'une part, l'observation de décès en relation avec la consommation de Subutex® d'autre part, rendent nécessaires des études portant sur un nombre suffisant de sujets dépendants pour :

- compléter les études de la biodisponibilité de la forme galénique du Subutex commercialisé en France
- étudier la pharmacocinétique de la buprénorphine pour rendre compte de façon satisfaisante de la variabilité inter individuelle
- étudier la relation entre les taux sanguins de buprénorphine pour différentes doses et les effets subjectifs et les effets respiratoires.

Par ailleurs :

- examiner avec attention le protocole et les résultats de l'étude en cours chez l'animal sur les interactions entre benzodiazépines et buprénorphine.
- réaliser de façon systématique une expertise des décès dans lesquels le rôle de la buprénorphine est suspecté.
- étudier les surdoses non mortelles des patients admis dans les urgences et les réanimations hospitalières.

Evaluation des prises en charge

Une étude des pratiques médicales devrait porter sur les critères de décision et d'adaptation de la prescription et de la prise en charge.

Les informations de la Sécurité Sociale devraient pouvoir être exploitées avec des méthodes permettant une protection absolue de la confidentialité pour étudier les pratiques de prescription, les recours simultanés et la consommation de soins par les usagers de drogue.

Les résultats les plus importants en terme de rétention en traitement et d'évolution de la situation sociale des personnes traitées par le Subutex® devraient provenir de l'étude SPESUB réalisée à la demande du Laboratoire Schering Plough par EVAL auprès d'un grand nombre de sujets sur deux ans. Il serait souhaitable que son protocole et ses résultats fassent l'objet d'un audit par un comité

scientifique indépendant. De plus, une étude complémentaire auprès d'un échantillon d'usagers entrant en traitement en 1998 pourrait être utile.

La différence de régime entre la méthadone et la buprénorphine devrait être réévaluée sur la base :

- d'une expérience permettant aux médecins de ville de prescrire, en première intention, l'un ou l'autre des traitements disponibles, méthadone ou buprénorphine.
 - d'une comparaison, face à un échec du traitement par le Subutex®, de l'augmentation de la dose de Subutex® et du passage à la méthadone en médecine de ville dans le cadre d'un protocole d'assignation aléatoire.
- Ces études devraient reposer sur des instruments de suivi multidimensionnels compatibles avec le cadre de la médecine de ville. Le recueil d'information nécessitera le recours à des techniciens d'enquête.

La réduction de la mortalité est un des effets attendus les plus significatifs des traitements de substitution. Des études de mortalité devraient être conduites dans des cohortes de sujets admis en traitement. Compte tenu de la nécessité de constituer des bases de données non anonymes à l'aide desquelles le Répertoire national d'identification des personnes physiques pourra être interrogé de façon informatisée, il importe d'associer les médecins et les usagers à la définition des conditions précises de mise en place de telles études.

Usages du Subutex® et pratiques de consommation

L'injection du Subutex® est un objet de préoccupation pour de nombreux médecins et professionnels de première ligne. L'analyse des acteurs associés à l'injection dans les études en cours pourrait apporter des premiers éléments de réflexion. Cependant l'accent devrait être mis sur des travaux anthropologiques menés hors des services de soins pour comprendre les usages du Subutex® dans l'ensemble de la consommation de substances licites et illicites en relation avec le contexte de vie, les effets attendus, l'histoire des individus et des groupes etc. Ces études devraient permettre d'aborder la question de l'usage du Subutex® par des personnes non dépendantes de l'héroïne et d'évaluer le risque que sa large disponibilité en fasse un produit de transition vers des formes plus graves de consommation de substances psychoactives. De façon plus générale, la connaissance de ce phénomène devrait être envisagée dans des études sur la consommation de substances psychoactives par les adolescents et les jeunes adultes hors des services de soins, études qui font défaut actuellement.

