

ÁREA CLÍNICA

Experiencia con buprenorfina en Francia

Buprenorphine: experience in France

AURIACOMBE, M., DAULOUÈDE, J.-P. y TIGNOL, J.

Faculté de Médecine Victor Pachon. Université Victor Segalen Bordeaux 2. Bordeaux. France.

RESUMEN: *Objetivo:* En 1995 la Agencia del Medicamento Francesa aprobó buprenorfina (disponible en comprimidos sublinguales de 0,4, 2 y 8 mg) para el tratamiento de la dependencia a opiáceos, y la comercialización del producto comenzó en febrero de 1996. Rápidamente aumentó el uso de buprenorfina, prescrito principalmente por médicos generales. A finales de los noventa se estimó que los médicos generales estaban tratando aproximadamente a 65.000 pacientes al año con buprenorfina y a otros 4.000 pacientes con metadona. En marzo de 2001 se calculó que 74.300 pacientes eran tratados con buprenorfina (tomando una dosis sublingual de 8 mg/día), y otros 9.600 pacientes lo eran con metadona (tomando una dosis oral de 65 mg/día). Cualquier médico puede empezar prescribiendo buprenorfina y cualquier farmacia puede dispensar la medicación. No hay requerimientos de ninguna clase de entrenamiento especializado. La duración máxima de buprenorfina prescrita es de 28 días y el número máximo de dosis para llevar a casa es de siete días, aunque el médico puede hacer caso omiso a esta regla y especificar que sean suministrados más de siete días al paciente. Es posible para las farmacias suministrar diariamente, supervisando la dosis con buprenorfina, si está especificado por el médico. Los estudios han demostrado que esto aumenta el cumplimiento del paciente y reduce la desviación del fármaco.

Material y métodos: Se analiza la experiencia clínica del uso de buprenorfina en Francia.

Resultados: Los resultados obtenidos de la base de datos de los seguros médicos franceses nos dan información útil sobre los pacientes tratados con buprenorfina. En todos estos estudios, el 80% o más de los pacientes sólo visita a un médico de manera regular y va a por la medicación a una farmacia. Del 10 al 20% visita a varios médicos y/o obtiene la medicación en varias farmacias. Menos del 10% visita a muchos médicos, y posiblemente representan un grupo problemático. En comparación, esto es inferior a la proporción de pacientes problemáticos comunicados en centros de abuso de substancias en Francia, incluyendo los pacientes tratados con metadona. La generalización de estos datos significaría que 20.000 médicos generales (de unos 100.000) están actualmente prescribiendo buprenorfina a 70.000 pacientes (de unos 150.000 a 200.000 con problemas de heroína).

Conclusiones: La existencia del abuso y mal uso de buprenorfina está documentada en informes de individuos que utilizan buprenorfina por vía intravenosa. Los usuarios de buprenorfina intravenosa pueden ser bien pacientes en tratamiento que desvían su tratamiento, o individuos que no están en tratamiento y ocasionalmente se inyectan buprenorfina pero prefieren heroína o cocaína. Entre los que no están en tratamiento y usan la vía intravenosa, la mayoría prefiere usar heroína o cocaína cuando es posible. Entre los pacientes en tratamiento hasta el 20% usa la vía intravenosa en algún u otro momento. Esto se ha constatado tanto para pacientes en tratamiento con buprenorfina o metadona. No obstante, los pacientes de buprenorfina tienen más probabilidades de inyectarse su

Correspondencia:

MARC AURIACOMBE
Centre Carreire du CHCP
121, rue de la Béchade
33076 Bordeaux Cedex. France
E-mail: marc.auriacombe@labopsy.u-bordeaux2.fr

propio tratamiento de buprenorfina que los pacientes de metadona, que son más proclives a inyectarse heroína o cocaína. Desde 1995 a 1999 el número de muertes por sobredosis disminuyó en un 79% mientras el número total de individuos bien en tratamiento con buprenorfina o metadona aumentó más del 95% (de menos de 2.000 a 60.000 al año). Varios autores han comunicado muertes en las cuales fue sugerida la buprenorfina como factor contributivo o causal.

Desde 1996 a 2000 han sido comunicadas un total de 137 de dichas muertes. En todos los casos, excepto en uno, fueron identificadas benzodiacepinas y/u otros depresores respiratorios del sistema nervioso central además de buprenorfina.

PALABRAS CLAVE: Buprenorfina. Experiencia clínica. Francia. Médicos generales.

