

toxi[revue documentaire]base

toxibase: réseau national
de documentation sur les
pharmacodépendances.
14, av. Berthelot 69007 Lyon, France.
tel 78 72 47 45.
fax 72 72 93 44

3

3ème trimestre 2000

Traitements de substitution à la buprénorphine

- . dossier : Traitements de substitution
à la buprénorphine : l'expérience françaiseP. 1
- . sélection thématique
de la base de donnéesP. 38
- . thèses en recherche :
Le pharmacien et la substitution par
la buprénorphine haut-dosageP. 61
- . épidémiologie :
Santé des usagers de drogues par voie
intraveineuse : étude comparative dans
quatre villes portuaires d'EuropeP. 73
- . information, prévention,
réduction des risquesP. 79
- . législationP. 90
- . actualités congrèsP. 100

Traitements de substitution à la buprénorphine : l'expérience française

Docteur Alain Morel¹

Résumé

Cet article dresse un tableau approfondi des données disponibles sur la mise à disposition, depuis Février 1996 en France, de la Buprénorphine Haut Dosage (BHD), commercialisé sous le nom de Subutex°. Sont successivement abordés : les aspects historiques depuis l'arrivée de ce produit de substitution avec l'évolution des conditions de prescription, le subutex° figurant aujourd'hui au 14^{ème} rang des 200 produits les plus prescrits et remboursés en France. En second lieu les données pharmaco-cliniques sont présentées : quelles indications de la buprénorphine versus méthadone ; dosage efficace ; durée et arrêt du traitement ; buprénorphine et sevrage ; buprénorphine et cocaïne ; association avec la naléxone. Puis, en terme de pharmacovigilance, la BHD commence à être mieux documentée pour l'induction de la dépendance, des effets secondaires et des risques de surdosage qu'elle peut provoquer. La question des mésusages, en particulier l'utilisation détournée et des pratiques d'injection de subutex° indique une fourchette de 7,5 à 25-30% selon les études. L'association avec les benzodiazépines reste un problème important qui semble mal compris et maîtrisé par les médecins généralistes. Sur le plan des pratiques cliniques, les réseaux ont fait considérablement progresser les connaissances et l'adaptation des réponses mais ils semblent encore très insuffisamment développés (davantage pour les médecins généralistes que pour les pharmaciens d'ailleurs) et trop cloisonnés. La question de l'accompagnement psychosocial est insuffisamment prise en compte. La fin de l'article présente une revue des principales études menées depuis 1996 sur la BHD tout en relevant l'absence de travaux systématiques sur le plan national par rapport aux études menées par Schering-Plough, le laboratoire qui commercialise le subutex°. En conclusion, ce produit présente un bilan mitigé mais positif en France dont le rapport bénéfice/risque doit être amélioré. Cet article présente une bibliographie Toxibase de 112 références.

Introduction

Depuis février 1996, le système sanitaire généraliste français met à disposition dans des conditions de prescription et de délivrance peu contraignantes un médicament de substitution des opiacés à base de Buprénorphine Haut Dosage (BHD), le Subutex°; alors que l'autre médicament de substitution ayant la même indication, la Méthadone, est jusqu'à présent réservé principalement à une prise en charge en milieu spécialisé.

Cette situation qui fait de la BHD un médicament largement accessible et considérablement plus utilisé que la méthadone constitue une première mondiale et une expérience totalement originale. Malgré ce caractère innovant et bien qu'elle représente l'un des faits les plus marquants de l'évolution des pratiques de soins en France, cette expérience n'a pas été accompagnée de systèmes d'observation et d'évaluation à la mesure de sa particularité ni des enjeux qu'elle soulève.

Il n'existe donc aucune étude approfondie, rigoureuse et exhaustive sur ces traitements ni sur leurs résultats tant en termes cliniques que de santé publique. Par contre, des articles très disparates sont publiés en nombre croissant soit pour donner des points de vue et des recommandations, soit pour relater une expérience, soit - mais c'est plus rare - pour aborder une question clinique précise, évaluer certaines pratiques ou certains effets du traitement. Ces articles s'ajoutent à ceux - le plus souvent américains - qui présentent une recherche ou un essai clinique appliquant une méthodologie qui leur permette d'être publiés dans des revues scientifiques internationales².

¹ Psychiatre des Hôpitaux, Directeur Médical du Trait d'Union, 154 rue du Vieux Pont de Sèvres, 92100 - Boulogne-Billancourt.

² Il est saisissant de voir que, dans la littérature scientifique internationale (anglophone), le nombre d'articles sur la BHD émanant d'auteurs français - les seuls à avoir une expérience clinique in situ de grande échelle - sont infiniment moins nombreux que ceux publiés par des équipes américaines ou anglo-saxonnes en situation expérimentale.

- 2 Diverses tentatives de synthèse plus ou moins exhaustives de cette littérature ont été publiés sous différentes formes (Prescrire, 1996 ; Pinoit, 1997 ; Morel & al., 1998 ; Lert & al., 1998 ; Weber et Kopferschmitt, 1998), mais, depuis, de nouvelles données sont venues compléter les connaissances et, près de cinq ans après les débuts des premières prescriptions de Subutex^o, il n'est pas inutile de se risquer à faire un bilan.

La présent travail de synthèse fait suite à celui produit par la commission substitution de l'ANIT³ (Morel & al., 1998) qui, à partir des interrogations de ses membres - tous cliniciens -, avait réalisé une analyse critique d'un nombre important d'articles scientifiques internationaux publiés depuis 1978 sur la buprénorphine.

L'expérience française d'utilisation de la buprénorphine sera abordée ici selon cinq aspects distincts : ses origines historiques, les données pharmaco-cliniques initiales qui se sont étoffées depuis, les enseignements de la pharmaco-vigilance qui corrigent ou affinent les données expérimentales, les pratiques d'utilisation professionnelles et les cadres qui se sont organisés ou tentent de le faire, et, enfin, les études évaluatives pouvant renseigner sur les résultats de ces traitements.

1 - Les aspects historiques

1.1 - les premières données cliniques

Découverte dans le début des années soixante-dix, la buprénorphine est une molécule de synthèse dérivée de la thébaïne, un des alcaloïdes de l'opium. En tant qu'agoniste partiel des récepteurs mu et kappa, elle produit des effets subjectifs morphinomimétiques (en particulier antalgiques) et une tolérance croisée avec les autres opiacés, mais ses propriétés complexes en font une molécule originale. C'est pourquoi, à la fin des années soixante-dix, à un moment où, outre-atlantique, on commençait à s'interroger sur les risques et les limites d'une prescription massive de méthadone, la buprénorphine est apparue comme une alternative possible à quelques chercheurs qui ont initié des essais cliniques. Le Docteur Jasinski a été le tout premier à faire part d'un essai montrant que la buprénorphine possédait un potentiel thérapeutique réel pour les héroïnomanes, alors que son potentiel d'abus semblait réduit par rapport aux agonistes comme la méthadone (Jasinski & al., 1978).

Dans son numéro du 8 février 1980, la revue Science publiait un article de l'équipe du département de psychiatrie de Harvard conduite par Nancy K. Mello et J.H. Mendelson dont le titre annonçait des conclusions encore plus enthousiastes : « *la buprénorphine supprime l'usage d'héroïne chez les héroïnodépendants* » (Mello & al., 1980). Il s'agissait d'une étude clinique portant sur une cohorte de 10 sujets héroïnodépendants qui établissait que « *les propriétés agonistes de 8 mg de buprénorphine sont équivalentes de celles de 40 à 60 mg de méthadone.* » « *Cependant, ajoutaient-ils, la buprénorphine est plus sûre que la méthadone sur deux points : elle n'induit pas de dépendance physique significative et le risque d'overdose est écarté du fait de ses propriétés antagonistes des opiacés. (...) nos résultats basés sur la mesure directe de l'usage d'héroïne chez des dépendants nous permettent de croire que la buprénorphine est un instrument pharmacothérapeutique sûr et de grande efficacité* ».

Deux ans plus tard, la même équipe d'Harvard publiait un nouvel article qui donnait des conclusions comparables à partir des résultats d'une autre étude portant elle aussi sur dix sujets mais selon une méthodologie originale (Mello & al., 1982). Le groupe de l'essai était constitué d'héroïnomanes emprisonnés mais volontaires, auxquels on administra progressivement, après sevrage et en double aveugle, soit de la buprénorphine soit un placebo. On leur demanda ensuite, en rétribution de certaines épreuves d'attention renouvelées plusieurs fois par jour, de choisir entre gagner 1,50 dollars ou avoir une injection d'héroïne. Les sujets sous 8 mg de buprénorphine n'ont consommé que 2 à 31% de l'héroïne disponible, celui sous 4 mg en a consommé 55% alors que ceux sous placebo en ont pris 93 à 100%. Pour autant, les auteurs ne faisaient pas de la

³ Association Nationale des Intervenants en Toxicomanie.

- 3 buprénorphine une « panacée chimique », soulignant que « *la dépendance à l'héroïne est un trouble du comportement complexe ayant de multiples déterminants* » et qu'en conséquence, les pharmacothérapies « *atténueront l'abus de drogues mais ne pourront complètement le supprimer* ».

1. 2 - les premières prescriptions en Europe

Faute d'approbation de la buprénorphine par la Food and Drug Administration dans une indication de substitution, les premières prescriptions « sur le terrain » ne vont pas se faire en Amérique du Nord mais en Australie et surtout en Europe où le premier article relatant ce type d'expérience sera publié par un psychiatre belge, Marc Reisinger (1985).

Il faut noter qu'il s'agissait alors de prescriptions « sauvages » : le médicament mis sur le marché (le Temgésic^o) n'avait d'autre indication que le traitement de la douleur et le laboratoire Reckitt & Colmann craignait beaucoup de voir sa molécule déconsidérée si elle devenait un produit « de toxicomane », sans parler de l'hostilité des milieux de spécialistes (Reisinger, 1999).

En France, à la fin des années quatre-vingt, quelques médecins isolés se lancèrent eux aussi dans ce type de prescription dans un contexte identique (Carpentier, 1994). En Aquitaine, une équipe plus structurée a mis en place un protocole de substitution à petite échelle dans lequel figure l'utilisation de la buprénorphine et dont elle rend compte dans quelques articles scientifiques (Auriacombe & al., 1992 ; Daulouède et Tignol, 1994).

Mais il faut rappeler que la buprénorphine n'est accessible jusqu'en 1990 que sous forme injectable, puis sous une forme sublinguale hydrosoluble peu dosée (0,2 mg) et facilement injectable, aussi nombre de cliniciens constatent à cette époque l'accroissement des cas de détournements et de toxicomanies graves par injection de ce produit (Hautefeuille, 1991). La littérature internationale rapporte elle aussi des cas de dépendance et de mésusages de buprénorphine (San & al., 1992 ; Singh & al., 1992). Plusieurs pays ont d'ailleurs décidé à cette époque, suivant la suggestion de comités d'experts de l'ONU et de l'OMS, de classer cette molécule parmi les « stupéfiants ». Cette question va être, en France, à l'origine d'une controverse⁴ et d'une décision pour le moins ambiguë : la buprénorphine restera sur la liste 1, elle ne sera donc pas classée au tableau des « stupéfiants », mais sa prescription devra tout de même se faire sur carnet à souche, particularité propre à tous les ... « stupéfiants » !

1. 3 - le changement de politique en France

Ce n'est qu'un exemple des paradoxes et des décisions exceptionnelles qui vont être prises en France et qui vont traduire un choix politique nettement marqué en faveur de la buprénorphine (Verboud, 1997). Car, au début des années quatre-vingt-dix, alors que la communauté médicale internationale est hésitante pour pousser au développement de la prescription de buprénorphine dans une visée substitutive des opiacés, c'est en France que la décision administrative et politique va être prise de lancer une présentation à haut dosage (le Subutex^o), utilisable facilement en médecine de ville dans cette indication⁵.

Ce choix est la résultante de deux facteurs : d'une part la mise en cause des pouvoirs publics dans la politique menée contre le Sida et, d'autre part, la réticence générale des spécialistes en toxicomanie envers les pharmacothérapies de substitution qui se traduit, en 1992, par l'existence de seulement trois centres délivrant de la méthadone à une cinquantaine de patients en tout et pour tout (Coppel, 1996 ; Morel, 1998).

⁴ Cette controverse entre ceux qui insistent sur les risques de détournements et d'accidents et ceux qui soulignent les bénéfices en terme de fidélisation, d'amélioration de la santé et de la socialisation s'est poursuivie depuis. On a pu en avoir un exemple dans le bulletin de l'Ordre des pharmaciens où se sont opposés un ancien président français de la commission des stupéfiants de l'ONU remettant en cause la décision de mise sur le marché de la buprénorphine (Vaille, 1996) et un groupe de pharmaciens et de psychiatres défendant au contraire ce traitement (Bauverie & al., 1996).

⁵ Il s'agit bien d'une décision administrative et politique, car ce sont les autorités publiques qui ont fait pression sur le Laboratoire pharmaceutique détenteur de la molécule en Europe afin qu'il produise une présentation hautement dosée destinée aux toxicomanes. L'Autorisation de Mise sur le Marché français de cette présentation sur cette indication sera donnée dans un temps record.

- 4 En effet, le premier élément va conduire les responsables administratifs et politiques - qui n'en finissent pas de subir les effets rebonds de « l'affaire du sang contaminé » - à se saisir de l'impératif de la réduction des risques sanitaires et à l'imposer : la distribution de médicaments de substitution acquiert, à côté de celle de seringues stériles et de l'accès aux soins généraux pour les usagers de drogues les plus désocialisés, une légitimité en tant que moyen indispensable d'une politique efficace de lutte contre le Sida. D'autre part, le retard français en matière de méthadone et le coût financier qu'entraînerait pour l'État l'ouverture rapide d'un grand nombre de nouveaux centres de dispensation, poussent les pouvoirs publics à privilégier le recours à la buprénorphine en médecine de ville. D'autant que, d'après son dossier d'évaluation clinique américain, elle est plus « sûre » que la méthadone (Mello & al., 1980 ; Prescrire, 1996) et que plusieurs raisons militent pour sa mise à disposition prioritairement aux médecins généralistes qui commencent à s'organiser en réseaux (Carpentier, 1995), et auxquels il semble aussi logique qu'économique de donner une plus grande place dans le dispositif de prise en charge des toxicomanes⁶. En quelques mois, entre 1991 et 1993, c'est ainsi toute la politique française de lutte contre « la toxicomanie » qui va connaître un profond bouleversement. Trois ans plus tard, l'arrivée du Subutex^o est à la fois une manifestation de ces bouleversements et un facteur de nouveaux changements.

1. 4 - l'instauration de dispositions légales et la mise sur le marché

La mise effective sur le marché du Subutex aura lieu en février 1996, quelques mois après qu'une circulaire ministérielle ait mis en place les cadres réglementaires de prescription et de dispensation de la méthadone d'une part et de la buprénorphine haut dosage (BHD) d'autre part, ainsi que la création de comités départementaux de suivi des traitements de substitution⁷. En ce qui concerne la BHD, cette circulaire précise l'indication : « *la pharmacodépendance majeure aux opiacés* » dans le cadre d'une « *stratégie thérapeutique globale de longue durée pour certains toxicomanes* ». À la différence de la méthadone n'apparaissent pas de conditions préalables à la prescription telles que le volontariat et l'acceptation des contraintes ni l'analyse des urines (Pinoit, 1997). Mais ce sont les modalités de prescription et de délivrance qui diffèrent surtout : contrairement à la méthadone, tout médecin, sans restriction de cadre d'exercice, est habilité à prescrire de la BHD. Il est toutefois recommandé de prendre l'avis de confrères expérimentés et/ou spécialisés, et un travail en réseau avec les centres spécialisés, les pharmaciens et les confrères de ville est vivement conseillé. La prescription doit se faire sur carnet à souches pour une durée maximale de 28 jours (alors que cette durée était alors de 7 jours pour la méthadone). La posologie recommandée est de 4 à 8 mg par jour (pour la méthadone, la recommandation est de ne pas dépasser 100 mg). La délivrance doit se faire par un pharmacien de ville de façon possiblement fractionnée.

Au fil des années, quelques modifications minimales vont être apportées à ce cadre initial. Ainsi, du fait des difficultés à mobiliser les médecins généralistes pour la prescription de morphiniques (y compris dans le domaine du traitement de la douleur), les pouvoirs publics décideront en 1999 de supprimer les carnets à souche afin de « banaliser » ces traitements⁸.

À l'inverse, devant l'accroissement des cas signalés de détournement du Subutex^o et les accidents qui y sont liés⁹ (cf. infra), les mêmes pouvoirs publics décideront un peu plus tard, début 2000, de rendre la délivrance en pharmacie obligatoirement hebdomadaire, sauf mention express du médecin sur son ordonnance¹⁰.

⁶ Certains souhaitent même leur reconnaître « une place prépondérante dans la politique de réduction des risques et de santé publique » (Mucchielli et Reisinger, 1998).

⁷ Circulaire DGS/SP3/95 n°29 du 31 mars 1995.

⁸ La prescription devra dorénavant se faire sur « ordonnances sécurisées ».

⁹ Accidents qui ont alimenté une véritable campagne contre le Subutex^o, comme l'atteste cette une de France-Soir du 28 avril 1998 barrée sur cinq colonnes du titre : « Alerte au Subutex médicament mortel ».

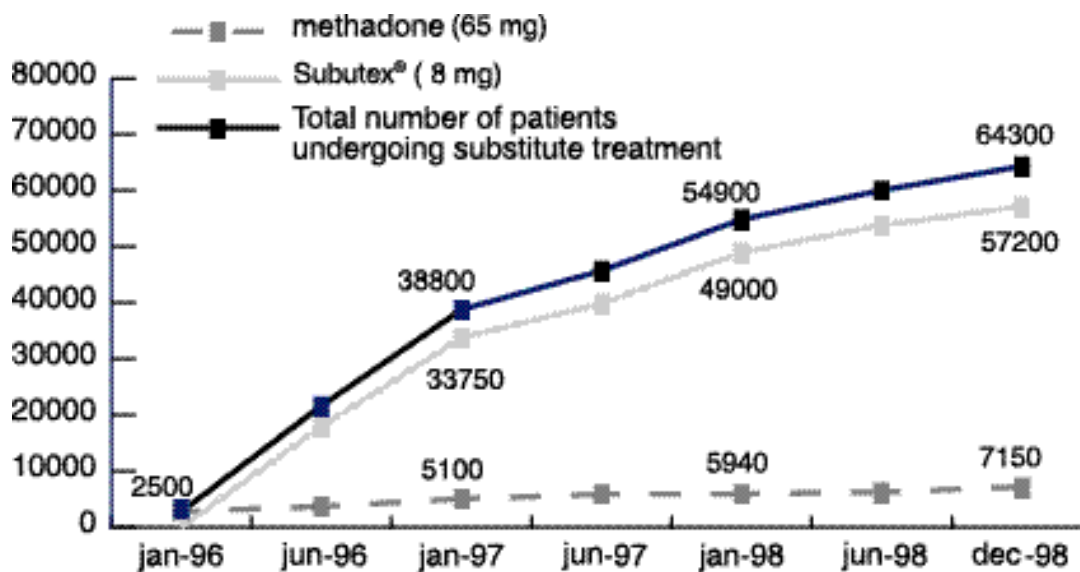
¹⁰ Selon la plupart des observateurs, cette mesure n'a pratiquement eu aucun effet pour modifier les pratiques « laxistes » de certains prescripteurs.