Suivi de la grossesse, risques périnataux

Les traitements de substitution favorisent le suivi de la grossesse, réduisent les risques périnataux, améliorent les conditions de l'accouchement et des premières semaines de vie de l'enfant : l'intérêt relatif du Subutex® et de la méthadone devrait être documenté à partir d'études observationnelles portant sur le suivi de la mère du 4^e mois de grossesse jusqu'à un mois après la naissance. Des études à plus long terme seraient utiles mais plus difficiles à mettre en oeuvre.

Comorbidité avec les infections par le VIH et le VHC

Compte tenu de la fréquence élevée des infections par le VIH et le VHC chez les usagers de drogue et du bénéfice possible des traitements de ces pathologies, des recherches cliniques doivent être menées pour tirer un bénéfice optimal des traitements de substitution et de ceux de ces affections. Ces études devraient être menées sous l'égide de l'ANRS, dont l'extension des compétences au domaine des hépatites d'origine virale est envisagée.

Comorbidité psychiatrique

La question de la comorbidité psychiatrique est une des plus complexes et des plus nécessaires à traiter, ceci dans un contexte de déficit d'une part d'une offre de soins adaptée, d'autre part de compétences de recherche. Deux thèmes apparaissent prioritaires, d'une part, la mesure des troubles psychologiques et psychiatriques dans les études de suivi et leurs relations avec la consommation de drogue, d'autre part, les interactions entre le Subutex®, les médicaments psychotropes et les drogues.

Impact sur le système de soins

L'analyse des enquêtes annuelles sur le système de soins spécialisés et les réseaux Toxicomanie devraient apporter des informations sur les transformations des clientèles en relation avec le développement des traitements de substitution. Des études plus qualitatives sur l'évolution du secteur spécialisé et les nouveaux modes de constitution de filières de soins pour la prise en charge des usagers de drogue devraient être menées.

Des études économiques sont nécessaires pour éviter une approche réductrice de la question des coûts collectifs.

Impact sur l'offre de drogues illicites et le trafic

L'offre massive du Subutex® transforme l'offre de produits illicites au niveau local et au niveau national. Cette transformation se conjugue à des évolutions plus générales du marché des drogues illicites. Les travaux anthropologiques doivent être complétés par des études plus larges du trafic pour comprendre le fonctionnement des marchés.

8-3 Une recherche menée de façon indépendante

Jusqu'à maintenant en France les travaux d'évaluation et de recherche sur la prise en charge des usagers de drogue sont demeurés très limités pour des raisons diverses (potentiel de recherche peu nombreux, réticence des professionnels aux méthodes classiques d'évaluation). Sur la buprénorphine, ils ont été menés grâce au soutien quasi exclusif de l'industriel commercialisant le produit alors que, s'agissant d'une pièce majeure de la politique de santé publique dans le champ de la toxicomanie, l'évaluation des traitements de substitution doit être envisagée de façon beaucoup plus large. Il est donc essentiel de développer un programme doté d'un comité scientifique indépendant assurant la sélection des projets, leur suivi, l'analyse et la diffusion de leurs résultats dans le cadre d'un organisme de recherche.

8-4 Des propositions réalistes

La substitution par le Subutex® sous la responsabilité des médecins généralistes est une modalité de prise en charge désormais dominante des usagers de drogue, modalité qui s'impose de fait comme cadre de l'évaluation. Les études menées avant sa mise sur le marché en France ne répondent qu'à une partie des questions que pose la large diffusion de ce produit. L'analyse de la situation et des données disponibles amènent à recommander des recherches et des études à partir des situations réelles. Les protocoles reposant sur une affectation aléatoire aux modalités étudiées (répondant aux normes classiques de l'essai thérapeutique) ne sont pas réalistes pour étudier les questions évoquées dans ce rapport et l'accent doit être mis sur les études observationnelles. Celles-ci doivent cependant tenir compte de divers facteurs : le cadre dominant de distribution de ces traitements, la médecine de ville, qui limite l'étendue du recueil des informations (problèmes de temps, de rémunération, d'organisation etc.). Pour certains sujets de recherche, cependant, le recours à des enquêteurs indépendants des soignants est nécessaire pour pouvoir utiliser des instruments de recherche adéquats et obtenir des réponses plus fiables. De telles recherches seront donc nécessairement coûteuses. De plus, les questions de confidentialité sont accentuées en matière d'usage des drogues en raison de leur illégalité et de la stigmatisation dont les usagers sont l'objet. Les projets de recherche doivent donc proposer des

protocoles susceptibles de surmonter ces difficultés de façon réaliste et sans introduire trop de biais dans les protocoles proposés par rapport aux objets d'étude. Dans cet objectif une participation des professionnels de terrain et des associations d'usagers apparaît nécessaire.