ABSTRACT: *Objectives:* In 1995 the French Drug Agency approved buprenorphine (available in sublingual tablets of 0.4, 2, and 8 mg), for opioid dependence treatment and marketing of the product began in February 1996. The use of buprenorphine quickly increased and is mostly prescribed by General Practitioners. By the late 1990s, it was estimated that General Practitioners were treating approximately 65,000 patients per year with buprenorphine and another 4,000 patients with methadone. By March 2001, it was estimated that 74,300 patients were being treated with buprenorphine (taking a sublingual dose of 8 mg/day), and another 9,600 patients were being treated with methadone (taking an oral dose of 65 mg/day). Any physician can begin prescribing buprenorphine and any pharmacy can provide the medication. There is no requirement of any form of specialized training. The maximum duration of prescribed buprenorphine is 28 days, and the maximum number of doses that can be obtained is seven days, although the physician can override this rule and specify that more than 7 days be provided to a patient. It is possible for pharmacies to provide daily, supervised dosing with buprenorphine, if specified by the physician. Studies have shown this to increase patient compliance and reduce diversion.

Material and methods: Clinical data on buprenorphine use in France are analyzed.

Results: Evaluations derived from the French medical insurance database provides useful information about buprenorphine treated patients. In all these studies 80% or more of the patients only

see one prescriber on a regular basis and go for dispensing in one pharmacy. Ten to 20% will see several prescribers and/or have dispensing in several pharmacies. Less than 10% see many prescribers and likely represent a problematic group. For comparison, this is lower than the proportion of problematic patients reported in substance abuse centers in France, including methadone treated patients. Generalization of these data would mean that 20,000 General Practitioners (out of 100,000) are currently prescribing buprenorphine to 70,000 patients (out of 150,000 to 200,000 problem heroin users).

Conclusions: The existence of buprenorphine abuse and misuse is documented by the reports of individuals using buprenorphine intravenously. Intravenous buprenorphine users can be either in-treatment patients that divert their treatment, or out-of-treatment individuals, that occasionally inject buprenorphine but prefer heroin or cocaine. Among those that are out-of-treatment and use the intravenous route, most prefer using heroin or cocaine when available. Among in-treatment patients, up-to 20% use the intravenous route at one point or another. This has been found for both buprenorphine and methadone in-treatment patients. From 1995 to 1999, the number of overdose deaths declined by 79% while the overall number of individuals in either buprenorphine or methadone treatment increased more than 95% (from less than 2,000 per year to over 60,000 per year). Several authors have reported deaths in which buprenorphine was suggested as a contributing or causal factor.

From 1996 to 2000, a total of 137 such deaths have been reported. Benzodiazepines and/or other central nervous system respiratory depressants were identified in addition to buprenorphine in all but one case.

KEY WORDS: Buprenorphine, France, Clinical experience; General Practitioners.

Introducción y antecedentes

La drogodependencia es un problema importante de salud pública para el cual se garantiza el continuo desarrollo de nuevos tratamientos. La personas con dependencia a opiáceos, especialmente a la heroína, han sido tratadas satisfactoriamente con metadona

oral que es aceptada como un componente principal del tratamiento en la mayoría de los países de Europa²⁹ y del mundo. Aunque con muchas controversias, ha sido ampliamente evaluado esta área de tratamiento de abuso de sustancias. Es probable, en el área de evaluación del tratamiento, que sea uno de los tratamientos más documentados dentro de la medicina en general⁴⁶. La dosis de metadona combinada con ayuda psicosocial no sólo reduce el consumo de heroína sino que también reduce el ratio de seroconversión a hepatitis y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los crímenes y la mortalidad relacionados con drogas^{3,9,34,36,65}. Un problema importante para muchos países actualmente es hacer este tratamiento accesible a todos los que lo necesiten. Sin embargo, el acceso al tratamiento con metadona en muchos países está restringido debido a normas legales. Exceptuando unas pocas ciudades, en Europa la metadona está siempre disponible en centros de tratamiento, los cuales están limitados en número y a menudo altamente estigmatizados. Esto es un obstáculo potencial para el acceso a tratamiento. En efecto, en la mayoría de los países europeos el promedio de los individuos en tratamiento con metadona representa del 20 al 30% de la población a quien va dirigido (es decir, número estimado de usuarios de heroína problemáticos)^{26,29}. La causa razonable comunicada frecuentemente para las regulaciones restrictivas de metadona es el riesgo fatal de sobredosis debido a su actividad como agonista puro del receptor mu. Aunque la mayoría de los estudios o comités nacionales sobre este hecho informan que el resultado general de la disponibilidad del tratamiento con metadona es una reducción de la mortalidad total de los individuos que usan heroína^{18,19,44}, este hecho permanece como una preocupación pública en muchos países. En la búsqueda de nuevas opciones de tratamiento para la adicción a la heroína, un objetivo ha sido buscar una medicación con un mejorado índice de seguridad que pueda permitir normas más relajadas y un mayor acceso al tratamiento. Una medicación prometedora es buprenorfina²⁰. Al igual que la metadona, la buprenorfina se usa para estabilizar adictos a heroína con una medicación de largo efecto que reduce o previene el deseo de consumir droga. Sin embargo, la buprenorfina se diferencia de la metadona en que es un agonista parcial del receptor mu⁴⁵, siendo improbable la sobredosis con resultado fatal.