5 **1. 5 - les données statistiques actuelles**

En l'absence de système de suivi et d'évaluation, les seules données quantitatives exhaustives disponibles concernent les ventes en officine. Celles-ci, fournies par le système SIAMOIS (système d'information sur l'accessibilité au matériel officinal d'injection et à la substitution, développé par l'Institut de Veille Sanitaire), permettent de faire quelques estimations « au prix d'hypothèses fortes » sur les consommations moyennes, à savoir que chaque acheteur de Subutex^o consommerait tous les médicaments achetés à la dose moyenne quotidienne de 8 mg. Selon France Lert «, ces hypothèses tendent sans doute à sous-estimer le nombre de personnes consommant au cours d'une année de la BHD, car on sait que les individus peuvent alterner différents types de consommation et qu'il existe une consommation non prescrite à partir d'une revente de rue » (Lert, 1999).

Quoi qu'il en soit, les ventes de Subutex en pharmacie depuis sa mise sur le marché ont connu « une croissance rapide et soutenue » ainsi que l'indique l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), et les estimations donnaient les chiffres de 33 750 personnes recevant ce traitement un an après le début de sa commercialisation, 49 000 deux ans après et près de 60 000, moins de trois après, en décembre 1998 (OFDT, 1999). Des estimations plus récentes¹¹, de Aout 2000, portent sur 67 377 consommateurs réguliers de Subutex^o pour une posologie à 8mg (patients MG ville + hôpital) et 89 836 consommateurs pour une posologie à 6mg (patients MG ville + hôpital).

Estimation du nombre de patients sous traitement de substitution
Sources : SIAMOIS/IVS et DGS



Source. *Drogues et toxicomanies : indicateurs et tendances*. Paris, OFDT, 1999, p. 109

Sur le plan économique, on peut mentionner l'enquête réalisée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie¹² qui montre que, en 1999, le Subutex^o se situait au 14ème rang des 200 produits les plus prescrits et remboursés en France. Soit un montant présenté au remboursement de 531 millions de Francs (ce qui représente le coût moyen annuel de 61 616 traitements à 8 mg/jour), pour 379 millions de Francs effectivement remboursés, c'est-à-dire un taux moyen de remboursement de 71,3%¹³. À 93%, le Subutex^o présenté à remboursement est prescrit par des médecins de ville.

¹¹ Chiffres fournis par le GERS. Groupement pour l'élaboration et la réalisation des statistiques

¹² MEDICAM, « les médicaments remboursés par le Régime Général d'Assurance Maladie en 1999 », septembre 2000, Caisse Nationale d'Assurance Maladie.

¹³ Ce chiffre est relativement bas par rapport à d'autres médicaments, ce qui indique que la pharmacodépendance aux opiacés a du mal à être reconnue (par les médecins comme par certaines caisses de sécurité sociale) comme une affection de longue durée ouvrant droit à un remboursement à 100%.

- 6 Ces données quantitatives sont très proches de celles du Doliprane^o (paracétamol) qui est au dixième rang, et, parmi les psychotropes, seuls les antidépresseurs Prozac^o (3ème) et Deroxat^o (7ème) sont devant le Subutex^o dans cette enquête.

De tels chiffres expliquent pourquoi le développement massif et rapide des ventes de Subutex^o a provoqué l'entrée en force du Laboratoire pharmaceutique qui le commercialise dans le champ de traitements des toxicomanes en France. Ceci constitue un phénomène nouveau peu analysé jusqu'ici.

Avec un chiffre d'affaires généré par le seul Subutex^o¹⁴ d'un demi-milliard de Francs par an, le Laboratoire Shering Plough est devenu un acteur économique puissant dont dépendent de plus en plus d'initiatives dans tous les domaines des toxicomanies (recherches, formations, revues, colloques, actions d'insertion, et même toutes les études évaluatives nationales sur le Subutex^o, etc.). Ce qui pose évidemment le problème du poids, dans la mise en œuvre d'actions de santé publique en matière de consommations de substances psychoactives, d'intérêts commerciaux de sociétés qui proposent d'autres substances, de surcroît génératrices elles aussi de dépendance. Cela pose également la question du risque de désengagement des pouvoirs publics dont beaucoup d'intervenants se plaignent, notamment dans le domaine de l'évaluation et de la recherche (Morel & al., 1998 ; Lert, 1999).

2 - Les données pharmaco-cliniques

2.1 - buprénorphine versus méthadone : quelles indications ?

Dans la plupart des cas, les essais réalisés et publiés par des équipes médicales (principalement américaines) depuis plus de vingt ans ont utilisé une méthodologie comparative entre la « maintenance » par la méthadone et celle par buprénorphine¹⁵. Nous disposons à présent d'une littérature substantielle dans ce domaine. Toutefois celle-ci est presque toujours centrée sur la comparaison de résultats évalués sur les seuls critères de rétention dans le traitement et de réduction de la consommation d'opiacés. Plus rares sont les travaux portant sur l'amélioration du « statut social » évalué à l'aide de l'ASI¹⁶ (Strain & al., 1996). Les résultats sur ces critères limités sont globalement équivalents si les doses sont adaptées (cf. chapitre suivant). Mais ces travaux ne donnent guère d'éléments en ce qui concerne les indications.

L'expérience française permet-elle de dégager des indications différentielles entre les deux types de traitement ?

Il n'existe malheureusement pas de travaux rigoureux sur cette question, mais diverses contributions permettent tout de même d'avoir quelques éléments de réponse.

Nous avons vu que les recommandations légales donnent une indication très large à la prescription de BHD : « le traitement de la pharmacodépendance majeure aux opiacés ». Mais, comme pour toute substitution voire tout soin en toxicomanie, cela peut recouvrir des objectifs forts différents, que l'on peut schématiquement séparer en deux : soit réduire les risques de la consommation de substances psychoactives (la maintenance), soit conduire la personne à l'arrêt de toute consommation (l'abstinence). Sachant que ces objectifs peuvent changer au cours des étapes que traverse chaque usager, et que, le plus souvent, les praticiens français sont attachés à la définition d'objectifs adaptés à chaque sujet plutôt qu'à l'application d'un « programme » ou d'un « protocole » standardisé¹⁷.

¹⁴ Ce Laboratoire pharmaceutique commercialise également le Nalorex^o (mais avec un succès infiniment moindre) et des spécialités pour le traitement de l'hépatite C qui touche 1 usager de drogues sur 2 ou sur 3.

¹⁵ Nous avons vu qu'historiquement l'intérêt pour la buprénorphine correspondait à la recherche d'une possibilité d'alternative à la méthadone. La question ne se posait aucunement en ces termes en France dans les années quatre vingt dix puisque la méthadone n'avait quasiment aucune existence.

¹⁶ Addiction Severity Index.

¹⁷ Cette clinique du cas par cas est très clairement développée dans le document diffusé aux médecins français par la Direction Générale de la Santé et la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie, et rédigé par le Docteur Jean Carpentier (Carpentier, 2000).

- 7 • À partir des appels reçus par le pôle lillois du service national d'accueil téléphonique¹⁸ à propos de substitution, une analyse des questions et des opinions tant des usagers que des soignants conduit à penser que le Subutex^o serait un outil mieux adapté pour « *les personnes déjà sensibilisées au travail thérapeutique* » (Lillin, 1996). C'est-à-dire pour les sujets qui investissent comme un véritable traitement le produit ainsi que le cadre qu'implique sa prescription et sa délivrance.

Plus que les particularités pharmacologiques, c'est le cadre d'utilisation et l'image - voire le signifiant - du médicament lui-même qui semble influencer fortement le choix des patients et des prescripteurs. Ainsi, la méthadone paraît avoir eu d'emblée, en France, l'image d'un médicament « de la dernière chance » pour les cas « les plus lourds », les plus « désespérés » (ce que l'on ne retrouve pas du tout dans les pays qui utilisent depuis longtemps la méthadone¹⁹). Au contraire, le Subutex^o est plutôt perçu dans les milieux d'usagers et parmi les soignants comme le traitement de première intention, plus simple, plus souple, donc destiné a priori à des cas « moins graves ».

• Les différences de règles de prescription et les disparités d'accès à l'un et à l'autre des produits influent évidemment beaucoup sur ces représentations. Les différences de cadres induisent en effet une notion de gravité, de traitement hautement spécialisé et nécessitant une surveillance étroite du côté de la méthadone, alors qu'ils attribuent à la BHD une image de médicament banal, ne nécessitant guère d'investissement du patient comme du soignant et quasiment indemne de complications dangereuses. D'un point de vue pratique, les différences de mode de délivrance rendent le Subutex^o d'accès beaucoup plus facile et rapide, mais sa prise en charge financière est nettement moins bonne que pour la méthadone²⁰. D'un autre côté, le cadre méthadone favorise « *le travail de la demande et l'accompagnement* », alors que celui du Subutex^o favoriserait « *plus l'aménagement que le changement* », c'est-à-dire une atténuation des conséquences les plus néfastes de la toxicomanie tout en continuant à consommer des drogues illicites (Lillin, 1996).

Ces éléments entrent en ligne de compte pour expliquer les indications différentielles qui poussent à proposer davantage la méthadone lorsque le sujet présente des difficultés pour gérer sa prise correcte de traitement, lorsqu'il mélange les substances (alcool, cocaïne, benzodiazépines...), ne parvient pas à cesser de s'injecter le médicament, lorsqu'il se trouve en situation de grande précarité sociale ou quand il présente « *une comorbidité psychiatrique importante ou des troubles du caractère, agressivité, intolérance aux frustrations...* » (Dervaux, Laqueille, 1999). Sur ce plan, il semble qu'en tant qu'agoniste pur, la méthadone agisse davantage sur l'angoisse que la buprénorphine, ce qui renforcerait l'indication de la première pour des sujets présentant une psychopathologie où la composante anxieuse est importante. Ces éléments semblent corroborés par une étude - que nous présenterons plus loin - cherchant à repérer des facteurs prédictifs de réponse au traitement par la BHD et qui montre que l'insertion sociale et les antécédents de tentative de sevrage sont des facteurs favorables, alors qu'à l'inverse des troubles psychiatriques non préalablement traités sont un facteur défavorable (Gasquet & al., 1999). Mais cela est-il différent pour les autres types de traitement ?

Les auteurs ne sont en tout cas pas unanimes sur ces questions. Certains considèrent que « *la buprénorphine est un traitement de substitution de première intention* », ne laissant à la méthadone qu'un rôle de traitement utilisable « *dans certains cas* » (Mucchielli et Reisinger, 1997). Point de vue assez proche de celui de médecins suisses qui, à partir de l'analyse de l'expérience de Fribourg, estiment qu'« *il n'est pas toujours approprié de traiter tous les patients par un agoniste pur comme la méthadone* », et que « *l'induction initiale du traitement avec la buprénorphine permet aux patients d'être regroupés avant de recevoir le produit le plus efficace pour chacun* » (Uehlinger & al., 1998), ce qui nécessite en tout état de cause une pluralité de possibilités de choix et de relais.

¹⁸ Drogue-Info-Service.

¹⁹ Dans ces pays comme l'Angleterre, la Suisse ou la Belgique, la méthadone constitue le traitement de substitution de première intention, ce qui explique sans doute les difficultés qu'a le Subutex^o à y trouver des prescripteurs et donc un marché.

²⁰ La prescription et la délivrance de la méthadone sont entièrement gratuites tant qu'elles sont effectuées au sein d'un centre spécialisé.

Dans un premier temps, la plupart des essais cliniques sont arrivés à la conclusion que l'efficacité d'un traitement par 8 mg de buprénorphine/jour était sensiblement la même qu'un traitement par 60 mg de méthadone/jour (Johnson & al., 1992 ; Strain & al., 1994). Ces dernières années, plusieurs autres auteurs ont relancé le débat autour de la dose optimale en indiquant qu'il était sans doute nécessaire d'utiliser des doses plus élevées pour obtenir un maximum d'efficacité (Kosten & al., 1993 ; Ling & al., 1996 ; Peggy & al., 1996 ; Shottenfeld & al., 1997). Pour certains, les propriétés partiellement antagonistes de la buprénorphine expliqueraient la moindre rétention dans ce type de traitement lorsqu'on maintient des doses basses : les sujets ne pourraient pas obtenir d'effet en consommant « en plus » d'autres opiacés, contrairement à ce qui se passe avec des doses basses de méthadone (Peggy & al., 1996).

- L'étude menée par la Clinique pour toxicomanes du Département de Psychiatrie de l'Hôpital Universitaire de Vienne en Autriche semble aller dans ce sens. Cette recherche porte sur 34 sujets suivis pendant 24 semaines, dont 16 reçurent une dose maximale de 8 mg de buprénorphine et 18 une dose de méthadone librement choisie entre le prescripteur et le patient. Les conclusions montrent que, principalement sur le critère de rétention, les résultats de la buprénorphine sont moins bons que ceux de la méthadone (Eder & al., 1998). Ces auteurs font remarquer que si les études initiales donnaient des résultats différents c'était que la BHD utilisée par les cliniciens américains était en solution liquide alcoolisée alors que celle utilisée par eux (comme en France) l'était en comprimés sublinguaux qui ont une biodisponibilité comparablement inférieure²¹.

Faut-il en déduire, comme le laisse entendre le rapport réalisé sous l'égide de l'INSERM (Lert & al., 1998), que les patients français sont sous-dosés puisque nombre d'enquêtes réalisées auprès de médecins et sur des cohortes assez importantes donnent des doses moyennes prescrites légèrement inférieures à 8 mg ? Aucune recherche véritable ne permet de le dire.

La dose maximum recommandée par le Laboratoire est de 16 mg par jour, mais les enquêtes réalisées dans divers départements indiquent qu'une minorité de prescripteurs poursuit des traitements à des doses allant bien au-delà, sans que l'on puisse faire la part entre la méconnaissance des recommandations ou un choix délibéré de certains praticiens de passer outre. À l'inverse, quelques rares praticiens défendent le point de vue d'une dose basse (inférieure à 4 mg) : « *il s'agit là d'une option délibérée des cliniciens qui n'ont pas pour objectif de maîtriser, ne serait-ce que chimiquement, les conduites toxicomaniaques des patients mais de leur offrir la possibilité d'en parler et d'y renoncer si tel est leur souhait* » écrivent par exemple des psychiatres de l'intersecteur des pharmacodépendances de Marseille (Coulouvrat & al., 1999).

- Dans ce débat sur la dose, l'essentiel semble en tout cas de retenir la conclusion de bon sens que suggère l'équipe autrichienne déjà citée en insistant sur les paramètres individuels qui interfèrent sur la dose efficace : la gravité de la dépendance préalable, la motivation du sujet et son insertion professionnelle, etc... Ils auraient pu ajouter la qualité de la relation et de la négociation entre le médecin et le patient. En d'autres termes, comme cela a été montré pour la méthadone, c'est surtout l'adaptation individuelle des doses qui doit guider le clinicien plutôt que la définition de tables de prescription précises.

Notons par ailleurs que plusieurs études cliniques étrangères font état d'une possibilité de réaliser un traitement au long cours avec une administration un jour sur deux à des doses plus élevées du fait de son élimination lente (Eissenberg & al., 1997 ; Kuhlman & al., 1998 ; Perez de los Cobos & al., 2000). À l'heure actuelle et à notre connaissance, aucune expérience de ce type n'est rapportée dans les publications françaises.

²¹ Selon une étude comparative, une dose de 8 mg de buprénorphine sous une forme buvable entraînerait une concentration plasmatique deux fois plus élevée que la même dose en comprimé, mais cela serait soumis à de grandes variations individuelles (Schuh et Johanson, 1999).

9 2. 3 - durée et arrêt du traitement

La durée d'un traitement de substitution dépend bien évidemment des objectifs assignés à ce traitement par le patient et le prescripteur. C'est peut-être pourquoi la question n'est pratiquement jamais abordée précisément dans la littérature scientifique sur la buprénorphine (elle l'est peu également pour la méthadone).

En dehors du cadre d'un « sevrage rapide » traité un peu plus loin, la plupart des spécialistes français s'accordent pour dire que le traitement de substitution doit s'inscrire dans la durée pour être efficace : « *de un à deux ans ou plus* » pour Tignol & al. (1998), « *plusieurs années* » selon Mucchielli et Reisinger (1997), deux à six ans dans le document de Jean Carpentier (2000). Comme Dervaux et Laqueille (1999), tous insistent également sur le principe selon lequel « *la fin de la cure est discutée au cas par cas sur la demande du patient* ». « *L'ancienneté et la qualité de l'évolution psychologique sont les facteurs les plus déterminants* » ajoutent-ils. En tout état de cause, cet arrêt ne doit être ni prématuré ni précipité : il va se réaliser par paliers de diminution progressive de la dose. Il n'existe pas, là non plus, de protocole validé pour fixer de manière standard le rythme et l'importance de la diminution, mais les fiches pratiques éditées par le Laboratoire conseillent d'effectuer la diminution « *sur plusieurs mois, par paliers adaptés de 0,4 mg à 2 mg et définis en concertation avec le patient* » (Anonyme, 1996).

Mucchielli et Reisinger soulignent de plus, comme d'autres praticiens de réseaux, que « *Il est par ailleurs illusoire de vouloir entreprendre un sevrage chez un patient qui a consommé une fois de l'héroïne dans les six derniers mois ou qui pratique toujours des auto-injections (quel que soit le produit injecté)* ».

Aucune donnée ne nous permet à l'heure actuelle d'avoir une idée de la proportion d'usagers qui a pu arrêter avec succès un traitement de substitution par BHD.

2. 4 - buprénorphine et sevrage

Sur la question de l'intérêt de la buprénorphine dans le « sevrage rapide »²², nous disposons de quelques articles anglo-saxons et d'une seule publication française émanant du CHU de Lille (Vignau, 1998). Cela s'explique peut-être du fait que le sevrage n'est pas une indication dans l'Autorisation de Mise sur le Marché du Subutex^o en France comme le souligne le Laboratoire Schering Plough²³. Néanmoins, les travaux réalisés dans ce domaine seraient plutôt en faveur d'une telle indication.

- Citons Kosten (1988), Janiri (1994) et Amass (1994) qui concluent tous que le syndrome de sevrage de buprénorphine est généralement peu intense surtout lorsque ce sevrage est effectué par diminution graduelle des doses. Ce qui rendrait ce sevrage mieux acceptable que ceux de l'héroïne ou de la méthadone qui peuvent être particulièrement sévères. Amass souligne toutefois qu'au-delà du médicament utilisé, le « *traitement d'accompagnement* » joue un rôle très important dans l'efficacité d'un programme de sevrage.