Compte tenu des difficultés de la recherche en matière de toxicomanie, de l'évolution permanente du champ en relation avec la politique de la drogue, les dispositifs sanitaires, le marché et plus généralement la situation sociale, l'approche par des disciplines diverses, recherche clinique, santé publique et sciences sociales et la confrontation de leurs résultats sont indispensables.

La situation actuelle, dominée par le Subutex®, est probablement amenée à évoluer en tenant compte de l'expérience française et de celle des autres pays européens. Par exemple, il existe déjà en France, un programme d'offre de méthadone à bas seuil (Bus de Médecins du Monde à Paris), tandis que d'autres pays expérimentent la substitution par l'héroïne injectable. Ce rapport suggère aussi des évolutions concernant les régimes différents de la méthadone et du Subutex®. Il serait souhaitable que ces éventuelles dispositions nouvelles soient prises en compte par une réactualisation des programmes de recherche.

Références bibliographiques

- Auriacombe, M., Franques, P. Martin, C. Grabot, D., Dulouède, J-P., Tignol, J. (1994) Traitement de substitution par méthadone et buprénorphine pour la toxicomanie à l'héroïne. Bases scientifiques et données évaluatives de la littérature. L'expérience et la pratique du groupe de Bordeaux et Bayonne in *Toxicomanie, Hépatite, SIDA*. (Guffens ed.) Les empêcheurs de penser en rond, 173-198.
- Ball, J. and Ross, A. (1991) *The effectiveness of methadone maintenance treatment*. Springer Berlin: Heidelberg New York.
- Barret, D.A., Simpson, J., Rutter, N. and et al. (1993) The pharmacokinetics and physiological effects of buprenorphine infusion in premature neonates. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **36**, 215-219.
- Beauverie, P., Bouchez, J., Dessalles, M., Furian, V., Lherm, J. et Touzeau, D. (1997) Antiprotéases et substitution : premiers résultats de la clinique Liberté. *SWAPS* **4**, 10-12.
- Belcheva, M.M., Barg, J., McHale, R.J., Dawn, S., Ho, M.T., Ignatova, E.G. and Coscia, C.J. (1993) Differential down- and up-regulation of rat brain opioid receptor types and subtypes by buprenorphine. *Mol. Pharmacol.* **44**, 173-179.
- Belcheva, M.M., Dawn, S., Barg, J., McHale, R.J., Ho, M.T., Ignatova, E.G. and Coscia, C.J. (1994) Transient down-regulation of neonatal rat brain u-opioid receptors upon in utero exposure to buprenorphine. *Development Brain Research* **80**, 158-162.
- Belcheva, M.M., Ho, M.T., Ignatova, E.G., Jefcoat, L.B., Barg, J., Vogel, Z., McHale, R.J., Johnson, F.E. and Coscia, C.J. (1996) Buprenorphine differentially alters opioid receptor adaptation in rat brain regions. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **277**, 1322-1327.
- Bentley, A.J. and Busuttil, A. (1996) Deaths among drug abusers in south-east Scotland (1989-1994). *Med Sci Law* **36**, 231-236.
- Bertschy, G. (1995) Methadone maintenance treatment: an update. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **245**, 114-124.
- Blake, A.D., Bot, G., Freeman, J.C. and Reisine, T. (1997) Differential opioid agonist regulation of the mouse μ opioid receptor. *The Journal of Biological Chemistry* **272**, 782-790.
- Bloch, J., Nory-Guillou, F., Monaque, C. et Charpak, Y. (1996) Place des généralistes dans la prise en charge des toxicomanes. pp.1-39. Paris: EVAL.
- Bourgois, P. Lettiere M., Quesada J. (1997) Social Misery and the sanctions of substance abuse : confronting risk among homeless heroin addicts in San Francisco. *Social Problems*, 44, 2, 155-173.
- Bry, D. (1997) Enquête RE-GEN-TOX-84. Enquête sur les patients suivis par les médecins généralistes du RVH toxicomanie du Vaucluse depuis plus de 6 mois en traitement de substitution. juin 1997, pp.1-15. AVIGNON: RVH Toxicomanie Vaucluse.
- Bungener, M. et Poisson-Salomon, A.S. (1996) Réseaux Ville-Hôpital pour la prise en charge des patients infectés par le VIH. Définitions, enjeux, évaluations. mai 1996, pp.1-193. CERMES-INSERM U304/CNRS-URA O934:
- Bury, J., Ross, A., Van Teijlingen, E., Porter, A.M. and Bath, G. (1996) Lothian general practitioners, HIV infection and drug misuse: epidemiology, experience and confidence 1988-1993. *Health Bulletin* **54**, 258-269.