Reisinger, de Bélgica, fue el primero en comunicar el uso de buprenorfina para tratar a individuos con dependencia a la heroína⁵¹. A finales de los ochenta fue lanzado en Francia el tratamiento de buprenorfina

como uso en la investigación para dependencia a opiáceos. En 1986 regiones seleccionadas empezaron a usar buprenorfina para la dependencia a opiáceos en una base limitada y la experiencia francesa del tratamiento con buprenorfina fue comunicado por primera vez en 1992¹³. En Francia, desde su aprobación como una medicación registrada en 1995, puede ser prescrita por cualquier doctor colegiado como cualquier otra medicación⁴.

No es necesario ningún requisito particular, ya sea educacional o regulatorio, para poder iniciar una nueva prescripción con buprenorfina. De hecho, la información disponible muestra que una gran mayoría de los prescriptores de buprenorfina en Francia son médicos generales, sin ningún certificado de especialidad en adicciones ni psiquiatría^{17,21,54,58,63,64}.

De esta forma, la actual forma francesa de usar buprenorfina —mínimas normas y profesionales de la salud no entrenados en el abuso de sustancias— tiene ventajas potenciales e inconvenientes. Por un lado, hace más fácil el acceso al tratamiento, esto puede aumentar el número de individuos en tratamiento. Por otro lado, esta falta de normas potencia el posible mal uso y desviación de buprenorfina y, por tanto, limita el beneficio general.

Dentro de este capítulo nos centraremos en estos hechos.

Datos clínicos del uso de buprenorfina en Francia

Antecedentes, regulaciones y organización de servicios de centros de salud

Hasta el aumento del uso de metadona y buprenorfina a mediados de los años noventa, la principal forma de tratamiento en Francia para la dependencia de opiáceos era servicios no farmacológicos que se proporcionaban en clínicas especiales, que actuaban como exclusivos dispensadores para usuarios de substancias ilegales, de las cuales los médicos generales fueron activamente disuadidos de participar⁴⁸. A finales de los ochenta y principios de los noventa la población francesa era aproximadamente de 59 millones de habitantes, estimándose de 150.000-300.000 usuarios con problemas de heroína (es decir, entre 2,5-5,1 personas por cada 1.000). Se estimó que el 30% era positivo al virus de la inmunodeficiencia (VIH) y las muertes anuales por sobredosis que estaban aumentando de forma continua desde finales de los setenta aumentaron por encima del 10%

al año desde mediados de los ochenta.

En 1995 la Agencia del Medicamento Francesa aprobó buprenorfina (disponible en comprimidos sublinguales de 0,4, 2 y 8 mg) para el tratamiento de la dependencia a opiáceos y la comercialización del producto comenzó en febrero de 1996⁴⁹. En este momento la población francesa había aumentado aproximadamente a 60 millones de habitantes y los cálculos de la extensión del problema de usuarios de heroína fueron más precisos —a mediados de los noventa se determinó que había aproximadamente 150.000-200.000 usuarios de opiáceos problemáticos (es decir, entre 2,5 y 3,3 personas de cada 1.000)—. De estas personas, se estimó que el 10% eran positivos al VIH y el 75% eran positivos al virus de la hepatitis C (VHC). El número de pacientes en tratamiento en clínicas especializadas de abuso de sustancias había aumentado de 40.000 a 50.000 y el número de pacientes en clínicas de tratamiento con metadona había aumentado significativamente hasta 6.000 al año. El uso de buprenorfina aumentó rápidamente, principalmente prescrito por médicos generales, los cuales fueron estimulados para tratar individuos con dependencia a opiáceos en el entorno de consulta⁵⁸. A finales de los años noventa se estimó que los médicos generales estaban tratando aproximadamente 65.000 pacientes al año con buprenorfina y otros 4.000 pacientes con metadona.