- L'étude menée par O'Connor (1997) fait la comparaison randomisée entre trois protocoles de sevrage sur 8 jours : l'un utilisant la clonidine, l'autre une association clonidine et naltrexone et un troisième utilisant la buprénorphine. Les pourcentages de patients ayant mené à bien le programme de sevrage sont supérieurs dans les protocoles clonidine-naltrexone et buprénorphine (81% tous les deux contre 65%), et les symptômes de sevrage sont nettement moindres lorsqu'on utilise la buprénorphine. L'auteur en conclut que « *l'usage de la buprénorphine pourrait apporter un sevrage plus confortable pour les patients* ».

- L'étude de Diamant (1998) menée dans un service de soins ambulatoires spécialisé à Vienne aboutit à un avis comparable : la buprénorphine utilisée en doses dégressives pendant 10 jours « *est une alternative qui réussit dans le sevrage ambulatoire de sujets dépendants des opiacés* », et là aussi on a constaté que « *les symptômes de sevrage durant la période de l'étude ont été modérés* ».

²² Pour reprendre la formulation des médecins spécialistes du XIX^e siècle que nous préférons à celle de « cure de désintoxication » qui était la plus usitée ces 30 dernières années.

²³ « Pratiques en évolution », Fiche n°10, « Sevrages ou arrêt de traitement ? Questions d'actualité », juillet 1998.

- 10 Dans l'étude de Vignau (1998), les participants étaient demandeurs d'un sevrage rapide et avaient été adressés à l'hôpital pour cela. Durant les entretiens d'admission, une dose initiale de buprénorphine était négociée avec le patient, puis diminuée progressivement sur 10 jours. Des analyses d'urines permettaient de s'assurer de l'absence de prise concomitante de drogues. Sur les 36 patients ainsi inclus, 25% ont dû être transférés sur un traitement de substitution, ce qui confirme que, bien souvent, une demande de cure de sevrage immédiat se révèle être une recherche d'assistance plus générale nécessitant une prise en charge à plus long terme. Pour les 58% qui ont mené à bien leur sevrage avec la buprénorphine, l'étude a montré qu'il s'agit d'une alternative médicamenteuse utile « surtout dans les cas les moins difficiles » et que « la diminution progressive de la dose minimise les symptômes du sevrage et par voie de conséquence le besoin de médicaments ».
- Un essai plus récent mené par l'Addiction Research Center de Baltimore semble donner encore plus de « sûreté » et « d'acceptabilité » à l'utilisation d'un combiné buprénorphine-naltrexone pour le sevrage rapide suivi d'un traitement de « maintenance » par la naltrexone (Umbricht & al., 1999).

2. 5 - buprénorphine et cocaïne

Des travaux effectués chez l'animal avaient semblé montrer que la buprénorphine réduisait l'auto-administration d'héroïne mais aussi celle de cocaïne, et les premières études menées chez l'homme semblaient le confirmer (Compton & al., 1995). Cette « évidence » (pour reprendre le titre de l'article de Compton) est aujourd'hui contestée par la clinique sur le terrain (on ne rapporte pas d'efficacité de la BHD dans la prise en charge de cocaïnomanes) et par de nouvelles études.

L'une des plus rigoureuses en la matière a été effectuée par l'équipe du Département de Psychiatrie de l'Université de Yale aux États-Unis (Shottenfeld & al., 1997). L'essai a été réalisé en double aveugle sur un échantillon de 116 patients, en comparant sur 24 semaines, les effets sur l'usage d'opiacés et sur celui de cocaïne, de doses quotidiennes de 4 ou 12 mg de buprénorphine et de 20 ou 65 mg de méthadone. Les résultats montrent la supériorité des doses les plus élevées pour réduire l'usage d'opiacés, mais ils n'indiquent aucune supériorité de la buprénorphine sur la méthadone pour diminuer l'usage de cocaïne puisque les effets sont quasi nuls dans les deux cas.

2. 6 - l'association avec la naloxone

Nous avons déjà cité une recherche indiquant l'intérêt d'un combiné buprénorphine-naltrexone dans le sevrage rapide (Umbricht & al., 1999).

Leslie Amass et son équipe du Département de Psychiatrie de l'Université du Colorado s'est elle employée à montrer dans un autre essai que l'utilisation un jour sur deux d'un comprimé contenant 8 mg de buprénorphine et 2 mg de naloxone était aussi efficace qu'un traitement quotidien à condition d'utiliser des doses plus importantes (Amass & al., 2000).

Mais c'est surtout dans le but de dissuader le détournement de la buprénorphine par la voie intra-veineuse que ce type de combiné a été imaginé et mis à l'étude (Mendelson & al., 1997). En effet, la naloxone entraîne des symptômes de sevrage prononcés si elle est injectée alors qu'elle est inactive par voie sublinguale. L'équipe du département de Psychiatrie de l'Université de Philadelphie (Fudala & al., 1998) a relaté une étude visant à montrer qu'une combinaison buprénorphine-naloxone dans un ratio de 4 pour 1 produit des effets « antagonist-like » susceptibles de limiter les risques d'abus par voie intra-veineuse des toxicomanes aux opiacés.

Ce médicament - qui devrait s'appeler Suboxone - est très attendu par certains qui espèrent que cela mettra un frein au marché noir (Tignol & al., 1998). Il est redouté par d'autres, comme Fabrice Olivet, alors président de l'association d'usagers ASUD²⁴, qui faisait remarquer que « c'est le seul médicament conçu pour faire du mal à celui qui le détourne », et que cela pose quelques questions éthiques (Verboud, 1998). Au Laboratoire Schering Plough, on explique qu'avec les dosages qui seront utilisés dans le futur combiné, la naloxone ne pourra pas

²⁴ Auto-Support des Usagers de Drogues.

- 11 provoquer de véritable état de manque, mais simplement « des signes d'inconfort » suffisants pour retirer tout intérêt à l'injection. Le Suboxone serait dans sa dernière phase d'expérimentation.

3 - Les données de la pharmaco-vigilance

La buprénorphine, au long des premiers essais cliniques, a acquis la réputation d'être de « haute sécurité » et bien tolérée, ne provoquant que peu d'effets secondaires et peu ou pas de dépendance physique. Cette réputation, basée sur des études cliniques de petites cohortes de volontaires souvent rétribués et traités quelques semaines, doit être quelque peu tempérée au regard du recul que donne l'expérience française, tant en termes de quantité de personnes traitées que de durée de ces traitements et en tenant compte des informations fournies par les dispositifs de pharmacovigilance.

3.1 - la dépendance

Le potentiel d'induction d'une dépendance physique par la buprénorphine a longtemps été sous-estimé : Jasinski (1978) l'avait évoqué dans son premier article mais pour le minimiser et Nancy K. Mello écrivait dans un article de 1982 déjà cité « *la buprénorphine n'induit pas de dépendance physique significative* ». Différentes observations à travers le monde ont rapidement démenti cette affirmation. Dès 1983 plusieurs cas d'abus et de dépendance à la buprénorphine ont été rapportés en Nouvelle-Zélande et en Allemagne, puis en Australie, en Irlande et en Ecosse, un peu plus tard en Espagne (San & al., 1992). Le même phénomène était constaté en France à la fin des années quatre-vingt.

La capacité de la molécule à susciter des abus et à provoquer une dépendance physique a donc du être reconsidérée.

- En 1992, Resnick (Resnick & al., 1992) fit valoir que les études ayant montré la faible intensité des symptômes de sevrage après quelques semaines d'administration de hautes doses de buprénorphine (Jasinski & al., 1978 ; Mello & al., 1982 ; Fudala & al., 1990.), s'étaient toutes déroulées en milieu hospitalier. Or, sa propre recherche auprès de 85 patients suivis en ambulatoire montrait que la diminution progressive des doses de buprénorphine provoquait un syndrome de sevrage dont le principal symptôme rapporté par les sujets et à l'origine des rechutes était la perte d'énergie (low energy) : « (...) *c'était spécialement un problème parmi les personnes qui avaient un travail. La perte d'énergie est un symptôme qui peut facilement être méconnu et/ou toléré par les personnes résidant en milieu hospitalier ; aussi ses aspects cliniques ont pu passer inaperçus dans les précédentes études portant sur des patients hospitalisés* » écrit-il. Mais les symptômes d'abstinence ne se limitent pas à la perte d'énergie puisque, toujours dans la même étude, sont retrouvés lors de la diminution des doses, par ordre de fréquence, l'impatience-agitation, l'insomnie, l'anorexie, les douleurs musculaires, la diarrhée, les larmes et bâillements.

- Luis San (1992) décrit lui aussi un syndrome de sevrage de type opiacé. Celui-ci est non dose-dépendant et se déroule en plusieurs phases sur une quinzaine de jours : du premier au cinquième jour les signes les plus sévères avec de l'anxiété, un "craving", la "chair de poule", des myalgies, puis la persistance essentiellement de troubles du sommeil du sixième au treizième jour.

Ces observations, assez proches de ce que l'on rencontre en clinique, ne font cependant pas intervenir de paramètres liés à la personnalité et au contexte qui semblent pourtant jouer un rôle important dans la variabilité d'intensité de la dépendance et du syndrome de sevrage. Comme on peut l'observer, par exemple, dans les cas relativement fréquents de patients qui ne peuvent se passer de l'effet contra-phobique de doses apparemment infra-thérapeutiques (moins d'1 mg par jour) (Morel & al., 1998).

Les effets secondaires les plus souvent retrouvés dans les essais cliniques sont ceux liés à l'action morphinomimétique de la molécule (Lange & al., 1990) : constipation, céphalées, insomnie, asthénie, sudations, nausées, vertiges, baisse de la libido. Leur fréquence apparaît plutôt faible dans la pratique (Beauverie & al., 1996) et nous n'avons pas trouvé de publication faisant état d'interruption de traitement en raison de l'intensité de ce type d'effets indésirables. Néanmoins, ces cas, bien que rares, semblent exister.

Mais si des « intolérances à la buprénorphine » sont rapportées au sein des réseaux de praticiens, il est difficile de les distinguer pour l'instant de manifestations collatérales ayant une tout autre origine. Il existe en effet dans la pratique d'autres problèmes liés aux propriétés -partiellement-antagonistes de la buprénorphine, en particulier le risque de survenue brutale d'un état de manque si la buprénorphine est prise (particulièrement en injection) chez un sujet dépendant des opiacés. Ce qui signifie qu'un délai est nécessaire entre la dernière prise d'un opiacé et le début d'un traitement par buprénorphine (Gourarier & al., 1996). Délai qui dépend d'un certain nombre de paramètres tenant à la nature de l'opiacé et à la gravité de la dépendance, mais qui, en tout état de cause, devrait être supérieur à celui de 4 heures qui figure dans les recommandations officielles. Il paraît préférable de conseiller au patient d'attendre les premiers signes de manque physique avant de prendre la buprénorphine²⁵.

Par ailleurs, la question des effets secondaires ne se pose évidemment pas de la même manière lorsqu'il y a association à d'autres substances (alcool, benzodiazépines en particulier) ou lorsqu'il y a mésusage par prise de doses excessives et surtout par administration en intra-veineuse.

3. 3 - les risques de surdose

L'une des complications de ces mésusages est le risque de dépression respiratoire pouvant entraîner la mort. Ce risque est actuellement assez bien documenté en France en particulier depuis les travaux de Tracqui et de l'équipe de l'Institut de Médecine Légale de Strasbourg.

L'existence d'un effet plafond lié à la double action agoniste et antagoniste de la buprénorphine a été retenue par la plupart des auteurs pour expliquer une minimisation des risques de dépression respiratoire pouvant être mortelle, à la différence des agonistes purs (héroïne, morphine, méthadone, etc.). Cet effet plafond est décrit dans l'article de Walsh (1994) faisant suite à une première publication de 1992 qui allait dans le même sens²⁶. Cette étude sur quatre sujets non dépendants d'opiacés ayant reçu des hautes doses de buprénorphine (32 mg) versus 5 sujets similaires ayant reçu jusqu'à 60 mg de méthadone montre une stabilisation des signes subjectifs et des signes de dépression respiratoire chez les premiers. «*Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que la buprénorphine est un médicament bien toléré avec une longue durée d'action qui peut offrir quelques avantages par rapport à la méthadone comme instrument pour la maintenance opioïde* » pouvait affirmer l'auteur.

Il est vrai qu'aucun cas de surdosage mortel n'avait été publié en France avant 1996, date de la mise sur le marché de sa présentation hautement dosée. Cette apparente « sûreté » a d'ailleurs été l'un des arguments majeurs des pouvoirs publics pour prendre la décision (en 1995) de laisser un accès très large à la prescription de buprénorphine en substitution.

- Les 6 premiers cas de décès ont été publiés en 1997 (Tracqui & al., 1997 ; Reynaud & al., 1997). Leur étude a d'emblée mis en évidence le risque lié à l'association benzodiazépine-buprénorphine (systématique dans ces 6 décès).

²⁵ Cela explique au moins en partie les difficultés du passage d'un traitement à la méthadone à un traitement par la BHD. Pour parvenir à ce type de changement de traitement, il apparaît nécessaire de baisser préalablement les doses de méthadone à 20 à 30 mg et d'attendre 24 à 26 heures avant d'administrer la première doses de 4 mg de buprénorphine sublinguale (Levin & al., 1997 ; Law & al., 1997 ; Bouchez & al., 1998).

²⁶ « The acute effects of Buprenorphine and methadone in non-dependent human », *Clinical Pharmacology Therapeutics*, Vol. 51, n° 2.

- 13 Ce lien a été confirmé par une enquête plus vaste portant sur 29 cas cliniques d'intoxication et sur 20 décès (Tracqui & al., 1998), où a été également mis en exergue le facteur de risque lié à l'administration par voie intraveineuse. Les mêmes auteurs indiquent dans un article plus récent (Tracqui & al., 1999) portant notamment sur 23 overdoses mortelles expertisées en 1997 par l'Institut Médico-Légal de Strasbourg que : « pour l'année 1997 la buprénorphine a été plus souvent impliquée que l'héroïne dans les décès expertisés à Strasbourg ²⁷ », ce qui, selon eux, « conforte l'idée selon laquelle la récente diminution des overdoses à l'héroïne ne est au moins en partie compensée par l'apparition d'overdoses à la buprénorphine peu ou pas comptabilisées dans les statistiques officielles car beaucoup plus difficile à mettre en évidence au plan toxicologique ».

Ce dernier point mériterait d'être tempéré car l'importance de la baisse effective des overdoses mortelles notifiées en France depuis 1994²⁸ ne semble pas avoir été « compensée » par une brusque mortalité par d'autres causes d'intoxication. En tout état de cause, on ne peut que souhaiter comme les auteurs de ces articles « la réalisation future d'études multicentriques » permettant de « minimiser les biais locaux et de fournir des données exploitables sur le plan national ». Une prochaine étude nationale menée par l'OFDT sur la mortalité parmi les usagers de drogues devrait répondre à cette attente.

3.4 - la grossesse

Encore peu d'articles permettent d'y voir clair sur ce plan. Pourtant, bien que les mentions légales fassent de la grossesse une contre-indication à la BHD²⁹, bon nombre de femmes enceintes sous traitement ont poursuivi celui-ci sans que, à notre connaissance, des cas problématiques aient été rencontrés, excepté sans doute lorsqu'il y a mésusage du médicament. Certaines maternités française ont aujourd'hui un certain recul et l'on attend des publications des diverses interventions en congrès de ces équipes³⁰.

D'ores et déjà, l'absence d'effet tératogène paraît établie (Saboul, 1996)

Il apparaît également que les effets de la BHD dans la prise en charge de femmes toxicomanes enceintes sont comparables à ceux de la méthadone sur de nombreux points : meilleur suivi de la grossesse, stabilité de l'imprégnation fœtale en opiacé, diminution de la mortalité périnatale.

Le syndrome de sevrage du nouveau-né semble moins sévère qu'avec la méthadone (Fischer & al., 2000), moins fréquent également et plus précoce (Lert & al., 1998), mais il nécessite néanmoins dans certains cas un traitement et toujours une surveillance (Hervé et Quenum, 1998).

Les effets sur le développement de l'enfant ne sont pas encore documentés : nous ne pouvons que mentionner l'article de Reisinger (1997) qui porte sur seulement 4 cas, mais qui n'a décelé aucun trouble du développement psychomoteur après, 3 à 5 ans, de ces enfants.

Ainsi que le résume la revue Prescrire (1999) : « Les données actuelles sont donc rassurantes et n'incitent pas à arrêter un traitement de substitution lorsqu'on découvre une grossesse s'il apporte un bénéfice réel et s'il ne donne pas lieu à un mésusage de la buprénorphine ». Le professeur Roger Henrion, dans une annexe au rapport de l'INSERM sur le Subutex^o (Lert & al., 1998) intitulée « Subutex et grossesse » n'est pas plus alarmiste, mais mentionne un certain nombre de questions qui, à ce jour, sont toujours sans réponse, parmi lesquelles :

- la BHD modifie-t-elle les conditions d'accouchement ?
- entraîne-t-elle plus de souffrances fœtales, de mort périnatales, de mort subite du nourrisson que les autres opiacés ?

²⁷ 10 cas pour la BHD (43,5% du total des overdoses expertisées) dont 7 où elle était le seul morphinomimétique impliqué, contre 9 cas pour l'héroïne (39,1% du total).

²⁸ Les décès par surdose sont passés de 564 en 1994 à 143 en 1998, soit une décroissance forte de 75% après 25 ans d'une croissance continue (OFDT, 1999). Rappelons par ailleurs que le Subutex^o n'a commencé à être prescrit à large échelle qu'à partir de 1996.

²⁹ Ces mentions légales stipulent dans la rubrique contre-indication : « ce médicament ne doit généralement pas être utilisé au cours du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre de la grossesse » (Dictionnaire Vidal).

³⁰ Notamment les communications de Jernite et de Marquet aux 19^{èmes} Journées Française de Pharmacovigilance à Nancy en 1998, l'une sur « Subutex et grossesse » et l'autre intitulée « In utero exposure to Subutex induces no or mild withdrawal syndromes in the newborn » (cités in Prescrire, 1999).

- 14 - faut-il modifier les posologies du traitement pendant la grossesse comme cela semble se produire pour la méthadone ?

3. 5 - l'hépatotoxicité

Selon Tignol & al. (1998), une quinzaine de cas d'atteintes hépatiques parmi des patients toxicomanes traités par buprénorphine auraient été notifiés en France, ce qui aurait déclenché une enquête officielle. Il s'agirait de cas d'élévation des transaminases, plus de 13 fois la limite supérieure de la normale, avec parfois une hépatite aiguë ictérique. Selon ces auteurs, la responsabilité de la buprénorphine n'a pas pu être établie en raison de l'atteinte virale hépatique déjà existante (presque tous les patients concernés présentaient une hépatite C) et de la prise d'autres médicaments potentiellement hépato-toxiques. Mais nous n'avons pas pu consulter les documents de la pharmacovigilance.

Une surveillance de l'état hépatique est en tout cas fortement conseillée, ne serait-ce qu'en raison de la fréquence des atteintes virales du foie dans la population des toxicomanes (plus de 50% selon toutes les enquêtes).