Caplehorn, J.R. (1996) Risk factors for non-HIV-related death among methadone maintenance patients. *Eur Addict Res* **2**, 49-52.

Chowdhury, A.N. and Chowdhury, S. (1990) Buprenorphine abuse : report from India. *British Journal of Addiction* **85**, 1349-1350.

D'Aunno, T. and Vaughn, T. (1992) Variation in methadone treatment practices. Results from a national survey. *JAMA* **267**, 253-258.

Darke, S. and Ross, J. (1997) Overdose risk perceptions and behaviors among heroin users in Sydney, Australia. *Eur Addict Res* **3**, 87-92.

Decrouy, G., Reynaud, J., Reynaud-Maurupt, C. et Torrin, F. (1997) *L'exclusion sociale dans les Alpes-Maritimes. VIH, drogue, délinquance, précarité : enquêtes sur le terrain*. Paris: L'Harmattan.

E.M.C.D.D.A. (1997) Annual report on the state of the drugs problem in the European Union. pp.1-142. Lisboa - Portugal: E.M.C.D.D.A.

EVAL, Duburcq, A., Blin, P. et Charpak, Y. (1997) Etude Spesub. Etude pharmaco-épidémiologique de suivi de l'utilisation du Subutex® en médecine de ville. Etude auprès des prescripteurs. Rapport intermédiaire : Bilan à l'inclusion et premiers résultats à 6 mois. Paris: EVAL.

Farrell, M. (1995) Drug prevention. A review of the legislation, regulation and delivery of methadone in 12 member States of the European Union. Final report. pp.1-165. Luxembourg: European Commission.

Glanz, A. (1986) Findings of a national survey of the role of general practitioners in the treatment of opiate misuse : views on treatment. *BMJ* **293**, 543-545.

Hammersley, R., Lavelle, T.L. and Forsyth, A. (1990) Buprenorphine and temazepam-abuse. *British Journal of Addiction* **85**, 301-303.

Hammersley, R., Lavelle, T.L. and Forsyth, A. (1992) Predicting initiation to and cessation of buprenorphine and temazepam use amongst adolescents. *British Journal of Addiction* **87**, 1303-1311.

Hervé, C. et Quenum, S. (1998) Buprenorphine (Subutex®) et syndrome de sevrage néonatal. *Arch. Pédiatr.* **5**, 206-207.

Hindler, C., King, M., Nazareth, I., Cohen, J., Farmer, R. and Gerada, C. (1996) Characteristics of drug misusers and their perceptions of general practitioner care. *British Journal of General Practice* **46**, 149-152.

Jasinski, D.R., Pevnick, J.S. and Griffith, J.D. (1978) Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine. A potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry* **35**, 501-516.