En marzo del 2001 se estimó que 74.300 pacientes estaban siendo tratados con buprenorfina (tomando una dosis sublingual de 8 mg/día) y otros 9.600 estaban siendo tratados con metadona (tomando una dosis oral de 65 mg/día).

La regulación francesa del tratamiento con buprenorfina puede contribuir al uso extensivo de esta medicación^{4,17,58,63}. Cualquier médico puede comenzar a prescribir buprenorfina y cualquier farmacia puede dispensar la medicación. No hay requisitos de ninguna clase sobre el entrenamiento especializado que tenga que darse para que el médico pueda comenzar a prescribir buprenorfina. La máxima duración de buprenorfina prescrita es de 28 días y el número máximo de dosis llevadas a casa es de 7 días, aunque el médico puede hacer caso omiso a esta regla y especificar que sean suministrados al paciente más de siete días. Es posible para las farmacias suministrar diariamente, supervisando la dosis con buprenorfina, si así lo especifica el médico.

La disponibilidad del tratamiento con metadona es muy diferente^{2,11}. Sólo los médicos que trabajan en clínicas para el abuso de sustancias aprobadas por el Estado u hospitales pueden comenzar a tratar a un pa-

ciente con metadona, y ésta es inicialmente dispensada *in situ*. Es obligatorio el análisis de orina. Una vez que el prescriptor inicial determina que el paciente está estabilizado, el manejo clínico del paciente y la prescripción de metadona pueden ser transferidas a cualquier médico. En ese punto, la dispensación puede ser realizada desde cualquier farmacia. El pago y el reembolso es el mismo que para buprenorfina.

Otra explicación para el aumento de pacientes en tratamiento se puede encontrar en la organización del sistema de tratamiento. El sistema de salud francés está organizado sobre la base de pago por servicio con una cobertura médica universal. El sistema de seguridad social actúa como una compañía médica universal que cubre más del 90% de la población, al margen de su situación económica, *status legal* o nacionalidad³¹. Esto facilita el tratamiento de individuos marginados. A un médico general se le pagan 20 euros por consulta, al margen de la duración o frecuencia. Las consultas ordinarias son reembolsadas en un 65%. De todas formas, si el paciente tiene una enfermedad crónica, el reembolso cubre el 100% y el pago puede hacerse directamente desde la seguridad social al médico general. De forma similar, la cobertura de medicamentos aumenta hasta el 100% si el paciente tiene una enfermedad crónica. Como la dependencia a opiáceos está clasificada como una enfermedad crónica en el sistema de salud francés, el pago está totalmente cubierto por la seguridad social. Además, hay un servicio amplio de ayuda psicosocial pagado por las autoridades locales sin cargo para aquellos que lo necesiten. Además, pacientes con dependencia a opiáceos pueden ser tratados en centros especiales de tratamiento de abuso de sustancias patrocinados por fondos gubernamentales. Por eso, en Francia la cobertura médica y su financiación ofrecen mínimas barreras a las personas que necesitan tratamiento para el abuso de sustancias.

Información sobre pacientes tratados con buprenorfina en Francia

Una evaluación realizada a partir de la base de datos médica francesa provee información útil sobre pacientes tratados con buprenorfina. La seguridad social tiene un sistema de seguimiento altamente eficaz de cada servicio de salud de un individuo, que se usa para facilitar documentación para el reembolso a pacientes de sus gastos o pago directo a facultativos cuando el paciente no lo ha efectuado él mismo. Esta fuente de información es interesante para tener una idea de lo que está realmente ocurriendo a pacientes

tratados con buprenorfina.