3. 6 - les mésusages

Un grand nombre d'auteurs ont mentionné ou dénoncé les détournements d'usage de la buprénorphine que connaît cette substance en France. C'était déjà le cas avant sa forme haut dosage de prescription destinée aux toxicomanes (Hautefeuille, 1991), et cela s'est plutôt amplifié depuis³¹. Pour ne donner qu'un exemple, nous citerons le Docteur Béatrice Stambul, l'une des responsables de Médecin du Monde, association qui a été très active pour le développement de la réduction des risques et des traitements de substitution en France : « *L'impréparation du corps médical, l'insuffisance de formation des médecins généralistes, la rareté des Réseaux Ville-Hôpital-Toxicomanie, une grande méconnaissance de la psychopathologie des usagers de drogues et de leurs pratiques ont conduit à certaines dérives perverses qu'il nous faut aujourd'hui analyser* » (Stambul, 1999). Parmi ces dérives certaines concernent les pratiques des soignants (cf. infra), d'autres concernent les pratiques d'usagers. Ce sont principalement l'injection, les associations dangereuses, le nomadisme médical et le trafic.

Le détournement du mode d'usage par la voie pernasale, bien que remarqué de plus en plus fréquemment en clinique, est encore mal évalué et n'est pas étudié à notre connaissance.

L'utilisation du Subutex^o par des personnes non-héroïnomanes est constatée par différents auteurs, et semble être le fait de jeunes poly-consommateurs (médicaments, alcool, cannabis) rencontrés par les intervenants de rue ou dans des technival (Lert & al., 1998 ; OFDT, Rapport TREND, 2000). Il est rarement le fait d'erreurs d'indication qui semblent toucher moins de 1% des prescriptions (Seyer & al., 1998).

1) les pratiques d'injection

La prévalence de l'injection a fait l'objet d'une sous-estimation (Morel & al., 1998), mais elle est à présent de mieux en mieux documentée. Cette prévalence dépend évidemment de la population considérée : elle est beaucoup plus importante parmi les usagers les plus désocialisés rencontrés dans les structures de premières lignes³² ou en milieu carcéral³³ que parmi les patients mieux insérés rencontrés plus souvent dans les cabinets de généralistes (voir le chapitre « évaluations »). Ainsi, elle varie, selon les auteurs, de 7,5% (auto-questionnaires patients de Schering Plough) à

³¹ Néanmoins la plupart des experts qui dénoncent les effets pervers du Subutex ne condamnent ni la molécule en elle-même ni la substitution en général mais critiquent plutôt les conditions dans lesquelles la politique de substitution s'est développée (Gibier, 199 ; Verboud, 1998).

³² Ainsi que l'écrit Béatrice Stambul dans l'article déjà cité « *Les programmes d'échange de seringues rencontrent en certains lieux plus de clients qui injectent le Subutex^o que l'héroïne* ».

³³ Dans cette population, l'étude la plus rigoureuse jusqu'ici a été réalisée à la maison d'arrêt de Strasbourg (Charpentier & al., 1999). Celle-ci a concerné tous les entrants sur les mois de septembre et octobre 1997 et a montré que près de 20% de cette population prenaient du Subutex^o, dont 36% ne l'obtenaient que par le marché noir. Parmi les consommateurs de Subutex^o, 34% le prenaient par voie injectable et 30% par voie nasale.

15 55% (enquête de AIDES). La moyenne semble se situer aux alentours de 25 à 30%, et diminuer au fur et à mesure de la durée de la prise en charge (De Ducla & al., 2000).

Il s'agit d'un facteur de risque indéniable dans l'apparition d'une dépression respiratoire et d'une overdose (cf. supra). Les complications sont également dermatologiques : l'injection des comprimés de Subutex^o (qui contiennent de la buprénorphine mais aussi divers excipients) provoque en effet des thromboses veineuses, des abcès, des phlegmons, des nécroses de la peau (Decocq & al., 1997).

Pour les patients injecteurs, des recommandations sont actuellement diffusées par le Laboratoire et certains réseaux. Il s'agit d'une stratégie par paliers : d'abord vérifier la validité de l'indication, se demander si la posologie est suffisante, s'assurer que l'absorption se fait bien en sub-linguale et non per os, adapter le mode de délivrance, et, en cas d'échec orienter le patient vers un centre spécialisé pour une mise sous méthadone (De Ducla & al., 2000). À moins que le patient ne préfère la voie d'un sevrage et/ou d'un départ en centre thérapeutique communautaire comme on peut le voir dans la pratique quotidienne.

2) les associations dangereuses

Elles concernent avant tout les benzodiazépines (BZD) et l'alcool.

Il ne semble pas que le traitement par la BHD favorise la consommation d'alcool, mais qu'elle n'en protège pas non plus de l'abus. Cependant, l'association BHD-alcool est encore mal documentée et nécessiterait des études spécifiques. Les sujets attirés par la recherche d'effets « de défonce » se tourneront plus volontiers vers le mélange BHD-BZD-alcool, multipliant ainsi les facteurs de risque d'intoxication aiguë, mais des informations précises manquent également sur cette question.

La prévalence des associations BHD-BZD est difficile à chiffrer. D'abord parce que la prise d'une benzodiazépine se fait généralement dans le cadre d'un traitement adapté et contrôlé, et n'entre donc pas dans le chapitre des mésusages. D'autre part parce que la plupart des informations en la matière proviennent de données déclaratives fournies par les médecins ou les patients, ce qui les rend peu sûres.

L'un des facteurs de ce mésusage tient aux prescriptions mal maîtrisées des praticiens. Les co-prescriptions de BZD concernent, selon les études, de 32 à 45% des patients sous BHD. Mais, on peut estimer, en fonction des chiffres donnés sur les co-prescriptions de flunitrazépam et de clorazépatate par les études de certaines Caisses de sécurité sociale (Seyer & al., 1998 ; Cholley et Weill, 1999), que 10 à 20% des patients sous BHD font un mésusage de benzodiazépines en association (doses trop élevées, multi-prescripteurs, associations de plusieurs BZD, etc.). Mais cela mériterait des recherches plus précises.

Il semble en tout cas sur ce point aussi que la vigilance des intervenants dans la prescription et la délivrance devrait être accrue et qu'il faille que les prescripteurs sachent évaluer la psychopathologie éventuellement sous jacente, les posologies de Subutex^o adaptées, le contrat thérapeutique à mettre en place, le moment où il est nécessaire de passer le relais à une institution spécialisée (le traitement par méthadone ayant plus de propriétés anxiolytiques que la BHD).

3) nomadisme médical et revente

Une autre question est celle du développement du marché noir et du nomadisme médical qui est indéniable mais difficilement évaluable. Là encore, tout dépend à quel point d'observation on se situe : les usagers de drogues très instables et souvent désocialisés rencontrés dans les « boutiques » ou les programmes d'échange de seringues sont évidemment plus nombreux à s'inscrire dans des marchés parallèles que ceux qui viennent régulièrement consulter toujours le même médecin. Le chiffre le plus crédible semble celui fourni par la Caisse d'Assurance Maladie du Haut-Rhin qui retrouvait en 1998 plus d'un prescripteur de BHD chez 1/3 des patients (Cholley et Weill, 1999). Ce qui ne veut pas dire que ces patients sont tous dans un mésusage et encore moins qu'ils revendent leur Subutex^o, mais cela indique un volume de multi-prescription. Parmi celles-ci, certaines permettaient à moins de 1% des patients d'obtenir plus de 30 mg de Subutex^o par jour.

- 16 Cela pose la question d'une éventuelle modification des règles de prescription et de délivrance dans un sens plus restrictif et d'un meilleur contrôle réclamés par certains (Morel P., 1996 ; Reynaud & al., 1997 ; Tignol & al., 1998 ; Clément & al., 1999 ; etc.), alors que d'autres, font valoir, comme Fabrice Olivet (ASUD), que « *la substitution de rue peut être une voie d'accès à la substitution pour les personnes les plus marginalisées* » (cité par Verboud, 1998), ou comme France Lert qui fait observer qu'il n'est pas exclu que « *même des usages « sauvages » (de BHD) aient des effets positifs en permettant une meilleure maîtrise de la consommation* » (Lert, 1999). Ce qui ne devrait pas toutefois empêcher de s'interroger sur les améliorations et les adaptations des pratiques pouvant optimiser les résultats de ces prescriptions de BHD.

4 - Les pratiques professionnelles d'utilisation

Dans cet objectif d'optimisation, il est d'abord nécessaire d'analyser les modes d'organisation et les modalités pratiques qui se sont mises en place avec le développement rapide d'une « substitution de ville » parallèlement à une « substitution en institution » qui utilise principalement la méthadone³⁴. Mais cette analyse est malaisée du fait que, sur ce plan encore, les études sont très partielles et qu'à la lecture des multiples écrits relatant des expériences ou des opinions, on ne recueille que des indices plus ou moins explicites sur les pratiques réelles.

4.1 - le cadre légal et les recommandations

La mise sur le marché du Subutex^o a été précédée dans l'année 1995 d'une circulaire de la Direction Générale de la Santé fixant des règles légales d'utilisation et faisant des recommandations aux praticiens pour assurer des « *prise en charge globales* ». Ces règles et conseils ont été précisés et réaffirmés par divers textes du Ministère de la Santé, d'organisations professionnelles (Ordre des Médecins, Ordre des Pharmaciens, Réseaux, etc.), par le Laboratoire Schering Plough et relayées par la presse médicale.

• Ces recommandations s'adressent principalement aux médecins prescripteurs (les pharmaciens étant davantage dans une position d'application et, dans une certaine mesure, de vérification des prescriptions du médecin). Elles peuvent être résumées comme suit :

- La mise en place d'un traitement doit s'effectuer après évaluation de l'état et de la situation du patient, donc après son examen médical et en prenant en compte ses éventuels problèmes psychologiques et sociaux ainsi que sa demande.
- Le médecin doit assurer un suivi régulier, adapter la durée de ses prescriptions et le rythme des consultations ainsi qu'une délivrance fractionnée (quotidienne si besoin) qu'il doit mentionner sur l'ordonnance, surtout en début de traitement qui demande vigilance et disponibilité.
- Le médecin doit informer le patient du danger des injections et de l'association de la BHD avec des benzodiazépines (qu'il doit donc éviter de prescrire surtout à hautes doses et les plus dangereuses comme le flunitrazépam ou le clorzépate) et/ou d'alcool. Il doit veiller à la prise quotidienne unique sublinguale de la BHD.
- Il lui est fortement conseillé de contacter, en accord avec le patient, un pharmacien de référence chargé de la délivrance et d'inscrire le nom de celui-ci sur l'ordonnance.
- Il est également demandé au médecin de veiller à la prise en charge globale du patient et à ce qu'il bénéficie autant que de besoin d'un soutien psychologique et d'une aide sociale, voire d'un relais auprès d'une équipe spécialisée si la prise en charge du patient s'avère trop complexe.

³⁴ Selon les chiffres fournis par le Laboratoire mais aussi par la CNAM, il apparaît qu'environ 80% du Subutex^o est prescrit par des médecins libéraux, le reste l'étant par des médecins de centres spécialisés ou des médecins hospitaliers. En janvier 1998, d'après une enquête de la DGS, 121 des 224 CSST prescrivaient de la méthadone, et 119 prescrivaient de la BHD. Mais ces chiffres obtenus à partir des réponses à un questionnaire adressé aux « comités départementaux de suivi des traitements de substitution » sont très peu fiables et, en tout cas aujourd'hui, très inférieurs à la réalité. De plus ils recouvrent des pratiques institutionnelles fort disparates qui ne sont pas plus étudiées que celles de la médecine de ville (Morel & al., 1998).

- 17 - À cela, s'ajoute une invitation insistante des médecins généralistes - et des autres intervenants - à se former dans ce domaine de la prise en charge des usagers de drogues (soirées, séminaires, groupes cliniques...).

« *Les traitements de substitution constituent un enjeu de société qui nécessite que tous les acteurs de santé s'engagent pour l'amélioration de la prise en charge des patients toxicomanes. Le respect de ces recommandations est le gage de leur réussite* » soulignait l'Ordre des pharmaciens dans les *Nouvelles Pharmaceutiques* du 22 mai 1997.

• Pourtant, beaucoup d'observateurs font le constat que ces recommandations ne sont que très partiellement suivies. Plusieurs enquêtes le confirment. Celles qui ont été menées sur un territoire géographique donné selon une méthodologie rigoureuse donnent des résultats plus tranchés que les enquêtes d'opinion comme celles qui sont lancées en mai-novembre 1997 par le Laboratoire Schering Plough.

Ces dernières ont cependant bénéficié d'une large diffusion dans la presse : il s'agit d'une part d'une enquête réalisée auprès d'un panel de 200 médecins généralistes³⁵ et d'autre part de l'étude dite IMR effectuée parallèlement sur 2960 officines pharmaceutiques réparties sur l'ensemble du territoire français. Si l'un et l'autre de ces échantillons de professionnels jugent très majoritairement favorable ou très favorable l'évolution de leurs relations avec les clients toxicomanes depuis l'arrivée du Subutex^o, on retiendra surtout de ces deux enquêtes de nets décalages entre les médecins et les pharmaciens dans l'appréciation de la qualité des prises en charge. Les seconds apparaissent en effet beaucoup moins satisfaits des pratiques et des résultats de ces traitements : les pharmaciens interrogés étaient 55% à juger ces résultats bons ou excellents (chiffre en baisse de 8% entre mai et novembre 1997), alors que 95% des médecins les estimaient assez ou tout à fait satisfaisants (sans changement entre les deux dates).

Ces divergences ont sans doute plusieurs sources (Morel & al., 1998). En premier lieu, les deux professions ne voient pas les usagers dans le même contexte ni avec les mêmes demandes, d'autre part les différences de mode de sélections du panel de médecin et de l'échantillon de pharmaciens occasionnent des biais pour tenter de comparer les deux enquêtes. Malgré tout, des constats similaires sont faits à partir d'autres enquêtes menées dans plusieurs régions ou départements. Comme celle effectuée en 1996 à partir des ordonnances communiquées par 176 officines de 15 villes de la région Provence Alpes Côte d'Azur (Millet & al., 1998), une autre réalisée également en 1996 par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Vosges et portant sur les prescriptions de Subutex^o reçues par 149 assurés sociaux (Seyer & al., 1998), ou encore celle effectuée auprès de 58 pharmaciens d'officine choisis au hasard dans l'agglomération toulousaine (citée in Prescrire, 1999). Il en ressort d'une part que les recommandations de « bonnes pratiques » ne sont que peu suivies et, d'autre part, que les relais médecins-pharmaciens bien qu'essentiels sont souvent insuffisants.

Ainsi, dans l'enquête des Vosges, les 3/4 des médecins prescripteurs n'ont pris aucun avis spécialisé et se sont lancés seuls dans l'instauration d'un traitement pourtant très nouveau. Dans 60% des cas, la première ordonnance est de durée égale ou supérieure à 14 jours, et sur ces premières ordonnances ne figure le nom d'un pharmacien qu'une fois sur quatre (30% dans l'enquête IMR). La délivrance quotidienne en début de traitement n'est demandée par le médecin qu'entre 10 et 20% des cas. Seulement 21% des pharmaciens toulousains disent avoir un contact avec le médecin prescripteur. Pour près de 70% des patients vosgiens la prescription de Subutex^o ne s'est accompagnée d'aucune prise en charge psychosociale concomitante. Par contre, ils étaient 40% à avoir eut une prescription conjointe de psychotropes (prescriptions de flunitrazépam et/ou de clorazépate pour 10%).

Au-delà de ces constats très convergents, peu d'auteurs se risquent à en rechercher les explications précises, mais nombreux sont ceux qui invoquent le manque de formation des généralistes et leur isolement, des conditions d'accès au Subutex trop souples et, surtout, une carence du « travail en réseau ». Quelques-uns y voient des problèmes plus vastes comme on peut

³⁵ Celle-ci dite 200 MG a été réalisée par la société EVAL par téléphone et s'apparente davantage à un sondage d'opinion auprès de médecins déjà fortement engagés puisque près de 1 sur 2 avait plus de 10 toxicomanes en traitement au moment de l'enquête.

- 18 le lire dans la conclusion d'une thèse de Doctorat en Pharmacie, « *Les dysfonctionnements observés lors de la délivrance des médicaments de substitution reflètent peut-être les dysfonctionnements de la société, c'est-à-dire un dialogue parfois difficile, un manque de communication, mais aussi un manque de tolérance face à des patients pas tout à fait comme les autres. (...) Cette pratique est récente en France. Il reste encore à améliorer le cadre d'utilisation des médicaments existants, afin qu'il permette à la fois d'éviter les dérives, de proposer un accès aux soins facile et une prise en charge sans contraintes excessives* » (Gachet, 1997).

En tout état de cause, il ne faudrait pas que ces « dysfonctionnements » fassent oublier que les traitements par la BHD ont apporté des changements et des possibilités nouvelles qui sont très largement perçus comme positifs, tant parmi les professionnels que parmi les usagers. Ce qui permettrait peut-être de mieux adapter les dispositifs mis en place serait de préciser les typologies de besoins des usagers, y compris en termes de contrôle et d'accompagnement, tant il paraît impossible d'appliquer une réponse standard en la matière.

4.2 - les pratiques de réseaux

Il existe pourtant une grande unanimité pour considérer le « travail en réseau » comme la condition première de l'efficacité d'un traitement de substitution, d'autant plus si celui-ci, comme c'est spécialement le cas du Subutex^o, est prescrit, délivré et dispensé en ambulatoire (Fontaa & al., 1996). Il est également nécessaire « *tant pour assurer une continuité des soins que pour éviter le cloisonnement des interventions, la peur ou le sentiment d'impuissance que chacun peut ressentir ; le réseau permet aussi une meilleure information des différents intervenants* » (Bonin & al., 1999).

Théoriquement, ces réseaux doivent impliquer tous les professionnels de santé concernés par le suivi des patients ainsi que le stipule le résumé officiel des caractéristiques (RCP) du Subutex^o dans un encadré intitulé « prescription » : « *La prise en charge thérapeutique globale est facilitée par une pratique en réseau comprenant les centres spécialisés de soins aux toxicomanes, les médecins généralistes, les pharmaciens d'officine et un centre hospitalier. Ces pratiques de collaboration sont notamment mises en œuvre au sein de réseaux ville-hôpital pour la prise en charge des usagers de drogues. Elles permettent d'articuler le suivi médical du patient avec un suivi psycho-social concomitant si nécessaire et de faciliter les relais de prise en charge, vers un centre spécialisé de soins aux toxicomanes, vers un centre hospitalier, vers un autre confrère. Enfin, elles permettront la mise en place de modalités de délivrance adaptées à chaque patient* ». Mais cette notion de réseau recouvre des pratiques très diverses, et, ainsi que nous venons de le voir, malgré tous les conseils d'experts, toutes les recommandations, beaucoup de prescriptions s'effectuent en dehors de toute pratique de coopération réelle.