Johnson, R.E., Eissenberg, T., Stitzer, M.L., Strain, E.C., Liebson, I.A. and Bigelow, G.E. (1995) A placebo controlled clinical trial of buprenorphine as a treatment for opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence* **40**, 17-25.

Johnson, R.E., Jaffe, J.H. and Fudala, P.J. (1992) A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA* **267**, 2750-2755.

La Harpe, R. and Fryc, O. (1995) [Fatalities associated with methadone administration in the Geneva canton (1987-1993)]. [Article in German]. *Arch Kriminol* **196**, 24-29.

Lal, K. and Arora, K. (1988) Neurobehavioral response of the newborn following maternal analgesia with buprenorphine. *Current therapeutic research* **43**, 48-54.

Lavelle, T.L., Hammersley, R., Forsyth, A. and Bain, D. (1991) The use of buprenorphine and temazepam by drug injectors. *Journal of Addictive Diseases* **10**, 5-14.

Leaver, E.J., Elford, J., Morris, J.K. and Cohen, J. (1992) Use of general practice by intravenous heroin users on a methadone programme. *British Journal of General Practice* **42**, 465-468.

Lecomte D., Hatton F., Michel E., Le Toullec A., Jouglu E. (1995). Décès par toxicomanie en Ile-de-France. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, **43**, 560-572

Ling, W., Charuvastra, V.C., Collins, J.F., Batki, S.L., Brown Jr, L.S., Kintaudi, P., Wesson, D.R., McNicholas, L., Tusel, D.J., Malkernek, U., Renner Jr, J.A., Santos, E., Casadonte, P., Fye, C., Stine, S., Wang, R.I.H. and Segal, D. (1998) Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction* **93**, 4,475-486.

Ling, W., Wesson, D.R., Charuvastra, V.C. and Klett, C.J. (1995) A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* **53**, 401-407.

Marcellin, P. and Erlinger, S. (1996) Clinique et évolution de l'hépatite C. *Bull. Acad. Nathe. Méd.* **180**, 1267-1278.

Marquet, P., Chevrel, J., Lavignasse, P. and et al. (1997) Buprenorphine withdrawal syndrome in a newborn. *Clin Pharmacol Ther* **62**, 569-571.

Mazurier, E., Sarda, P., Boulot, P. Traitement par buprénorphine (Temgesic®) de la dépendance aux opiacés chez la femme enceinte. XXVèmes Journées Nationales de Médecine Périnatale, Brest, 24-25 octobre 1996. (1996)

Mendelson, J., Upton, R.A. and Jones, R.T. (1996) Buprenorphine pharmacokinetics: bioavailability of an 8 mg sublingual table formulation. *NIDA RESEARCH MONOGRAPH* **162**,

Metzger, D.S., Woody, G.E., McLellan, A.T., O'Brien, C.P., Druley, P. and Navaline, H. (1998) Human Immunodeficiency virus seroconversion among intravenous drug users an and out of treatment : an 18-month prospective follow-up. *Journal of AIDS* **6**, 1049-56.

Meyer, R.E (1986) How to understand the relationship between psychopathology and addictive disorders : another example of the chicken and the egg. in Meyer R.E *Psychopathology and addictive disorders*, New York; Guilford Press

Ministère de l'Intérieur, Direction Générale de la Police Nationale, Direction Centrale de la Police Judiciaire, et Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants. (1998) Usage et trafic de stupéfiants. Statistiques 1997.48p.

Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Secrétariat d'Etat à la Santé (1998). Rencontres Nationales sur l'abus de drogues et la Toxicomanie, 12-13 décembre 1997. Actes des Rencontres.

Miyamoto, Y., Portoghese, P.S. and Takemori, A.E. (1994) Lack of involvement of delta 1 opioid receptors on physical dependence on morphine in mice. *J Pharmacol Exp Ther* **266**, 37-39.

Mirin, S.M. Weiss R.D., Griffin M.L.(1991) Psychopathology in drug abusers and their families. *Compr Psychiatry*, **32**,1, 36-51

Moatti, JP, Souville, M., Escaffre, N., Obadia, Y. (à paraître) French general practitioners' attitudes toward maintenance drug abuse treatment with buprenorphine.