Como este sistema está enfocado a individuos, da información sobre otras prescripciones y servicios, aun cuando hayan sido prescritas por diferentes facultativos de servicios de salud o farmacias. Varios autores han estudiado esta información que está recogida y centralizada sobre la base. Resulta interesante que ellos aportan hallazgos similares^{21,54,64}. Como ejemplo, un estudio seccional cruzado fue llevado a cabo de enero a junio de 1999 en la región suroeste de Francia²¹, un área con una población total de aproximadamente 3 millones de habitantes. Un total de 2.454 pacientes fueron identificados (2.341 pacientes habían sido tratados con buprenorfina [dosis media, 9 mg/día], 102 con metadona [dosis media, 73 mg/día] y 11 con buprenorfina y metadona durante este período). El 72% de los pacientes eran varones, con una edad media de 32 años, y el 50% tenía otras prescripciones (el 90% de éstas eran benzodiacepinas y el 10% eran antidepresivos). La mayoría de pacientes visitó médicos generales (96%), aunque sólo el 20% de los médicos generales en esta región prescribió buprenorfina. Era bastante inusual para los médicos generales ver grandes cantidades de pacientes tratados con buprenorfina. El 0,8% de los médicos generales tuvieron más de 50 de estos pacientes y el 84% de los médicos generales tuvieron cinco o menos. Entre las farmacias de esta región, el 80% había cumplimentando una prescripción de buprenorfina en algún momento. Hallazgos similares han sido comunicados para otras regiones de Francia^{54,64}. En todos estos estudios, el 80% o más de los pacientes sólo ven a un médico y van a por la medicación a una farmacia. Del 10 al 20% verá a varios médicos y/o va a por la medicación a varias farmacias. De todas formas, la interpretación de estos resultados debe manejarse con cautela ya que no hay forma de diferenciar en estos estudios entre los pacientes que van a otro médico a petición o en cooperación con el prescriptor inicial (debido a la ausencia del prescriptor inicial por vacaciones, traspaso, etc.) y la verdadera «compra médica». Menos del 10% ve a muchos médicos y probablemente representan un grupo problemático. En comparación, esto es menor que la proporción de pacientes problemáticos comunicados en los centros de abuso de sustancias en Francia, incluyendo los pacientes tratados con metadona^{27,28}. La generalización de estos datos significaría que 20.000 médicos generales (de 100.000) están actualmente prescribiendo buprenorfina a 70.000 pacientes (de 150.000 a 200.000 con problemas de heroína).

Eficacia del tratamiento de buprenorfina por médicos generales

Desde 1993, el gobierno francés (INSERM, PHRC) ha estado patrocinando el sistema de investigación de tratamiento buprenorfina/metadona de Bordeaux-Bayonne, un estudio en el entorno naturalista del tratamiento seguro y eficaz de buprenorfina y metadona¹⁰. Al inicio de este proyecto, un estudio de viabilidad inicial examinó los resultados de 12 meses de los pacientes tratados en el entorno de oficina/despacho con buprenorfina⁸. Se recogieron muestras de orina semanalmente para pruebas toxicológicas, y la abstinencia fue definida como ≤ 1 muestra positiva a opiáceos al mes. Los resultados de este estudio viable mostraron que cerca del 100% de los pacientes tuvieron en el punto inicial una muestra de orina positiva a opiáceos y que más del 90% de los pacientes habían tenido abstinencia en el seguimiento de los 12 meses posteriores.

De todas maneras, este informe inicial fue de un grupo pequeño de pacientes dentro de una organización monitorizada. Desde entonces, varios otros estudios han informado de repetidas medidas en el tiempo de tratamiento de los pacientes. Un repetido informe seccional, cruzado⁵⁵⁻⁵⁷ de individuos asistiendo a centros de tratamiento especializados de abuso de drogas ha mostrado que, desde 1995 a 1997, el número de individuos en tratamiento con buprenorfina ha aumentado y el número de individuos que comunican el uso intravenoso y polidrogas ha disminuido. Del mismo modo, en un estudio seccional, cruzado de individuos en tratamiento y una recolección retrospectiva de la valoración inicial del archivo clínico, DeDucla et al^{22,23} han publicado dos estudios mostrando una reducción del uso de heroína y benzodiacepinas en el período de tratamiento; también mostraron que el uso persistente de benzodiacepina entre los individuos tratados con buprenorfina era debido a una menor supervisión en la dispensación y una dosis inferior de buprenorfina. En un estudio prospectivo^{25,30} comparando pacientes en la fase inicial y dos años después, los autores encontraron que el 80% de ellos todavía permanecían en contacto con el sistema de salud (un médico general en la mayoría de los casos), seguían en tratamiento con buprenorfina y habían reducido considerablemente su uso de heroína y polidrogas, incluyendo benzodiacepinas. Particularmente, la adaptación social también había aumentado.