Le travail en réseau et les difficultés qu'il rencontre particulièrement pour la prise en charge de patients toxicomanes traités par substitution est un domaine d'expériences très disparates et évolutives encore peu exploré. Néanmoins, à partir des éléments dont nous disposons, il est possible de faire quelques constats généraux sur trois points : les divers acteurs et leurs niveaux d'implication, les points faibles et les points forts de leurs coopérations, et les divers modes de structuration choisis à l'intérieur des réseaux.

- Qui est impliqué ?

- De toute évidence, même si ce n'est pas un acteur décisionnaire, le pharmacien se trouve au centre du dispositif induit par la prescription. En 1998, l'enquête IMR a confirmé le haut niveau d'implication des pharmaciens d'officine puisque près de 60% y déclaraient délivrer des traitements de substitution. À partir d'une enquête réalisée en 1998 auprès des « comités départementaux de suivi des traitements de substitution », la DGS estime à environ 10 000 le nombre d'officines impliquées dans un travail en réseau, soit plus de 4 sur 10.

- 19 • En comparaison, les médecins généralistes paraissent nettement moins mobilisés, même si certaines enquêtes font valoir une évolution positive entre 1992 et 1998 (OFDT-EVAL, 1998). Le mouvement semble avoir du mal à s'étendre au-delà d'une minorité de militants et de convaincus, lesquels commencent d'ailleurs à exprimer une certaine lassitude. Les chiffres situent généralement la part de médecins prescripteurs (ce qui ne sous-tend pas forcément une réelle implication, mais au moins une acceptation de prescrire) entre 15 et 30% (Seyer & al., 1998 ; etc.). L'enquête APPROPOS réalisée par Harris Medical International sur commande du Laboratoire Schering Plough (cf. infra) indique qu'en janvier 1998 près de 10 000 médecins prescrivaient du Subutex^o (soit seulement 1 généraliste sur 7 ou 8), dont la moitié pour 1 à 2 patients.

L'étude OFDT-EVAL (1998) est, elle, beaucoup plus optimiste en partant du constat que « *les deux tiers de l'échantillon (national de médecins généralistes) ont reçu au moins un toxicomane dans l'année écoulée* », mais elle ne précise pas ce qu'ont fait ces médecins et constate que cette proportion ne s'est pas accrue depuis la mise sur le marché de la BHD. Les auteurs signalent que, parmi les médecins interrogés, 10% semblent davantage formés et impliqués ce qui retentit sur leur pratique : « *engagement dans le suivi plus fréquent, prescription plus fréquente de produits de substitution, à posologie supérieure, à délivrance plus souvent fractionnée* ». Ces médecins prendraient en charge 1 toxicomane sur 4 reçus en médecine de ville et près d'1 sur 2 parmi ceux qui sont sous substitution.

L'analyse des données de l'enquête APPROPOS réalisée par Gagnon et coll. (2000) sur un panel de médecins prescripteurs montre clairement que l'implication des médecins et leurs « pratiques collaboratives » sont des notions essentielles pour l'efficacité du traitement (cf. infra).

Dans une étude menée dans la Marne auprès des médecins généralistes (G&T, 51, 1997), il apparaît trois types de pratiques : des médecins (les plus nombreux parmi les prescripteurs) qui ne le font que pour leur clientèle habituelle sur un petit nombre de patients, un autre sous-groupe de médecins qui travaillent en réseau et limitent le nombre de patients sous substitution, un petit nombre de médecins qui prescrivent à un nombre très élevé de patients mais qui sont peu ou pas reliés à un réseau.

• Les CSST³⁶, y compris ceux avec hébergement thérapeutique collectif (les « post-cures »), sont à présent ouverts en grande majorité à la prise en charge de patients sous traitements de substitution, comme l'a montré une enquête nationale menée par l'ANIT³⁷ (Lacoste, 1999). Mais leur place effective au sein des réseaux est variable : parfois déterminante dans sa constitution, parfois très marginale voire - mais c'est rare - inexistante. Cela dépend en grande partie du positionnement du centre et de sa capacité à offrir des services adaptés : certains ne prescrivent pas le Subutex^o pour ne s'attacher qu'à la dispensation de méthadone, d'autres proposent essentiellement un soutien aux généralistes qui prescrivent, d'autres au contraire ont développé une pratique propre de prescription de BHD, d'autres encore n'offrent que des services psychosociaux.

• Les travailleurs sociaux non spécialisés sont rarement très présents dans les réseaux et ne sont sollicités qu'au coup par coup.

Quant aux équipes de psychiatrie de secteur, elles apparaissent encore souvent réticentes et sont parfois exhortées de s'investir davantage dans ces prises en charge (Bloch-Lainé, 1999).

- Quels sont les points forts et les points faibles de la coopération entre ces acteurs ?

Dans de nombreux endroits, les réseaux constitués ont apporté un développement de collaborations jusque-là balbutiantes voire inexistantes. Mais les retombées pratiques ne sont pas toujours à la hauteur des objectifs.

• Comme l'écrivent des animateurs du « Réseau 25 » en Franche-Comté, « *la relation médecin-pharmacien est déterminante dans le suivi des patients, garantie d'un usage adéquat de la thérapeutique, dans le souci de respect des conditions de prescription et de délivrance* » (Bonin & al., 1999). « *La qualité du triangle relationnel patient-médecin-pharmacien* » constitue aussi

³⁶ Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes.

³⁷ Association Nationale des Intervenants en Toxicomanie.

20 pour Gagnon une condition à la bonne prise en charge du patient (Gagnon & al., 2000). Or nous avons vu que les coopérations entre médecins et pharmaciens laissent encore à désirer.

- La coopération avec les CSST est diversement développée. Selon l'enquête 200 MG, seulement 41% de ces médecins impliqués dans la prise en charge de toxicomanes déclarent collaborer « toujours-souvent » avec des CSST (47% ont ce type de collaboration avec les réseaux ville-hôpital). Dans l'enquête menée au sein des médecins généralistes d'un réseau ville-hôpital-toxicomanie du Vaucluse, les relations sont beaucoup plus fréquentes, mais Dans l'étude de Gagnon et coll. (2000), seulement 8 à 11% des médecins généralistes prescripteurs ont recours à un CSST.

Cela renvoie à la question de l'accompagnement psychosocial (cf. infra).

« *Les relations (des médecins généralistes) avec les centres de soins spécialisés, très diverses selon les localités et les réseaux, restent difficiles et il semble que les deux secteurs se juxtaposent sans beaucoup d'échanges* » écrit Martine Lalande, médecin généraliste de la région parisienne, dans une annexe au rapport de l'INSERM sur le Subutex° (Lert & al., 1998). Chacun, il est vrai, peut se renvoyer le fait qu'il reçoit (pour partie) des patients déçus de l'autre...

- Les collaborations avec les services hospitaliers connaissent aussi des aléas, mais qui entrent dans le cadre général des relations entre la médecine de ville et l'hôpital.

- Quels sont les niveaux d'organisation des réseaux ?

« (...) *Il reste un grand travail à accomplir en matière de réseau. (...) La cohésion de l'ensemble ne peut se faire sans un fonctionnement en réseau et l'adhésion au réseau ne peut apporter un plus aux différents acteurs que s'ils trouvent leur place propre* » (Villegier & al., 1998).

Là encore, les dispositifs mis en place sont extrêmement variables, allant de la création d'une association loi 1901 à la simple tenue de groupes cliniques informels. On peut tout de même remarquer que toutes les pratiques de réseau ont d'abord mis l'accent sur la formation. Signe que cette formation était absente dans le cursus normal ou même qu'il fallait déconstruire certains savoir-préjugés afin de pouvoir être en mesure de réaliser ce type de prise en charge.

Un autre axe de travail s'est orienté vers la constitution d'une « culture commune » (certains réseaux allant jusqu'à adopter une charte d'adhésion) qui a demandé un effort de connaissance et de reconnaissance mutuelle.

Un problème épineux souvent soulevé est celui de la transmission des informations entre partenaires du réseau. Cela paraît simple, mais est déjà difficile entre médecins et pharmaciens. Cela l'est encore davantage entre autres types de professionnels. Des réseaux comme Repsud 06 dans les Alpes-Maritimes ont mis en place un « carnet de liaison » (Mucchielli et Reisinger, 1997) mais ils sont peu nombreux.

Même si on peut le supposer, nous n'avons pas d'élément tangible permettant de vérifier si ces niveaux d'organisation jouent un rôle effectif dans la qualité et l'efficacité des prise en charge. Gagnon et coll. (2000) suggèrent même que l'essentiel n'est pas d'être inscrit dans un réseau formel mais de développer une « *pratique collaborative* » avec ses partenaires, dans ou hors réseau.

4. 3 - en prison

Une circulaire de la Direction Générale de la Santé³⁸ a, en 1996, ouvert la possibilité de prescription des traitements de substitution dans les prisons françaises. Dès cette date, la poursuite et l'initialisation d'un traitement par BHD sont devenues possibles. En ce qui concerne la méthadone, si la poursuite d'un traitement était possible également depuis cette circulaire, la primo prescription ne l'a été qu'un peu plus tard mais uniquement pour les établissements disposant d'un CSST³⁹.

Des craintes et des réticences se sont fortement manifestées, allant jusqu'à invoquer l'article 47 du Code de déontologie médicale pour s'opposer à un traitement du fait de ses convictions

³⁸ Circulaire DH n° 96239 en date du 3 avril 1996.

³⁹ Circulaire DGS/DH/Direction de l'Administration Pénitentiaire n° 739 du 5 décembre 1996.

21 personnelles. Des appréhensions portent encore aujourd'hui sur la prescription en prison du Subutex^o, en raison des difficultés pour réaliser une dispensation quotidienne de ce médicament dans le cadre de la prison⁴⁰, des détournements et des risques de trafic intra muros (De Goer, 1996). D'autres auteurs ont défendu la faisabilité de ces traitements et leur intérêt pour un éventail très vaste d'indications et d'objectifs touchant à la réduction des risques⁴¹ et à la préparation à la sortie (Touzeau et Laurans, 1997 ; Brahmy, 1999). Du fait de cette absence totale de consensus se sont développées des pratiques très divergentes⁴². Par exemple le SMPR de Marseille a adopté une politique du « tout méthadone » alors que celui de Fleury-Mérogis a une file active de 300 détenus sous Subutex^o, soit, en 1999, le tiers de tous les détenus substitués en France, alors que Fleury ne représente que 7,3% de l'ensemble de la population carcérale (Brahmy, 1999). Une enquête effectuée par la DGS et la DH⁴³ (Tortay & al., 1998) a également souligné cette disparité ainsi que l'existence de nombreux obstacles pour le développement de ces traitements. On peut y lire qu'en mars 1998 il y avait 1056 personnes sous traitement de substitution dans les prisons françaises (dont 85% sous Subutex^o), soit environ 2% (1,7% pour le Subutex^o) de toute la population carcérale. Alors que les chiffres généralement avancés de détenus ayant des problèmes de toxicomanie oscillent entre 20 à 40% des entrants. Ces données quantitatives sont cependant à confirmer d'autant qu'elles paraissent en contradiction avec les résultats de l'enquête menée à la maison d'arrêt de Strasbourg selon laquelle, fin 1997, 10% des entrants prenaient du Subutex^o prescrit médicalement à l'extérieur (Charpentier & al., 1999) sans que les interruptions de traitement décidées en prison, bien qu'importantes (22% dans l'enquête d'Isabelle Tortay), puissent expliquer un nombre aussi faible de traitements pendant l'incarcération. Nous retiendrons les conclusions générales de cette étude DGS-DH : « *d'importants efforts restent à faire* » et les difficultés de mise en œuvre « *doivent faire l'objet d'une réflexion associant personnel soignant et personnel pénitentiaire* ». Mais nous retiendrons également celles de l'article de Betty Brahmy, psychiatre du SMPR de Fleury : « *Lorsque la collaboration entre tous les partenaires concernés (pharmacie, UCSA, SMPR) est effective et que les traitements de substitution s'inscrivent dans une réflexion globale sur la prise en charge des toxicomanes incarcérés, ceci nous semble constituer un énorme progrès, tant dans le cadre de la réduction des risques que pour le travail de fond avec ces patients en milieu carcéral* » (Brahmy, 1999). Conclusion confortée par celle de Rotily et coll. (2000) qui montre que « *les antécédents d'incarcération sont moins fréquents chez les UDVI ayant bénéficié avant leur incarcération d'un traitement de substitution des opiacés* ».

4. 4 - quel accompagnement psychosocial ?

Plusieurs articles remarquent que les patients traités « en ville » ont peu recours aux offres d'aide psycho-sociale proposées dans le cadre du réseau ou par des centres spécialisés, ce qui amène un certain nombre d'auteurs à critiquer l'inadéquation de ces centres. D'autres s'interrogent sur la pratique « en réseau » et sur la formation des médecins généralistes pour mener à bien de tels suivis « psycho-sociaux » (cf. supra). Diverses enquêtes confirment la difficulté ressentie par les médecins et le décalage existant entre ce à quoi il faudrait aboutir et ce qui se passe réellement. Ainsi, une étude réalisée dans le Vaucluse auprès de 12 médecins très impliqués dans le travail en réseau montre que « *20% de l'ensemble des patients ont un suivi psychothérapeutique conjoint alors qu'au moins 55%, semble-t-il, devraient en bénéficier* », et le décalage est du même ordre entre le nombre de patients qui devraient bénéficier de soins psychiatriques spécialisés et les contacts réels avec des Centres Médico-Psychologiques (Bry, 1998). L'enquête réalisée par la CPAM des

⁴⁰ Le temps d'absorption d'un comprimé de Subutex^o en perlinguale est trop long (une dizaine de minutes) pour qu'une surveillance effective de la prise puisse se réaliser en détention. Une forme liquide à absorption plus rapide serait sur le point d'être fournie aux prisons pour répondre à ce problème.

⁴¹ Notamment pour limiter les abus de benzodiazépines qui constitue un phénomène particulièrement important en prison. Mais l'argument de la réduction des risques est également utilisé par ceux qui font valoir que le trafic de Subutex accroît le risque de son usage par voie intra-veineuse (De Goer, 1996 ; Charpentier, 1999).

⁴² Qui posent de sérieux problèmes lors de transfert d'un détenu traité d'un établissement à un autre.

⁴³ Ce rapport n'est pas publié et a été très peu diffusé.

22 Vosges directement auprès des patients sous traitement est encore plus nette : pour environ 70% de ces patients la prescription de BHD ne s'est accompagnée d'aucune prise en charge psychosociale, soit qu'elle n'ait pas été proposée (90% des cas), soit qu'elle ait été refusée par le patient. Au total, 15% seulement des patients interrogés dans cette enquête disent avoir reçu la proposition par le médecin d'une aide apportée par un autre intervenant (Seyer, 1998).

Pourtant, la plupart des cliniciens l'attestent et cela a été largement démontré par des travaux américains à propos des traitements par la méthadone (Ball et Ross, 1991 ; Mc Lellan & al., 1993) : les résultats sont significativement meilleurs dans les groupes de patients qui ont bénéficié de « services améliorés » (soutien psychologique, consultation psychiatrique, thérapie familiale, aide à l'emploi et aux études, conseil juridique...), et le ratio coût-efficacité est le moins bon dans le groupe à service minimum. En d'autres termes, on sait de façon certaine que la simple distribution d'un médicament de substitution est médicalement et économiquement inefficace. De plus, l'individualisation de l'accompagnement semble être un facteur supplémentaire d'amélioration de l'efficacité (Weber et Kopferschmitt, 1998). Reste à savoir quelle est la nature de l'accompagnement nécessaire, surtout dans le cas d'une prescription qui se réalise largement en dehors de toute institution.

- Dans une approche comportementaliste, une équipe américaine s'est demandée quels étaient les « privilèges » que les patients préféreraient qu'on leur accorde dans le cadre d'un programme de traitement par la buprénorphine (Amass & al., 1996). Les résultats donnent dans l'ordre : 50\$ pour un test d'urine négatif, l'autorisation d'emporter des doses de buprénorphine, et des points cumulables pour des tests d'urine négatifs... Il n'est pas sûr que cela soit d'un grand secours pour les praticiens, notamment en France.

- Pour Tignol & al. (1998), les modalités conditionnant le succès d'un traitement de substitution en ville sont « *essentiellement l'association d'un soutien actif (consultation médicale hebdomadaire, pharmacien, assistante sociale si besoin) à un contrôle de la prise correcte du traitement (délivrance quotidienne avec prise sur place à la pharmacie) et de son efficacité (dosages urinaires).* »

- Les groupes de médecins généralistes les plus engagés donnent une dimension à la notion d'accompagnement qui va bien au-delà de ces conceptions très « techniques » et tournées vers le contrôle du comportement.

Le Docteur Jean Carpentier qui a été l'un des militants les plus connus pour l'implication de la médecine générale dans la prise en charge des toxicomanes, écrit dans un texte adressé par les pouvoirs publics à tous les médecins français : « *Ainsi la prescription serait trompeuse si l'art du médecin en restait là ; si elle servait de solution au lieu de servir d'instrument. Car il s'agit bien d'atteindre les vraies questions : celles qui avaient engendré la pharmacodépendance parce qu'elles faisaient tourment et n'avaient pas trouvé à temps de meilleure solution* » (Carpentier, 2000).

L'association Généralistes et Toxicomanes promeut une conception très similaire ainsi que le montre cet extrait d'un document émanant de son groupe de la Marne : « *La substitution introduit une médecine de l'accompagnement. Il faut donner un rythme aux consultations qui, régulières permettront l'émergence de la parole. (...) Le médecin n'est plus dans le cadre de la médecine puissante (symptômes, diagnostic, traitement) mais il est celui qui écoute, à sa place de généraliste pour soutenir un patient fragilisé sans prétendre le guérir du passé* ». Ces praticiens ajoutent : « *le suivi classique du médecin généraliste ne suffit pas toujours pour délivrer un vécu psychique noué par plusieurs années de dépendance. (...) l'accompagnement psychologique peut être proposé comme l'élément complémentaire qui permettra au patient de progresser dans sa démarche* » (G&T 51, 1997).

Se pose donc la question du partage entre la fonction d'accompagnement que sous-tend la relation médecin-malade surtout dans ce type de prise en charge, et le passage de relais vers un « travail psychothérapeutique » éventuel (qui peut prendre diverses formes : séances avec un thérapeute, consultations psychiatriques, suivi dans une institution spécialisée...).

23 « Ici, il faut être capable de dire que le médecin généraliste que nous sommes peut s'occuper de la toxicomanie (il ne s'agit pas de l'abandonner) mais qu'un autre professionnel peut l'aider, sous une autre forme, pour ce qu'elle masque : son conflit intérieur. Il faut également être capable, non seulement de le dire, mais surtout d'être entendu : c'est en cela que la médecine est un art, car il ne s'agit pas seulement d'avoir raison, mais de le dire au bon moment » (Carpentier, 2000).

Cela renvoie à la représentation qu'ont, en particulier, le médecin mais aussi le patient, de « la psychothérapie » et de ses propres limites personnelles face à la souffrance psychique. Cette question apparaît quelque peu minorée par une médecine moderne par trop technique et pharmacologique, mais elle doit être éminemment présente au sein d'un réseau afin de « maintenir la réflexion sur la pratique médicale, la conduite toxicomaniaque comme symptôme complexe, et le partenariat » (G&T 51, 1997).