Neeleman, J. and Farrell, M. (1997) Fatal methadone and heroin overdoses : time trends in England and Wales. *Journal of Epidemiology and Community Health* **51**, 435-437.

Neville, R.G., McKellican, J.F. and Foster, J. (1988) Heroin users in general practice : ascertainment and features. *BMJ* **296**, 755-758.

Novick, D.M. and Joseph, H. (1991) Medical maintenance : the treatment of chronic opiate dependence in general medical practice. *J. Subst. Abuse Treat.* **8**, 233-239.

O'Brien, C.P., Woody, G.E. and McLellan, A.T. (1995) Enhancing the effectiveness of Methadone using psychotherapeutic interventions. *NIDA RESEARCH MONOGRAPH* **150**, 5-18.

O'Connor, J.J., Moloney, E., Travers, R. and Campbell, A. (1988) Buprenorphine abuse among opiate addicts. *British Journal of Addiction* **83**, 1085-1087.

Pickworth, W.B., Johnson, R.E., Holicky, B.A. and Cone, E.J. (1993) Subjective and physiologic effects of intravenous buprenorphine in humans. *Clin Pharmacol Ther* **53**, 570-576.

Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae D.S., Locke, B.Z. Keith, S.J., Judd, L.L. Goodwin, F.K. (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, **264**, 19,2511-2518.

Reisinger, M. (1985) Essai de traitement des héroïnomanes par la buprénorphine. *Psychotropes* **II**, 76-82.

Reisinger, M. (1994) Bilan de l'expérience de substitution par la buprénorphine en médecine de ville en Belgique. *Annales de Médecine Interne* **145**, 46-47.

Reisinger, M. (1995) Treatment of four pregnant heroin addicts with buprenorphine; history and outcome. Problems of drug dependence, Proceeding of the 57th Annual Scientific Meeting, The College on Problems of Drug Dependence, 10-15 juin 1995, Scottsdale, Arizona.

Robinson, G.M., Dukes, P.D., Robinson, B.J., Cooke, R.R. and Mahoney, G.N. (1993) The misuse of buprenorphine and a buprenorphine-naloxone combination in Wellington, New Zealand. *Drug and Alcohol Dependence* **33**, 81-86.

Roche, A.M., Guray, C. and Saunders, J.B. (1991) General practitioners' experiences of patients with drug and alcohol problems. *British Journal of Addiction* **86**, 263-275.

Sakol, M.S., Stark, C. and Sykes, R. (1989) Buprenorphine and Temazepam abuse by drug takers in Glasgow - an increase. *British Journal of Addiction* **84**, 439-441.

San, L., Tremoleda, J., Ollé, J.M., Porta Serra, M. y De la Torre, R. (1989) Prevalencia del consumo de buprenorfina en heroïnomanos en tratamiento. *Medicina Clinica* **93**, 645-648.

Schering-Plough (1996) Subutex. Monographie. Levallois-Perret: Schering-Plough.

Schwoebel, V., Delmas, M., Couturier, E., Simonpoli, A., Zucman, D., Michon, C., Goujard, C., Boue, F., Hubert, J., Dabis, F. et Brunet, J. (1997) Prise en charge médicale des personnes infectées par le V.I.H. dans 2 départements français, 1993-1995. *BEH* **19**, 79-81.

Segui, J., Cascio, A. y Soler Insa, J.M. (1989) Datos respecto al consumo de buprenorfina por individuos toxicomanos. *Revista Clinica Espanola* **185**, 271-272.

Simonsen, K.W. (1993) [Fatal poisonings among drug addicts in Funen and South Jutland during the period 1989-1991]. *Ugeskr Laeger* **155**, 2241-2244.

Singh, R.A., Mattoo, S.K., Malhotra, A. and Varma, V.K. (1992) Cases of buprenorphine abuse in India. *Acta Psychiatr. Scand.* **86**, 46-48.