Dentro del sistema francés de tratamiento, una importante variable que puede influir en la eficacia del

tratamiento en la consulta puede ser la frecuencia con la que las dosis supervisadas de buprenorfina son administradas. Examinando esto en un reciente estudio, 202 pacientes fueron asignados casi al alzar a una dosis supervisada diaria durante 6 meses, 3 meses o dos semanas después de las cuales la dosificación fue programada semanalmente⁷. Los resultados de este estudio mostraron que la retención en el tratamiento en un seguimiento a 6 meses fue mayor para esos pacientes en el grupo supervisado diariamente durante 6 meses (80%), menor para esos pacientes en el grupo supervisado diariamente durante 2 semanas (46%), mientras que el grupo de dosis supervisado en estos 3 meses estaba entre estos dos (65% estaban a los 6 meses). Los índices de las muestras de orina positivas a opiáceos fueron inferiores para el grupo supervisado diariamente durante 6 meses (14%) comparado con el supervisado diariamente durante 3 meses (22%) y con el supervisado diariamente durante 2 semanas (18%).

Finalmente, la media de la dosis diaria en la evaluación a los 6 meses fue similar para los tres grupos (7,9, 8,7 y 8,5 mg/diarios para los grupos de 6 meses, 3 meses o 2 semanas, respectivamente). Estos resultados sugieren que la eficacia inicial del tratamiento de buprenorfina en la consulta puede ser mejorado con una mayor supervisión en la dispensación de la medición.

Efectos secundarios y adversos comunicados de buprenorfina

Las reacciones adversas asociadas al uso de buprenorfina han sido extremadamente raras¹⁴. En el año 2001, los Centros de Evaluación de Farmacovigilancia franceses (CRPV) comunicaron que había 18.500 reacciones adversas a fármacos de todas las medicaciones utilizadas en Francia ese año. Excluyendo los informes de reacciones adversas para la dosis baja de la forma analgésica de buprenorfina (es decir, 0,2 mg en comprimidos), hubo 849 informes de efectos adversos relacionados con buprenorfina durante el período 1995-2002 (es decir, una media de aproximadamente 130 episodios al año, o menos del 1% de todos los informes de efectos adversos en 2001). El uso parenteral de buprenorfina ha sido asociado con varias complicaciones somáticas. La primera de éstas son los abcesos, complicación común de cualquier abuso de droga intravenosa. La segunda complicación detectada es la neuritis óptica secundaria a la infección con *Candida albicans*. Ésta es una complicación rara en el abuso de buprenorfina y han

ocurrido casos en ambos tipos de pacientes: positivos y negativos al VIH. Otras enfermedades infecciosas han sido comunicadas como asociadas al abuso de buprenorfina parenteral, como infección por el VIH e infección hepática. Hay informes de isquemia arterial, aunque poco frecuentes, y ésta ha ocurrido cuando los toxicómanos se han inyectado inadvertidamente buprenorfina en una arteria en lugar de en la vena que pretendían. Finalmente, informes de depresión respiratoria no fatal han sido asociados con el uso parenteral de buprenorfina. La hepatitis ha sido señalada como resultado del uso de buprenorfina, aunque esto ocurre muy raramente y es más probable que ocurra si la buprenorfina es usada por la vía parenteral en lugar de por la vía sublingual¹⁶. En Francia se han comunicado 53 casos de hepatitis citolítica asociada con buprenorfina. Esto parece ser una toxicidad dependiente de la dosis que es más probable que ocurra si el paciente tiene hepatitis C y/o es tratado con otras medicaciones metabolizadas por el hígado. Los casos de ingestión accidental por niños han sido raros y el principal efecto detectado ha sido somnolencia. Hasta este momento, no ha habido informes en Francia de muertes de niños que inadvertidamente han tomado buprenorfina.

Hay poca información sobre los efectos secundarios de buprenorfina experimentados por los pacientes día a día. Un estudio preliminar comparó 29 pacientes mantenidos con metadona con 22 pacientes mantenidos con buprenorfina²⁴. Los primeros fueron 70% varones, tenían una edad media de 34 años y habían estado con metadona durante una media de 30 meses, con una dosis media de 126 mg/día. El grupo de buprenorfna consistía en 80 varones con una edad media de 36 años y habían sido tratados una media de 52 meses con una dosis media de 9,5 mg/día de buprenorfina. Los pacientes de metadona comunicaron 23 efectos secundarios diferentes (con una media de 12 efectos secundarios por paciente), comparado a los 19 de los pacientes con buprenorfina (con una media de 11 efectos secundarios por paciente).