L'enjeu est de taille si l'on considère comme un grand nombre de spécialistes français que l'effet du médicament - et particulièrement si celui-ci se substitue à un autre produit - dépend plus, « du contexte, de l'attitude du médecin et de l'attente du patient » et de la relation médecin-malade (Le Ferrand, 1999), que des seuls effets pharmacobiologiques du produit.

- Il est à l'heure actuelle impossible de rendre compte des modalités que prend le suivi ou l'accompagnement psychosocial des patients sous Subutex^o, mais nous pouvons mentionner l'analyse de 65 dossiers de patients traités par BHD au sein d'une institution psychiatrique spécialisée qui montre, selon les auteurs (Coulouvrat & al., 1999), que les discours et les problématiques de ces patients s'organisent autour de 5 axes :

- le temps qui prend une nouvelle dimension et instaure une nouvelle cinétique à l'existence,
- la famille qui devient nettement plus présente,
- l'argent qui peut être gagné et combler les dettes,
- les démarches administratives et sociales en même temps que la question de la « normalité »,
- la sexualité et la relation à l'autre que la drogue a longtemps servi à anesthésier.

5 - Les évaluations

Les études évaluatives de l'apport de la BHD pour les patients qui bénéficient de ce traitement sont aujourd'hui assez nombreuses, mais très disparates dans leurs objectifs, leurs méthodologies, leurs dimensions.

Il est tout d'abord nécessaire de souligner que les quelques études menées au niveau national ont toutes été lancées et financées par le Laboratoire qui commercialise le Subutex (enquête IMR auprès de 2500 pharmaciens, Panel MG auprès de 200 médecins, enquête d'opinion patients, étude SPESUB, étude SUBTARES, étude APPROPOS). Il est d'ailleurs difficile d'avoir accès à la méthodologie et aux résultats en dehors des présentations faites par la société Schering Plough dans ses actions marketing⁴⁴. Certaines de ces études, comme les enquêtes d'opinion auprès de patients ou de professionnels, sont d'un intérêt scientifique très réduit étant donné les biais méthodologiques qu'elles comportent et ne peuvent être considérées comme des études évaluatives.

Parallèlement, mais avec des moyens bien moindre, quelques études ont été menées localement soit à l'initiative de praticiens et de réseaux (Passages à Toulouse, Réseau ville-hôpital Toxicomanie du Vaucluse, Brunelle dans le Nord, Auriacombe et Tignol en Aquitaine, Delile et Ferrière à Bordeaux, etc...), soit à l'initiative de Caisses d'Assurance Maladie (Vosges, Alsace...). Il existe probablement d'autres études de ce type dont nous n'avons pas eu connaissance, du fait qu'elles sont souvent ni publiées ni adressées à la base de données Toxibase.

⁴⁴ Les 3 articles médicaux publiés qui s'appuient sur les données de ces études (Gasquet & al., 1999 ; Gagnon & al., 2000 ; De Ducla & al., 2000) ne les mentionnent que très indirectement.

24 D'autre part, certaines enquêtes portant sur les évolutions générales des consommations de substances psychoactives renseignent sur certaines évolutions en la matière depuis le développement des traitements de substitution (c'est le cas du programme OPPIDUM des CEIP⁴⁵), mais nous les mentionnerons dans le chapitre concernant les retombées car il ne s'agit pas à proprement parler d'évaluations.

La situation en matière d'évaluation du Subutex^o que nous venons de décrire rend difficile une vision claire et exhaustive des résultats et des limites de ce traitement. Néanmoins, il apparaît des convergences sur certaines appréciations et, plusieurs années après le début des prescriptions, il semble possible d'en tirer quelques enseignements.

5. 1 - les études menées par la société Schering Plough au niveau national

1) L'étude SPESUB : un suivi prospectif portant sur 919 patients à 2 ans - EVAL et Schering Plough (1999)

Cette étude consiste en un suivi prospectif au niveau national d'une cohorte de 919 patients, ayant débuté un traitement de substitution par Subutex^o auprès de médecins généralistes entre le 1/05/96 et le 30/09/96. Ces derniers au nombre de 101, ont été recrutés par le Laboratoire parmi les praticiens libéraux connus pour leur implication dans la prise en charge de patients toxicomanes et pour la plupart membres de réseaux spécialisés.

Les critères d'évaluation sont assez sommaires, les résultats sont en conséquence plutôt limités. Ils montrent :

- un taux de rétention sous traitement avec le même médecin de 69% à 1 an et de 55% à 2 ans ; 68% étant « toujours dans le système de soins » à 2 ans ;
- une diminution de plus de 75% de la consommation d'héroïne, de 50% de cocaïne et une diminution encore plus marquée de la consommation de dérivés codéinés ;
- en matière de logement et d'activité professionnelle, c'est surtout la stabilité qui prédomine⁴⁶ : si 95% ont un logement stable à 2 ans, ils étaient déjà 89% dans ce cas à l'inclusion, et si environ 10% ont acquis un travail stable au cours du traitement, ils sont toujours 32% à ne pas avoir de travail après 2 ans ;
- la posologie moyenne de Subutex^o passe de 7,6 mg à lors de l'inclusion à 8,1 mg à 6 mois et revient à 7,6 mg à 2 ans ;
- les durées de prescriptions s'allongent très vite après le début du traitement ; à 2 ans les 3/4 des patients ont une prescription par mois mais 1/3 a une délivrance à 7 jours ;
- des taux de séroconversion « faibles » après 2 ans (de 0,8% à 2,4% pour l'hépatite B, de 2,2% à 4,1% pour l'hépatite C et de 0,2% à 0,8% pour le VIH entre n+1 et n+2) ;
- la proportion de patients s'injectant le Subutex^o lors de l'évaluation des 6 mois est remarquablement basse puisqu'elle est de 11,6% (nous n'avons pas cette donnée à 2 ans).

Ce dernier chiffre qui est apparu particulièrement sous évalué à de nombreux professionnels rencontrant régulièrement des personnes toxicomanes traduit sans doute les biais de cette étude. Ceux-ci tiennent à la fois au type de médecins recrutés (très engagés, donc non représentatifs du profil moyen des prescripteurs actuels) et à la population des toxicomanes inclus. Alors que le Subutex^o venait tout juste d'être commercialisé et que la méthadone n'était encore que peu développée en France, ces sujets inclus étaient 81% à avoir déjà suivi un traitement de substitution (Temgésic^o et sulfates de morphine pour l'essentiel), ce qui traduit un biais de sélection par l'effet des réseaux et de la période où s'est déroulée l'inclusion. Une période de lancement du Subutex^o durant laquelle les patients les plus socialement insérés, les plus motivés, les mieux informés et les plus anciennement pris en charge sont venus demander ce nouveau traitement de substitution à des médecins connus pour leur implication. De plus, la plupart des informations sont déclaratives et données par les patients à leur médecin.

⁴⁵ Centres d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances.

⁴⁶ Ce qui montre que la cohorte des patients inclus correspond à une sous population plutôt insérée socialement (et souvent déjà en cours de prise en charge au moment de l'inclusion).

25 2) L'étude SUBTARES : un suivi rétrospectif portant sur 300 patients pris en charge dans 4 réseaux entre juin et décembre 1997 (De Ducla & al., 2000)

Cette étude porte sur une cohorte de patients tirés au sort au sein des files actives de médecins de 4 réseaux : Repsud 06, Paris Rive Gauche, Espace MG 3 Strasbourg et Renapsud Bordeaux. Il s'agit d'une enquête rétrospective sur dossiers médicaux. Les premiers résultats publiés l'avaient été sur 40 patients, on est passé à 300 patients dans les derniers résultats fournis par la société Schering Plough et l'article de De Ducla.

En résumé, ces résultats montrent :

- une évolution positive sur tous les paramètres sociaux (+ 12% de ressources liées à un emploi, + 17% d'activité professionnelle continue, + 16% de logement indépendant et autofinancé) ;
- l'activité délinquante est diminuée par 4 ;
- 20% des sujets s'injecteraient les Subutex^o en début de traitement (de 16% à Bordeaux à 24% à Nice), cette proportion passant à 8% après 18 mois de traitement ;
- une nette diminution des consommations de benzodiazépines (51,3% avant la mise sous Subutex^o, 22% en cours de traitement), particulièrement significative par rapport au flunitrazépam (40% de consommateurs avant Subutex^o contre 4,7% de ceux sous traitement) ;

Sur ce point, l'étude précise qu'il semblerait exister des corrélations entre les niveaux élevés de consommation de benzodiazépines et les doses basses de Subutex^o, les prises pluriquotidiennes du médicament et le recours fréquent à l'injection.

Mais, comme le notait déjà le Rapport de l'INSERM (Lert & al., 1998), « *l'information sur la méthodologie de cette étude est assez faible* », et les mêmes critiques peuvent lui être faites que celles sur l'étude SPESUB (biais de sélection majeurs et informations essentiellement déclaratives).

Si on ne peut donc accorder à ces chiffres une portée générale quant aux traitements prescrits, néanmoins, ils montrent que le Subutex^o est un instrument pharmacologique apportant une aide certaine à des patients dans une dynamique de soin et correctement pris en charge dans le cadre d'un réseau où les intervenants sont formés et impliqués.

3) L'étude APPROPOS : enquête auprès de 200 médecins pris parmi 3000 généralistes tirés au sort au niveau national - Harris Medical International (Gasquet & al., 1999 ; Gagnon & al., 2000)

Les données analysées par les articles de Gasquet et Gagnon proviennent du recueil effectué par la société Harris Medical International sur commande de Schering Plough. Celui-ci a consisté en:

- une enquête téléphonique menée en juillet 1997 auprès de 3000 médecins prescripteurs de BHD tirés au sort ;
- une enquête face à face auprès d'un échantillon de 200 prescripteurs différenciés en 3 sous-groupes suivant le nombre de patients en substitution dans leur clientèle (1 à 2, 3 à 9 et plus de 10) ;
- des informations fournies par ces 200 médecins sur les 10 premiers patients à qui de la BHD avait été prescrites, ce qui a permis de réunir 959 « fiches patients » et « cahiers d'observation » sur un mois.

- L'étude de Gasquet et coll. s'intéresse aux caractéristiques des patients à l'entrée afin de déterminer d'éventuels facteurs prédictifs d'une meilleure réponse au traitement.

Pour réaliser cet objectif, un « *score d'évolution socio-comportementale et médicale* » (ESCM) des patients a été construit en utilisant 6 items évaluant les modifications sociales (insertion sociale et professionnelle), comportementales (relations avec l'entourage, le médecin, les professionnels de santé et médicales (état de santé) de chaque patient depuis le début du traitement par BHD.

Il en ressort que « *les patients qui s'améliorent le plus (score ESCM élevé) sont ceux ayant un niveau d'étude élevé, des revenus réguliers liés au travail et un domicile fixe. (...) Les patients présentant un trouble psychiatrique non traité ont une moins bonne évolution sous BHD que ceux*

26 *ne présentant pas de pathologie psychiatrique et que ceux présentant une pathologie psychiatrique traitée.* »

À ces facteurs tenant aux caractéristiques socio-psychologiques des patients s'ajoutent d'autres concernant leurs conduites toxicomaniaques : « *la prise quotidienne d'héroïne, la poursuite de conduites d'alcoolisation et d'utilisation de benzodiazépines sont toutes associées à une moins bonne évolution sous BHD (score ESCM bas).*

Par ailleurs, les patients ayant déjà fait au moins une tentative de sevrage s'améliorent plus que les autres patients. »

Cette dernière observation semble confirmer ce que tous les cliniciens soulignent en matière de traitement - quel qu'il soit - d'une conduite addictive : une grande part des résultats du traitement repose sur la démarche du sujet et sa propre implication. Ce constat concerne également les autres facteurs : l'efficacité de tout traitement sera meilleure si le sujet a une bonne qualité d'insertion sociale, une moindre gravité de la toxicomanie (en particulier en regard des polyconsommations) et une moindre psychopathologie.

Il ne s'agit donc pas véritablement de « *critères de réponse à la prescription de la BHD dans le cadre de son utilisation en médecine générale* » mais plutôt des facteurs de meilleure réponse aux traitements (y compris la BHD en médecine de ville).

Cette observation peut s'appliquer tout autant à ce que l'étude met en exergue comme facteurs prédictifs favorables en matière de modalités de prise en charge : la durée du traitement (supérieure à un an), sa bonne observance et l'établissement d'un contrat thérapeutique entre le médecin et le patient. La BHD apparaît comme un instrument utile pour réunir tous ces facteurs favorables si son mode d'utilisation est basé sur leur mise en œuvre.

• L'étude de Gagnon et coll. S'intéresse justement à la question de l'influence des pratiques en réseau sur les résultats enregistrés auprès des patients traités.

La distinction de 3 groupes de médecins que fait l'étude en fonction du nombre de patients pris en charge recoupe en réalité des « *motivations divergentes* » de ces praticiens : les uns ne voulant qu'éventuellement répondre à un problème de toxicomanie dans leur clientèle habituelle, alors que les autres ont un engagement vis-à-vis des problèmes de toxicomanie beaucoup plus fort, engagement qui précédait souvent l'arrivée des traitements de substitution pour le groupe 3 (les médecins recevant plus de 10 patients sous BHD).

Ce sont ces médecins les plus motivés (37% dans cette étude) qui prennent en charge plus des 2/3 (69%) des patients sous substitution en médecine de ville.

Globalement, les résultats de l'étude montrent que les « *pratiques collaboratives* » mises en opposition aux « *pratiques isolées* » favorisent l'orientation vers d'autres intervenants et améliorent sensiblement les résultats du traitement.

Par exemple, l'amélioration de l'insertion professionnelle touche 41% des patients suivis par les médecins de réseau contre 25% de ceux qui travaillent seuls.

La prescription de benzodiazépines est moindre chez les praticiens intégrés à un réseau, mais la différence est peu significative et l'étude ne donne ni la nature ni la quantité de ces prescriptions de benzodiazépines, ce qui diminue d'autant la validité de ce critère pour évaluer le niveau de formation et la qualité des prises en charge réalisées⁴⁷.

Les auteurs notent que le réseau est peut-être plus utile aux praticiens qu'aux patients, « *La formalisation de liens fonctionnels entre acteurs de santé est une tentative d'encadrement de ces processus nouveaux, retrouvant la tradition hippocratique du travail confraternel et valorisant le travail de chacun.* »

Tout cela n'est pas spécifique à la prescription de BHD, mais il semble que cette prescription en aura révélé de nouveau la nécessité.

⁴⁷ Des co-prescriptions de benzodiazépines peuvent être en effet pleinement justifiées et utiles, mais leur efficacité dépendra de la qualité de ces prescriptions.

1) « Étude de suivi d'une série de 69 patients consommateurs de substances psychoactives sous thérapeutique de substitution (buprénorphine) » - Brunelle E., Thèse de Médecine, Lille (1996)

Deux sous-groupes de patients héroïnomanes recevant de la buprénorphine haut dosage ont été constitués, l'un au sein de la file active d'un Centre de Soins Spécialisés en Toxicomanie (le Centre Boris Vian à Lille) et l'autre par des médecins généralistes organisés en réseau dans le Pas-de-Calais (Réseau G&T 62). Ces patients (37 au Centre BV et 32 pour le réseau GT 62) ont été évalués en début de traitement par l'Addiction Severity Index (ASI) et par un Test d'Évaluation Assistée de La Qualité de Vie (TEAQV) puis soumis à ces mêmes tests à 3 et 6 mois dans le cadre de deux protocoles de suivi distincts.

Les deux sous-groupes diffèrent sur un certain nombre d'aspects : la cohorte du Centre Spécialisé est composée de patients plus âgés, ayant une trajectoire plus longue dans la toxicomanie, donc plus d'antécédents d'incarcération et de séjours en postcure (« *ils arrivent à un stade plus avancé* »), ceux de la cohorte du réseau de Médecins Généralistes étant dépendants depuis moins longtemps, plus stables socialement, plus actifs professionnellement, moins consommateurs d'alcool et moins utilisateurs de la voie intraveineuse.

Les résultats de l'évaluation à 90 jours montrent principalement trois choses :

- des pourcentages de rétention élevés (84% pour MGT et 70% pour CBV) ;
- une amélioration globale du profil de sévérité des patients (surtout pour ceux du sous-groupe MGT) ;
- mais aussi que « *les problèmes psychologiques sont toujours présents et sont difficilement ressentis par les patients* » (en particulier pour le sous-groupe CBV).

Les résultats de l'évaluation à 180 jours montrent « *la confirmation de l'amélioration constatée à J 90* » :

- une stabilisation sociale (mesurée en jours de travail, en nature et niveau de ressources), les conditions sociales semblant s'améliorer à 3 mois et se stabiliser à 6 ;
- une diminution très sensible de la consommation d'héroïne et des actes de délinquance ;
- une diminution de la part des patients déprimés ou ressentant des problèmes de mémoire,
- une bonne reprise des sensations physiques et psychologiques ;
- des scores à l'auto-évaluation de la qualité de vie nettement améliorés sous traitement.

Mais on note également que :

- les consommations d'alcool et de cannabis restent à un niveau élevé (surtout dans le groupe CBV) ;
- les patients manifestent « *un gros attachement à leur médicament* » ce qui joue sans doute un rôle favorable pour le suivi mais est aussi un indice de déplacement de l'addiction sur la buprénorphine.

À propos des perceptions du traitement, celles-ci changent sensiblement au cours de la prise en charge :

- le Subutex^o passe du statut de « *drogue* » à celui de « *médicament* » dans la perception qu'en ont les patients (seuls 24% continuent de parler de « *drogue* ») ;
- la perception de la durée du traitement évolue également et ils sont de plus en plus nombreux à envisager un traitement long, ce qui peut refléter aussi un sentiment d'impuissance par rapport à l'arrêt du médicament et confirme l'importance de l'accompagnement psychosocial dans la prise en charge si l'on ne veut pas « *fixer* » les patients dans une nouvelle pharmacodépendance

Sur la question des doses, celles prescrites à J 180 sont un peu plus élevées dans le sous-groupe CBV (6,6 mg contre 5,9 mg). Il n'y a pas, dans l'étude de Brunelle, de relation entre dose élevée et meilleur résultat ou meilleure adhésion au traitement, ce qui lui fait écrire que « *la dose n'est pas essentielle dans la prise en charge* ».

Les bons résultats ne semblent pas dépendre non plus de la « *rigidité du cadre* » mais davantage de la qualité et de la personnalisation du suivi psychologique et social puisque le Centre BV qui avait le protocole le plus souple et le profil de patients le plus « *lourd* » a des indices d'amélioration des patients au bout des 6 mois assez proches de ceux du réseau GT 62.

28 Dans un article présentant cette étude en anglais, les auteurs (Vignau et Brunelle 1998) insistent sur les différences de population qui peuvent bénéficier d'une prise en charge par BHD soit en médecine générale soit en institution spécialisée et souhaitent que les deux types d'approches puissent se développer.