Steentoft, A., Worm, K., Pedersen, C.B., Sprehn, M., Mogensen, T., Sorensen, M.B. and Nielsen, E. (1996) Drugs in blood samples from unconscious drug addicts after the intake of an overdose. *Int J Legal Med* **108**, 248-251.

Strain, E.C., Stitzer, M.L., Liebson, I.A. and Bigelow, G.E. (1994) Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *American Journal of Psychiatry* **151**, 1025-1030.

Strain, E.C., Walsh L.W, Preston K.L., Liebson, I.A. Bigelow, G.E. (1997) The effects of buprenorphine in buprenorphine-maintained volunteers. *Psychopharmacology*, 129, 329-338

Strang, J, des Jarlais D.C., Griffiths P., Gossop P. (1992). The study of transitions in the route of drug use : the route from one route to other. *British Journal of Addiction*, 87, 473-483.

Strang J, Griffiths P., Gossop M. (1997a) Heroin smoking by 'chasing the dragon': origins and history. *Addiction*, 92, 6, 673-683

Strang, J. Sheridan et Barder, N. (1997b) Prescribing injectable and oral methadone in England and Wales. p. 151. VIIIème Conférence de réduction des risques, Paris, mars 1997.

Sunjic, S. and Howard, J. (1996) "Non injectables" : methadone syrup and benzodiazepine injection by methadone-maintained clients. *Drug and Alcohol Rev.* **15**, 245-250.

Tantam, D., Donmall, M., Webster, A. and Strang, J. (1993) Do general practitioners and general psychiatrists want to look after drug misusers ? Evaluation of a non-specialist treatment policy. *British Journal of General Practice* **43**, 470-474.

Torrens, M., San, L. and Cami, J. (1993) Buprenorphine versus heroin dependence : comparison of toxicologic and psychopathologic characteristics. *American Journal of Psychiatry* **150**, 822-824.

Tracqui, A., Petit, G., Potard, D., Levy, F., Kintz, P. et Ludes, B. (1997) Intoxications mortelles par buprénorphine (Subutex®) et benzodiazépines : 4 cas. *Journal de Médecine Légale Droit Médical* **40**, 213-223.

Tracqui, A., Tournoud, C., Flesch, F., Kopferschmitt, J., Kintz, P., Deveaux, M., Ghysel, M.H., Marquet, P., Pépin, G., Jaeger, A. et Ludes, B. (1998) Intoxications aiguës par traitement substitutif à base de buprénorphine haut dosage. 29 observations cliniques - 20 cas mortels. *La Presse Médicale* **27**, 557-560.

Utchtershagen, A., Gutzwiller, F. et Dobler-Mikola, A. (1997) Essais de prescription médicale de stupéfiants. Rapport final des mandataires de la recherche. Rapport de synthèse. juin 1997, pp.1-162. Zurich: Université Turicensis.

Walsh, S.L., Preston, K.L., Bigelow, G.E. and Stitzer, M.L. (1995) Acute administration of buprenorphine in humans : partial agonist and blockade effects. *J. Pharmacol Expl Ther.* **274**, 361-372.

Walsh, S.L., Preston, K.L., Stitzer, M.L., Cone, E.J. and Bigelow, G.E. (1994) Clinical pharmacology of buprenorphine : ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* **55**, 569-580.

Weiss, R.D. , Greenfield, S.F., Nagavits, L.M. (1995) Integrating psychological and pharmacological treatment of dually diagnosed patients, *NIDA RESEARCH MONOGRAPH* **150**, 110-128.

Westermeyer, J. Kopka, S, Nugent S.(1997) Course of severity of substance abuse among patients with comorbid major depression. *Am. J. Addic*, **6**,4; 284-292.

Zacny, J., Conley, K. and Galinkin, J. (1997) Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous buprenorphine and morphine in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* **282**, 1187-1197.

Zador, D., Sunjic, S. and Darke, S. (1996) Heroin-related deaths in New South Wales, 1992: toxicological findings and circumstances. *Med J Aust* **164**, 204-207.