Para el grupo de metadona hubo 6 efectos secundarios que ocurrieron en más del 50% de los pacientes (estreñimiento, insomnio, reducción del deseo sexual, aumento de peso, sudoración y problemas dentales).

En contraste, no hubo efectos secundarios que ocurriesen en más del 50% de los pacientes de buprenorfina —tres ocurrieron en más del 40% de los pacientes (boca seca, sudoración y dolor de huesos y articulaciones)—. Los pacientes tratados con buprenorfina

parecen experimentar menores efectos secundarios que los tratados con metadona.

Uso de buprenorfina durante el embarazo y consecuencias para el recién nacido

Una revisión de la documentación, desde 1996 a 2000⁴¹, encontró 102 bebés nacidos vivos de madres en tratamiento con buprenorfina por la adicción a opiáceos. De éstos, 80 nacieron en Francia. En conjunto, estos bebés nacieron en su plazo, eutróficos, con un índice normal de vitalidad (APGAR) y solo el 4% con sufrimiento fetal agudo. Dos casos de hipocalcemia y 2 de hiponatremia ocurrieron por razones inexplicables, pero su evolución fue simple y sin complicaciones posteriores. Ocho recién nacidos fueron amamantados mientras sus madres seguían su tratamiento con buprenorfina. Su crecimiento fue bueno y no exhibieron síntomas de abstinencia cuando cesó el amamantamiento. Tres bebés mostraron un síndrome de abstinencia del recién nacido mientras estaban siendo amamantados. El paso de buprenorfina a la leche materna fue muy pequeño para prevenir o remediar este síndrome de abstinencia del recién nacido.

Dos estudios han comparado los resultados de buprenorfina en recién nacidos con los recién nacidos de otras madres tratadas con metadona. Un estudio comparó 93 mujeres embarazadas tratadas con metadona y 153 mantenidas con buprenorfina³⁹. Los prematuros fueron el 18% para el grupo de metadona y 9% para el de buprenorfina, y los valores Lipsitz fueron H92 y H70, respectivamente. En conjunto, no se comunicaron diferencias clínicas significativas. La mayoría de las madres del grupo de buprenorfina se quedaron embarazadas mientras estaban en tratamiento de buprenorfina con médicos generales, mientras que la mayoría de las madres del grupo de metadona comenzaron el tratamiento en un centro después de descubrir que estaban embarazadas. En otro informe preliminar^{6,42} dentro de un seguimiento sistemático de un estudio de cohorte en sujetos admitidos a tratamiento con buprenorfina dentro de una red de médicos generales y especialistas en adicciones, todos los embarazos fueron específicamente estudiados. En un período de 3 años (1996-1999), de un total de 415 sujetos/año en tratamiento con buprenorfina, de los cuales 103 eran mujeres, se comunicaron 18 embarazos. Comparado con las madres tratadas con metadona (fueron comunicados 12 embarazos) durante el mismo período, la abstinencia a opiáceos del recién nacido con buprenorfina fue

menos frecuente, menos intensa y de menor duración.

Desviación y abuso relacionados a buprenorfina

La mayoría de los informes de abuso y mal uso son estudios de prevalencia de uso de buprenorfina en una población heterogénea sin control y datos sistemáticos de uso de otras sustancias, lo que hace que las conclusiones y las generalizaciones sean inciertas. La principal limitación es un filtro en el reclutamiento de sujetos. Éste es especialmente el caso en los estudios del Informe Oppidum^{15,55-57}. Aunque la información de este informe anual es de gran interés, la generalización de la información es particularmente difícil en cuanto al abuso y mal uso de buprenorfina. Esto es principalmente (si no sólo) porque participan los centros de tratamiento. Estos centros sólo ven una minoría del número total de los pacientes tratados con buprenorfina y tienen una sobrerepresentación de los que no van bien porque ellos son remitidos por su médico general para esto, o ellos mismos se autorremiten para un tratamiento más especializado. Sin embargo, los pacientes de buprenorfina que sólo ven a su médico general y van bien no están contemplados en este informe.