Il serait sans doute intéressant de prolonger une telle étude par d'autres, menées en parallèle sur des échantillons plus grands, «exposés» à des types d'accompagnements et selon des cadres distincts mieux identifiés.

2) « Substitution par le Subutex^o et médecine de ville dans le grand Toulouse - Enquête auprès de 33 médecins du réseau Passages » Chevallier & al., 1998

Cette troisième étude fait suite à une précédente menée également par le réseau Passages - mais à plus petite échelle - auprès de 53 patients suivis par 2 médecins (Fontan, 1997), dont les objectifs étaient notamment d'évaluer les modalités de prescription du Subutex^o en médecine de ville et les « niveaux de programmes » de substitution. L'un des intérêts principaux de ce travail était de distinguer des sous-groupes de patients recevant des prescriptions de Subutex^o en fonction des prises en charge dont les objectifs et les dynamiques sont différents (et dont les résultats attendus sont forcément différents eux aussi). Mais la photographie « instantanée » réalisée par cette étude ne permettait pas d'avoir une vision de l'évolution des patients durant le traitement et l'absence de recours à des modes d'évaluation validés ainsi que le faible nombre des sujets inclus - et de praticiens participant - en diminuaient également la portée.

L'étude lancée par le Réseau Passages avec l'Observatoire Régional de Santé (ORSMIP) a permis de toucher un échantillon beaucoup plus grand (33 médecins, 400 fiches patient), mais reste un état des lieux descriptif avec peu d'éléments quant à l'évolution des patients.

Les principaux résultats sont :

- la population suivie par ces médecins généralistes est relativement bien insérée au regard des paramètres du travail et du logement ; ces paramètres sont encore meilleurs chez les patients qui ont les durées de traitement les plus longues (mais le sens de la relation causale peut être inversée) ;
- les doses de Subutex prescrites sont en moyenne de 7,5 mg en début de traitement et de 6,5 mg au moment de l'enquête (ces doses sont plus élevées chez les patients qui s'injectaient l'héroïne avant la mise sous BHD), et plus le traitement dure plus la dose diminue ;
- le nombre et la quantité de produits associés, en particulier les médicaments psychotropes, ont fortement diminué avec la mise sous Subutex^o ; dans 60% des cas, aucun produit n'est associé ;
- dans 31% des cas, le Subutex^o est injecté, dans 4% il est inhalé ; ces injecteurs ont été toxicomanes plus jeunes, ils sont davantage polyconsommateurs ;
- parmi les facteurs corrélés avec la sérologie positive pour l'hépatite C (46% de l'échantillon), on retrouve l'injection d'héroïne, la séropositivité au VIH, l'injection du Subutex^o et les incarcérations.

3) RE-GEN-TOX-84 : Enquête sur 197 patients suivis depuis plus de 6 mois par des médecins généralistes d'un réseau ville-hôpital toxicomanie en Vaucluse - Didier Bry, 1998.

Il s'agit d'une étude rétrospective à partir d'un dossier de suivi spécifique commun aux 12 médecins généralistes concernés, mais l'article ne donne que peu d'informations sur la méthodologie.

Parmi les 197 patients inclus, 86% sont sous Subutex^o, les durées de traitement de substitution sont en moyenne de 14 mois. Ils paraissent également bien insérés socialement.

Les résultats retenus par les auteurs sont :

- « seulement 12% de persistance de shoot », mais ce chiffre n'est accompagné d'aucune donnée prospective ;
- l'amélioration de la prise en charge médicale, en particulier en ce qui concerne le suivi des infections virales ;

- 29
- une « remarquable » rétention, mais l'enquête ne donne aucune information sur les perdus de vue ;
 - les conditions de vie s'améliorent, en particulier le logement, le travail et la couverture sociale (il n'y a plus de patient sans couverture sociale à 6 mois) ;
 - l'alcoolisme associé touche 18% des patients (dont 4% d'alcoolisme apparu après arrêt des autres produits) ;
 - 68% des patients ne prennent aucun autre psychotrope que la substitution.

4) L'enquête d'évaluation des besoins psychosociaux des patients sous traitement de substitution - Réseau ville-hôpital toxicomanie 33 - Delile et Ferrière (1999)

Cette enquête menée en 1998 à la demande de la DDASS de la Gironde a consisté à interroger d'une part des professionnels de santé impliqués au sein du réseau, d'autre part des patients sous traitement de substitution.

77 professionnels ont répondu (39 médecins dont 27 généralistes) et 99 patients ont rempli l'auto-questionnaire (dont 87 sous Subutex^o).

L'originalité de l'étude est qu'elle aborde particulièrement les questions de l'accompagnement psychosocial en interrogeant soignants et soignés sur les besoins, les réponses et les niveaux de satisfaction par rapport à ce qui est mis en place.

- L'appréciation globale de l'efficacité du traitement par BHD est positive : 80% des patients sont satisfaits (40% très satisfaits, 40% plutôt satisfaits)⁴⁸ ; l'opinion des professionnels est moins unanime ;
- 87% des patients disent avoir arrêté toute consommation d'héroïne, 9% ont largement réduit leur consommation ;
- les besoins de soutien sur le plan social sont évidents au regard des caractéristiques socio-démographiques de l'échantillon de patients qui a répondu et 75% des patients déclarent avoir besoin d'un soutien en ce domaine (les besoins les plus prégnants sont l'aide à la recherche d'emploi, l'hébergement, les démarches administratives, les aides matérielles et la couverture sociale) ;
- 55% d'entre eux disent ressentir le besoin d'un soutien psychologique ;
- 30% se déclarent insatisfaits sur le plan de l'aide psychosociale.

Ce dernier chiffre est d'autant plus remarquable que ces patients (pris en charge, rappelons-le, au sein d'un réseau d'acteurs multiprofessionnels formés et coordonnés) sont dans des conditions de prise en charge « réputées optima ».

Dans la moitié des cas, aucun autre intervenant en dehors du binôme médecin-pharmacien n'a été sollicité. « *En revanche*, ajoutent les auteurs, *quand le relais a pu être établi, les réponses données sont jugées efficaces. Ce qui laisse supposer que les dispositifs sont efficaces quand ils sont mis en œuvre mais que c'est précisément cette mise en œuvre qui pose problème* ».

5) Suivi comparatif des patients sous méthadone et sous buprénorphine (Tignol et Auriacombe, laboratoire de psychiatrie, université de Bordeaux)

Cette étude est déjà ancienne puisqu'elle a débuté depuis 1988, mais elle était limitée à 18 patients jusqu'en 1991 puis à 24 dont l'évaluation a été publiée en 1994 et 1998 (Grabot & al., 1998). Ces évaluations reposaient sur des interview standardisés par ASI et TEAQR effectués après 17 et 40 mois de traitement. À cette époque, la buprénorphine était peu dosée (2 mg), et ce n'est qu'à partir de 1992 que les sujets mis sous méthadone ont été inclus dans l'étude. Depuis 1992, 380 sujets auraient été inclus dont 202 sous buprénorphine (Tignol & al., 1998), mais nous ne disposons pas aujourd'hui de ces résultats.

⁴⁸ Mais il faut mentionner que cet indice de satisfaction de 80% (81% dans les réponses à l'auto-questionnaire patient de Schering Plough) est relativement bas par rapport à l'indice de satisfaction des personnes qui prennent régulièrement un traitement et qui est généralement au-dessus de 90% (Tignol & al., 1998).

- 30 Les deux premières études (1994 -18 cas ; 1998 - 24 cas) donnent des résultats cohérents avec ceux que nous avons déjà cités : meilleure insertion sociale, baisse très sensible de la consommation d'héroïne mais « *des difficultés dans la résorption des problèmes psychologiques et économiques subsistent* ». Notons également que la rétention au traitement entre les enquêtes à 17 et à 40 mois n'est que de 50%, chiffre grevé par une mortalité importante (1/6) essentiellement due au Sida, ce qui montre que les traitements de substitution n'infléchissent pas l'évolution de la maladie, mais qu'ils participent à la diminution des risques de contamination (il n'y a eu aucune séroconversion entre les deux moments de l'étude).

6) Les enquêtes effectuées par des Caisses d'Assurance Maladie

Nous les avons déjà mentionnées, en particulier l'étude réalisée par la CPAM des Vosges (Seyer & al., 1998) qui associe des données objectives recueillies par le système informatique de la caisse (tant sur les prescripteurs que sur les patients) et des données déclaratives recueillies auprès des patients venus à un entretien sur convocation du Médecin-conseil de la Caisse (64,4% de réponses favorables).

Les enquêtes effectuées en Alsace (Cholley, Weill et Losson, 1997 ; Cholley et Weill, 1999) portent également sur les affiliés à une Caisse de Sécurité Sociale. La première concerne 63 patients du Haut-Rhin ayant reçu des prescriptions de Subutex^o au moment de sa commercialisation (de mars à mai 1996), qui ont répondu à une convocation du médecin-conseil et dont on a contacté le(s) prescripteur(s). La seconde s'est intéressée aux 4580 affiliés de la Moselle, du Bas-Rhin et du Haut-Rhin auxquels a été remboursé au moins une prescription de Subutex^o établie pendant les 6 premiers mois de 1998. Mais ces patients n'ont pas été convoqués et les informations ne sont que celles fournies par le système informationnel de l'Assurance Maladie.

- L'étude réalisée dans les Vosges donnait un certain nombre d'indications sur les modes de prescription et de prise en charge effectuées par les médecins auprès de ces patients montrant que certaines recommandations sont peu suivies : nom du pharmacien sur l'ordonnance, délivrance quotidienne, suivi psychosocial...(cf. supra).

Concernant les patients (149) et les prescriptions, l'étude des Vosges montrait que :

- ces patients ont une insertion plus précaire que la moyenne (1/3 ont une activité professionnelle stable), mais la part des sujets avec emploi stable ou précaire dépasse les 80% ;
- la répartition en deux sous-groupes selon l'ancienneté de la toxicomanie qui déterminerait deux emplois différents du Subutex^o, en substitution au long cours pour les plus anciens toxicomanes et l'utilisation à but de sevrage pour les autres⁴⁹ ;
- les doses prescrites sont égales ou supérieures à 8 mg dans la majorité des cas
- 2/3 des premières prescriptions dépassaient les 7 jours ;
- dans 4 cas sur 10 des prescriptions de benzodiazépines étaient associées au Subutex^o, le plus souvent avec du flunitrazépam et/ou du clorazépate.

- Les enquêtes menées en Alsace donnent également des informations sur les prescriptions, le nomadisme médical, les co-prescriptions :

- 20 à 30% des patients ont plus d'un médecin prescripteur de Subutex^o (chiffre identique entre 1996 et 1998),
- les doses moyennes prescrites sont majoritairement inférieures à 8 mg, mais 6,4% des patients ont des doses supérieures à 16 mg dans l'étude faite en 1998 alors que pour les 63 patients de 1996 20 à 30% des patients avaient des prescriptions portant la prise quotidienne moyenne à une dose supérieure à 16 mg (posologie maximale de 59,73 mg par jour chez un patient) ;
- les co-prescriptions de benzodiazépines concernaient 44,4% des patients du Haut-Rhin en 1996 (flunitrazépam pour 20%), elles étaient descendues à 30% dans l'étude de 98 (dont 11% d'association avec flunitrazépam dans le Haut-Rhin).

Ces derniers chiffres pourraient indiquer une amélioration dans certaines pratiques de prescription. Un des points qui pourraient être vérifiés si des enquêtes de ce type pouvaient être répétées régulièrement dans plusieurs départements ou régions.

⁴⁹ Cela mériterait d'être vérifié par des recherches plus fines.

Les résultats des diverses études à visée évaluative que nous venons de passer en revue sont très convergents sur au moins quatre points positifs auxquels les traitements par la buprénorphine participent indéniablement.

- D'abord l'amélioration de la qualité de vie pour une forte majorité des patients mis sous traitement, cela d'abord en diminuant le besoin de recourir à l'héroïne et en permettant une restauration de ressources notamment pour l'insertion sociale et pour l'abandon de difficultés psychologiques (mais dans une moindre mesure).
- Ensuite, des effets importants sur les prise en charge comme la fidélisation et la facilitation de l'accès aux soins généraux. Professionnels soignants et usagers de drogues constatent une évolution positive de leurs rapports (en particulier les médecins généralistes et les pharmaciens).
- Les traitements de substitution, en premier lieu avec la BHD, ont constitué un facteur déterminant dans le développement de collaborations interprofessionnelles et de réseaux (passés d'une vingtaine à plus d'une soixantaine entre 1994 et 2000) qui ont beaucoup fait et continuent de faire pour la formation, la coordination des professionnels et la valorisation d'une culture de la « prise en charge globale ».
- Les traitements de substitution, notamment par la BHD, contribuent fortement à des changements dans les comportements de consommation et ont, également, du fait qu'ils maintiennent un nombre important de personnes dans le système de soins, un effet sur la réduction des risques. Les diminutions des overdoses et des contaminations par le VIH en sont des indicateurs mais qui ne peuvent être attribués purement et simplement à ces traitements dans la mesure où la diminution s'est amorcée en 94-95 soit deux à trois ans avant leur développement massif.

Les effets sur la délinquance sont probables (la diminution des actes de délinquance accompagne toutes les formes de prise en charge, y compris celles utilisant la substitution), mais trop indirects pour que les quelques diminutions de statistiques dans ce domaine puissent être attribuées à la diffusion de ces traitements. Les méthodes d'investigation en la matière sont à construire.

D'autant que, parmi les « revers de la médaille », on trouve des effets pervers comme l'accroissement d'un marché de produits détournés de leur usage médical qui peut aussi poser des problèmes en matière de sécurité publique.

Le développement de ce marché a également des conséquences néfastes en matière de santé publique du fait de l'augmentation de certains risques liés aux mésusages. Les associations avec des abus de benzodiazépines devraient faire l'objet d'une vigilance particulière, notamment les prescriptions de flunitrazépam comme le démontrent depuis plusieurs années les recherches du programme OPPIDUM développé à partir des CEIP (Thirion & al., 1999 ; 2000). Le problème de l'injection devrait également faire l'objet de mesures spécifiques. Car devant le fait que le nombre de seringues vendues et distribuées en France n'a pas diminué depuis l'arrivée massive du Subutex^o alors que la consommation d'héroïne a fortement baissé (Lert & al., 1998), et connaissant les conséquences néfastes de ce mésusage de la BHD, on peut s'interroger sur les effets contre-productifs en matière de réduction des risques.

Il semble que l'ensemble de ces problèmes soit aussi à examiner en fonction de l'existence de plusieurs types de populations de « consommateurs » du Subutex^o. Le programme OPPIDUM note par exemple qu'il est nécessaire de « distinguer parmi eux deux groupes, les sujets qui prennent du Subutex^o dans le cadre d'un protocole (90% des observations) et ceux qui consomment du Subutex^o hors protocole (10%) » (Thirion & al., 1999). La consommation associée de benzodiazépines ne touche que 16% des premiers alors qu'elle est rencontrée parmi 40% des seconds et presque toujours dans un contexte de polytoxicomanie.

Il faut ajouter par ailleurs que les traitements de substitution aux opiacés sont inadéquats vis-à-vis de nouvelles questions comme l'usage nocif de nouvelles drogues psychostimulantes.

32 Il y a donc nécessité de préserver une diversité des modes de traitement et une qualité optimale des cadres thérapeutiques intégrant la prescription de buprénorphine.

« *l'expérience française du Subutex° a révélé un réel besoin, y compris à travers les excès et les dérapages qu'elle a produits. Il s'agit aujourd'hui d'en faire un bilan pour pouvoir non pas faire marche arrière, mais au contraire travailler à une offre de soins plus large et plus efficace* », écrit par exemple Béatrice Stambul. Ce qui amène cet auteur à appeler de ses vœux une augmentation et une diversification des modes de substitution « *qui passent par un accès facilité à la méthadone, mais aussi la prescription d'autres molécules, et une réflexion sur les substitutions injectables* » (Stambul, 1999).

D'autres rappellent le risque que la substitution de masse ne soit qu'une arme de paix sociale : « *Il est plus aisé de médiatiser une camisole chimique pour ceux qui dérangent la société que d'agir en amont en luttant avant tout contre le fléau majeur qu'est l'exclusion précédant les toxicomanies* » écrit par exemple Jacques Afchain, médecin généraliste impliqué depuis longtemps dans le travail en réseau et la prise en charge des toxicomanes (Afchain, 1997).

Les sociologues apportent un autre regard, plus global, qui montre que les traitements de substitution et singulièrement le Subutex°, dans le cadre plus large du développement des prescriptions de psychotropes, participent à un processus général d'érosion des limites et des interdits. « *Prescriptions mal assurées et demande de mieux-être psychologique ont fait basculer la perception de ces médicaments dans un conflit entre soin, confort et dépendance* » peut-on lire par exemple en résumé de l'ouvrage collectif intitulé « *Drogues et médicaments psychotropes, le trouble des frontières* » (Ehrenberg & al., 1998).

Conclusions

Comme on peut le lire dans le rapport de l'INSERM (Lert & al., 1998), la situation française en matière de traitements de substitution est particulièrement originale et possède trois caractéristiques :

- une ouverture brutale de l'offre de substitution au milieu des années quatre-vingt-dix,
- une modalité dominante attribuée à la buprénorphine haut dosage plutôt qu'à la méthadone,
- un rôle majeur soudainement attribué aux médecins généralistes et pharmaciens.

« *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* » concluait ce rapport de 1998. Depuis, le problème est resté pratiquement en l'état.

Malgré l'absence d'une évaluation approfondie et rigoureuse, la plupart des auteurs font un bilan certes mitigé mais positif des premières années de l'expérience française avec la BHD. À l'exemple des conclusions de la revue *Prescrire* qui, en 1999, concluait ainsi un article de sa rubrique « avec plus de recul » portant sur la BHD et intitulé « un intérêt confirmé » : « *La pratique du traitement de substitution par buprénorphine à doses élevées (Subutex°), dans le cadre réglementaire français, est en faveur de l'efficacité de ce traitement en pratique quotidienne quand la prise en charge des patients est effectuée au sein de réseaux de soins bien coordonnés. Le rapport bénéfices/risques du traitement semble pouvoir être encore amélioré par une meilleure coopération médecin-pharmacien et de meilleures conditions de dispensation* ».

Reste à savoir comment développer ces « réseaux de soins bien coordonnés » et comment parvenir à l'application réelle des recommandations pratiques pour améliorer les coopérations et les conditions de dispensation. Car, même si de nouvelles présentations de la BHD voire d'autres molécules arrivent prochainement qui seront a priori moins l'objet de mésusages que le Subutex°, leur efficacité reposera tout autant sur des critères d'implication des différents partenaires (en premier lieu du patient) et de prise en charge globale. Globale, c'est-à-dire ouverte sur les différentes dimensions où s'enracinent les souffrances humaines et singulièrement les souffrances de ceux qui sont englués dans une conduite addictive.

- AFCHAIN J., « Les limites du traitement substitutif de la toxicomanie », in : *Le médecin et le toxicomane : qu'a changé le Subutex? Un bilan contrasté - Réflexions autour d'une pratique de réseau*, Reims, G&T 51, 1997
- AMASS L. & al., « A preliminary investigation of outcome following gradual or rapid detoxification », *J. Addict. Dis.*, 1994, 13 ; 33-45.
- AMASS L. & al., « Preferences for clinic privileges, retail items and social activities in an outpatient buprenorphine treatment program », *Journal of Substance Abuse Treatment*, 1996, 13, (1), 43-49
- AMASS L. & al., « Efficacy of daily and alternate-daily dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet », *Drug and Alcohol Dependence*, 2000, 58 (1-2) ; 143-152.
- AURIACOMBE M. & al., « Buprenorphine and laudanum for opiate maintenance », *Annual meeting of the American Psychiatric Association*, Washington DC, 1992
- BALL J.C., ROSS A., « The effectiveness of methadone maintenance treatment, patients, programs, services and outcome », (1st ed.). New-York ; *Spinger-Verlag*, 1991
- BEAUVÉRIE & al., « La buprénorphine dans le traitement de substitution de la pharmacodépendance majeure aux opiacés », *Les nouvelles Pharmaceutiques*, 1996, 351 : 247-251.
- BEAUVÉRIE P., TOUZEAU D., BOUCHEZ J., « La buprénorphine haut dosage (Subutex) dans la prise en charge des toxicomanes », *Perspect Psy*, 1996, 35, (2), 156-158.
- BLOCH-LAINÉ J.F., « Toxicomanie : la nouvelle donne », *L'information psychiatrique*, 1999, 15 (1) ; 56-59.
- BONIN B. & al., « Traitement substitutif par buprénorphine et travail en réseau », *Ann Psychiatr* 1999, 14, n°2 ; 121-126.
- BOUCHEZ J., BEAUVÉRIE P., TOUZEAU D., « Substitution with Buprenorphine in Methadone and Morphine Sulfate-Dependent Patients », *Eur Addict Res.*, 1998, 4 (suppl 1) : 8-12.
- BRAHMY B., « Les traitements de substitution en milieu carcéral », *L'information psychiatrique*, 1999, 75, 1 ; 60-62.
- BRUNELLE E., « Étude de suivi d'une série de 69 patients consommateurs de substances psychoactives sous thérapeutique de substitution (buprénorphine) », *Thèse pour l'obtention du Doctorat en médecine*, Lille, 1996.
- BRY D., « Caractéristiques des patients suivis par les médecins généralistes d'un réseau ville-hôpital-toxicomanie depuis plus de 6 mois en traitement de substitution », *La revue du praticien*, 1998, 12, n°442 ; 39-42.
- CARPENTIER J., « Accueillir et prendre soin d'un usager de drogues en médecine de ville », *Paris, MILDT, DRASS Ile de France*, 2000, 22 p.
- CARPENTIER J., « La toxicomanie à l'héroïne en médecine de ville », *Paris, Ed. Marketing*, 1994, 112 p.
- CARPENTIER J., (1995)
- CHARPENTIER A. & al., « À propos du Subutex^o », *J Pharm Clin.*, 1999, 18, (1), 19-21.
- CHEVALLIER E. & al., « Substitution au Subutex et médecine de ville dans le grand Toulouse - enquête auprès de 33 médecins du réseau Passages », *ORSMIP et Réseau Passages*, Toulouse, 1998.
- CHOLLEY D., WEILL G., « Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage », *Le concours médical*, 1999, 121, (20) ; 1552-1555.
- CHOLLEY D., WEILL G., LOSSON J., « Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage (SUBUTEX) - Suivi de la prescription à Colmar (Haut-Rhin) », *Revue Médicale de l'Assurance Médicale*, 1997, 3 ; 63-70.
- CLÉMENT R., FIX-DURAND M.H., RODAT O., « Subutex-benzodiazépines, attention danger mortel ! », *Le Concours Médical*, 1999, 121 (12), 915-917.
- COPPEL A., « Les intervenants en toxicomanie, le Sida et la réduction des risques en France », *Communications*, 1996, (62)
- COULOUVRAT H., MOISAN P., PRAT P., « La buprénorphine haut dosage dans un cadre psychiatrique et psychothérapique, à propos de 65 cas », *Ann Psychiatr.*, 1999, 14, n°2, 127-130.

- 34 DAULOUÈDE J.P., TIGNOL J., « l'expérience de l'utilisation de la buprénorphine à Bayonne », *Actes du Colloque Toxicomanies-Hépatites-Sida, Saint-Tropez, 1994*, 173-198.
- DECOCQ G. & al., « complications locales après injection intraveineuse de comprimés dissous de buprénorphine », *Presse Med*, 1997, 26, (30), 1433.
- DE DUCLA M. & al., « Suivi de patients pharmacodépendants aux opiacés traités par buprénorphine haut dosage à partir de réseaux de soins », *Ann Med Interne*, 2000, 151 (suppl A) ; A27-A32.
- DELILE J.M., FERRIERE J.P., « Enquête d'évaluation des besoins psychosociaux des patients sous traitement de substitution », *Interventions*, 1999, 69, 30-36
- DERVAUX A., LAQUEILLE X., « Traitements de substitution : les règles de prescription », *La revue du praticien*, 1999, Tome 13, (473), 1589-1592.
- DIAMANT K. & al., « Outpatient opiate detoxification treatment with buprenorphine », *Eur Addict Res.*, 1998, 4 (suppl 1) ; 198-202.
- EDER H. & al., « Comparison of Buprenorphine and Methadone Maintenance in Opiate Addicts », *Eur Addict Res.*, 1998, 4 (suppl 1) : 3-7.
- EHRENBERG A. & al., « Drogues et médicaments psychotropes, le trouble des frontières », *Ed. Esprit*, 1998.
- EISSENBERG T. & al., « Controlled opioid withdrawal evaluation during 72h dose omission in buprenorphine-maintained patients », *Drug and Alcohol Dependence*, 1997, 45, (1/2), 81-91
- FISCHER G. & al., « Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine », *Addiction*, 2000, 95, (2) : 239-244.
- FONTAA & al., « Le médecin et le toxicomane », *Collection Réflexes, Éditions Heures de France*, 1996.
- FONTAN G., « Substitution par le Subutex^o en médecine de ville - étude sur 53 cas », *non publié, Association Passages, Toulouse, 1997.*
- FUDALA P.J. & al., « Use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. II Physiologic and behavioral effects of daily and alternate day administration and abrupt withdrawal », *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1990, 47 (4) ; 525-534.
- FUDALA P.J. & al., « Effects of buprenorphine and naloxone in morphine-stabilized opioid addicts », *Drug and Alcohol Dependence*, 1998, 50 ; 1-8.
- GACHET L., « La consommation des médicaments de substitution aux opiacés et le détournement des médicaments, enquête comparative (mars 1996 versus décembre 1996) auprès des pharmaciens d'officine de l'agglomération grenobloise », *Thèse pour l'obtention du Doctorat en Pharmacie, Grenoble, 1997.*
- GAGNON A. et al., « Substitution des opiacés : place et rôle des réseaux. Analyse d'une enquête auprès des médecins généralistes », *Rev. Prat. Médecins Généralistes*, 2000, 509, 1627-1635
- GASQUET I. & al., « Facteurs prédictifs de réponse au traitement substitutif par buprénorphine haut dosage - Étude naturaliste en médecine générale », *L'Encéphale*, 1999, XXV, n°6 ; 645-651.
- G. & T. 51, « Le médecin et le toxicomane : qu'a changé le Subutex ? Un bilan contrasté - Réflexions autour d'une pratique de réseau », *Reims, G&T 51, 1997.*
- GIBIER L., « Quelle place pour le Subutex ? », *Dans-Cités*, 1996, (7), 30-31.
- GOURARIER & al., « Syndrome de manque chez deux toxicomanes après injection intra-veineuse de buprénorphine ? », *Presse Méd.*, 1996, 25, 1239-1240.
- GRABOT D. & al., « Évaluation de suivi à 40 mois, par l'ASI, d'une population d'héroïnomanes français mise sous traitement de substitution en médecine de ville de 1989 à 1991 », *Psychotropes*, 1998, 4, (4), 23-31.
- HAUTEFEUILLE M., « Le Temgésic : nouveau produit, vieille illusion », *Interventions*, 1991, (30-31), 27-29.
- HERVÉ F., QUENUM S., « Buprénorphine (Subutex^o) et syndrome de sevrage néonatal », *Arch pédiatr*, 1998, 5 : 206-207.
- JANIRI L. & al., « Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine », *Drug Alcohol Dependence*, 1994, 36 ; 139-145.
- JASINSKI D.R. & al., « Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine », *Archives of General Psychiatry*, 1978, 35 ; 501-516.

- 35 JONHSON R.E. & al., « A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence », *J Am Med Assoc*, 1992, 267 : 2750-2755.
- KOSTEN T.R. & al., « Buprenorphine detoxification from opioid dependence : a pilot study », *Life Sciences*, 1998, 42, (6), 635-641.
- KOSTEN T.R. & al., « Buprenorphine vs methadone maintenance for opioid dependence », *J Nerv Ment Dis.*, 1993, 181 : 358-364.
- KUHLMAN J.J. & al., « Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine », *Addiction*, 1998, 93 (4), 549-559.
- LACOSTE M., « Enquête nationale ANIT, Centres spécialisés de soins avec hébergements et substitution : résultats », *Interventions*, 1999, 68 ; 38-45.
- LANGE R. W. & al., « Safety and side-effects of buprenorphine in clinical management of heroin addiction », *Drug and Alcohol Dependence*, 1990, 26 ; 19-28.
- LAW F. D. & al., «The faisability of abrupt methadone-buprenorphine transfer in British opiate addicts in an outpatient setting», *Addiction Biology*, 1997, 2, 191-200
- LE FERRAND P., « Le toxicomane, la buprénorphine haut dosage et le médecin », *Le Courrier des addictions*, 1999, 1, (5), 214-217.
- LELLAN MC A. T. & al., « The effects of psychosocial services in substance abuse treatment », *JAMA*, 1993, 269 : 1953-1959.
- LERT F., « Les traitements de substitution par la buprénorphine haut dosage (BHD) des sujets usagers d'héroïne en France (1) », *Le Courrier des addictions*, 1999, 1, (2)
- LERT F. & al., "Evaluer la mise à disposition du Subutex^o pour la prise en charge des usagers de drogues. Synthèse rapide de la littérature et des données disponibles et propositions pour un programme de recherche », *Rapport réalisé sous l'égide de l'INSERM*, 1998.
- LEVIN F.R. & al, « A protocol to switch high-dose methadone-maintained subjects to buprenorphine », *American Journal on Addiction*, 1997.
- LILLIN B., « Les appels concernant la substitution à Drogues Info Service », *Interventions*, 1996, 57, 28-32
- LING W. & al., « A Controlled Trial Comparing Buprenorphine and Methadone Maintenance in Opioid Dependence », *Arch Gen Psychiatry*, 1996, 53 : 401-407.
- MELLO & al., *Science*, 207, Fév. 1980.
- MELLO N.K. & al., « Buprenorphine Effects on Human Heroin Self-Administration : An Operant Analysis », *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapies*, 1982, 233, (1), 30-39.
- MENDELSON J. & al., « Buprenorphine and naloxone interactions in methadone maintenance patients », *Biological Psychiatry*, 1997, 41 ; 1095-1101.
- MILLET P. & al., « Étude des prescriptions de stupéfiants et spécialités à base de buprénorphine en région Provence-Alpes-Côte d'Azur », *Thérapie*, 1998, 53 ; 107-112.
- MOREL A., « Histoire et changements des intervenants en toxicomanies en France face aux pharmacothérapies », *Lyon méditerranée médical, Médecine du Sud-Est*, 1998, 34, (1), 21-24
- MOREL A., CASALIS R., HERVÉ F. & al., « Traitements de substitution par la buprénorphine : évaluations, risques et résultats (revue bibliographique) », *Interventions*, 1998, 67, 3-19
- MOREL P., « Subutex^o : une bonne dérive qui doit être mieux cadrée », *Les Nouvelles Pharmaceutiques*, 1996, 123 ; 12-13.
- OFDT, « Usages de drogues et dispositifs publics - indicateurs et tendances », *Tendances*, n°2 septembre 1999.
- OFDT, EVAL, « Évolution de la prise en charge des toxicomanes : enquête auprès des médecins généralistes en 1998 et comparaison 92-95-98 », *Paris, EVAL*, 1998, 50 p.
- OFDT, "Tendances récentes, Rapport TREND, mars 2000 », *Paris, OFDT*, 2000, 99 p.
- PEGGY A. & al., « Buprenorphine as a Pharmacotherapy for Opiate Addiction, What Dose Provides a Therapeutic Response ? », *The American Journal on Addictions*, 1996, 5 : 220-230.
- PEREZ DE LOS COBOS J. & al., « A controled trial of daily versus thrice-weekly buprenorphine administration for the treatment of opioid dependence », *Drug and Alcohol Dependence*, 2000, 59 ; 223-233.

- 36 PINOIT J.M., « Les traitements de substitution dans les toxicomanies aux opiacés », *Paris*, Ed. Masson, 1997.
- REISINGER M., « Buprenorphine as a new treatment for heroin dependence », *Drug Alcohol Dependence*, 1985, 16, 257-262.
- REISINGER M., « Use of buprenorphine during pregnancy », *Res Clin Forum*, 1997, 19 (2) ; 43-45.
- REISINGER M., « Quinze ans de traitement à la buprénorphine », *THS La Revue*, 1999.
- RESNICK & al., « Buprenorphine : An Alternative to Methadone for Heroin Dependence Treatment », *Pharmacology Bulletin*, 1992, 28, (1) ; 109-113.
- REYNAUD M. & al., « Utilisation détournée d'une association buprénorphine-benzodiazépine : six décès », *Presse Méd.*, 1997, 28 : 1237-1238.
- ROTILY M. & al., « Pratiques à risque de transmission du VIH en milieu carcéral et facteurs associés à la réincarcération des usagers de drogue par voie intraveineuse », *Presse Méd*, 2000, 29 ; 1549-1556.
- SABOUL R., « Produits de substitution de l'héroïne et grossesse », *Thèse Doctorat d'Etat de Pharmacie, Univ. Montpellier I*, 1996, 121 p.
- SAN L. & al., « Assessment and management of opioid withdrawal symptoms in buprenorphine-dependent subjects », *British Journal of the Addictions*, 1992, 87, 55-62
- SCHOTTENFELD R. S. & al., « Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse », *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54, 713-720.
- SCHUH K. J., JOHANSON C. E., « Pharmacokinetic comparison of the buprenorphine sublingual liquid and tablet », *Drug and Alcohol Dependence*, 1999, 56 (1) ; 55-60.
- SEYER D. & al., « Traitement de substitution par buprénorphine haut-dosage : les recommandations sont-elles suivies ? », *Thérapie*, 1998, 53 ; 349-354.
- SINGH R.A. & al., « Cases of Buprenorphine Abuse », *Ind. Acta Psychiat. Sand.*, 1992, 86, 46-48.
- STAMBUL B., « La prescription de Subutex^o : nouvelles opportunités, nouveaux risques », *L'information psychiatrique*, 1999, 1, 63-65.
- STRAIN E.C. & al., « Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependence : self-reports, urinalysis, and Addiction Severity Index », *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1996, 16, (1), 58-67
- STRAIN E.C. & al., « Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence », *Am J Psychiatry*, 1994, 151: 1025-1030.
- THIRION X. & al., « Dépendances aux psychotropes et traitements de substitution : tendances récentes - À propos de l'enquête OPPIDUM des Centres d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP) d'octobre 1997 », *Thérapie*, 1999, 54 ; 243-249.
- THIRION X. & al., « Traitements de substitution de la dépendances aux opiacés dans les centres de soins : le programme OPPIDUM des Centres d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances », *Ann Med Interne*, 2000, 151, suppl A ; A10-A17.
- TIGNOL J. & al., « Utilisation de la méthadone et de la buprénorphine pour le traitement des toxicomanes aux opiacés en médecine de ville », *Perspect Psy.*, 1998, 37 (5), 370-378.
- TORTAY I. & al., « Enquête sur les traitements de substitution en milieu pénitentiaire - Mars 1998 », *DGS-DH, rapport non publié*.
- TOUZEAU D., LAURANS J., « Intérêt des traitements en prison », in : *Les traitements de substitution pour les usagers de drogues*, TOUZEAU et JACQUOT, Arnette ; 1997, 217-218.
- TRACQUI & al., « Overdoses mortelles par opiacés et opioïdes expertisées à l'Institut de médecine légale de Strasbourg : A propos de 302 observations (1991-1997) », *Journal de Médecine Légale Droit Médical*, 1999, 42, (1), 3-10.
- TRACQUI & al., « Danger d'une association détournée benzodiazépines-buprénorphine », *Synapse*, 1997, 41-46.
- TRACQUI & al., « Intoxications aigües par traitement substitutif à base de buprénorphine haut dosage, 29 observations cliniques, 20 cas mortels », *Presse Méd.*, 1998, 27, 557-561.
- UEHLINGER C. & al., « Comparison of Buprenorphine and Methadone in the Treatment of Opioid Dependence », *Eur Addict Res*, 1998, 4 (suppl 1) ; 13-18.

- 37 UMBRICH A. & al., « Naltrexone shortened opioid detoxification with buprenorphine », *Drug and Alcohol Dependence*, 1999, 56 ; 181-190.
- VAILLE C., « À propos de la buprénorphine », *Les nouvelles Pharmaceutiques*, 1996, 350 : 107-110.
- VERBOUD M., « Choisir le bon produit de substitution », *Le Journal du Sida*, 1997, (95-96), 16-22.
- VERBOUD M., « Drogues : le marché noir des produits de substitution », *Politique Santé*, 1998, (3), 14-16.
- VIGNAU J., « Preliminary Assessment of a 10-Day Rapid Detoxification Programme Using High Dosage Buprenorphine », *Eur Addict Res.*, 1998, 4 (suppl 1) ; 29-31.
- VIGNAU J., BRUNELLE E., « Differences between General Practitioner-and Addiction Centre-Prescribed Buprenorphine Substitution Therapie in France », *Eur Addict Res.*, 1998, 4 (suppl 1), 24-28.
- VILLEGER P., LOMBERTIE E.R., LÉGER J.M., « Intérêts et limites des traitements de substitution », *Ann Psychiatr.*, 1998, 13, n°4 ; 262-267.
- WALSH S.L. & al., « Clinical pharmacology of buprenorphine : Ceiling effects at high doses », *Clinical Pharmacology Therapeutics*, 1994, 55, (5), 569-580.
- WEBER J.C., KOPFERSCHMITT J., « Les traitements de substitution chez le toxicomane », *Presse médicale*, 1998, 27, (39), 2088-2099
- ***, « Buprénorphine en traitement de substitution : Subutex^o », *Prescrire (La Revue)*, 1996, 16, (160), 186-191
- ***, « Buprénorphine et substitution : un intérêt confirmé », *Prescrire (La Revue)*, 1999, 19, (192), 102-106
- ***, « Buprénorphine : mode de dispensation », *Les Nouvelles pharmaceutiques*, 1996,(106), 6-7.