Por lo tanto, el informe Oppidum maximiza la probabilidad de descubrir el abuso y mal uso de buprenorfina. Es por lo tanto un excelente observatorio para estar seguro de detectar este fenómeno cuando ocurra, pero no proporciona información fidedigna importante. La farmacología de buprenorfina hace que sea teóricamente poco probable una sustancia de abuso en usuarios de opiáceos habituales debido a su acción mixta agonista-antagonista. Resulta interesante que un informe³⁵ documente esta responsabilidad limitada de abuso de buprenorfina en usuarios crónicos de sustancias agonistas puros de los receptores mu, puesto que precipita el síndrome de abstinencia, reduciendo así su deseabilidad. Además, parece que los usuarios de opiáceos fuera de tratamiento no están interesados en buprenorfina. Por ejemplo, en un informe¹, fueron analizadas muestras de orina de 50 consumidores de drogas admitidos para desintoxicación. Nueve tenían análisis de orina positivo a buprenorfina (18% de la muestra). La mayoría eran positivos a heroína (80%) y benzodiacepinas (72%). A pesar del fácil acceso a buprenorfina, la gran mayoría de usuarios de opiáceos sin tratamiento y que no están buscando tratamiento no están interesados en buprenorfina.

Es objeto de debate la desviación de buprenorfina a la vía intravenosa. Un estudio^{43,47} informa del uso de

buprenorfina por los entrevistados mientras ellos estaban accediendo a jeringuillas limpias de programas de intercambio de jeringuillas, máquinas de venta o farmacias comunitarias. En esta población de uso intravenoso, el 57% declaró haberse inyectado buprenorfina al menos una vez durante los últimos 6 meses. Sin embargo, la mayoría (60% de los que habían usado buprenorfina vía intravenosa al menos una vez y el 34% del total de la muestra) comunicaron ser inyectores regulares de heroína y/o cocaína y que se habían inyectado sólo ocasionalmente buprenorfina. El resto (40% de los que se habían inyectado buprenorfina y 24% del total de la muestra) declaró haber usado sólo buprenorfina durante los últimos 6 meses. También es de interés que la mayoría de los que comunicaron sólo haberse inyectado buprenorfina durante los últimos 6 meses declararon estar en tratamiento con buprenorfina. Este grupo de personas en tratamiento con buprenorfina, que se habían inyectado, comparado con los que no estaban en tratamiento y se habían inyectado de forma ocasional, declararon menos actividad de compartir jeringuillas y menos frecuencia de policonsumo de drogas. El factor de confusión que impide obtener una clara conclusión sobre los datos de este estudio es la heterogeneidad de la población estudiada. Tienen en común estar buscando jeringuillas; la mayoría no está en tratamiento y usan preferiblemente heroína y cocaína en lugar de buprenorfina. Una gran minoría está en tratamiento con buprenorfina y sólo utilizan buprenorfina que se inyectan de forma regular. De todas las variables este último grupo va mejor: más empleo, menos necesidad de compartir jeringuillas, menos uso de poli-drogas. Es imposible concluir de este estudio la prevalencia de la desviación intravenosa entre los tratados con buprenorfina. El estudio sólo documenta que existe y que esta población de usuarios regulares de buprenorfina intravenosa va mejor que aquellos que usan menos o no usan buprenorfina. Parecidos resultados, con información limitada similar sobre la totalidad de la población de pacientes en tratamiento con buprenorfina, se encuentran en un estudio centrado sólo en los programas de intercambio de jeringuillas⁶². Dos estudios^{32,33} han comparado el uso de la vía intravenosa en individuos tratados con metadona y con buprenorfina. Resulta interesante que aporten resultados comparables.

La prevalencia de uso de la vía intravenosa es similar en ambas poblaciones en un rango del 20%. Sin embargo, los pacientes de buprenorfina se inyectan más frecuentemente su propio tratamiento de buprenorfina, mientras los pacientes de metadona cuando se inyectan usan más a menudo heroína y cocaína.

En conjunto, la existencia del abuso y mal uso de buprenorfina está documentada por la comunicación aportada por los individuos que usan buprenorfina vía intravenosa. Los usuarios de buprenorfina intravenosa pueden ser bien pacientes en tratamiento que desvían su tratamiento o individuos que no están en tratamiento que ocasionalmente se inyectan buprenorfina pero que prefieren heroína o cocaína. Por eso, entre los que no están en tratamiento y usan la vía intravenosa, la mayoría prefiere usar heroína o cocaína cuando es posible. Entre los pacientes en tratamiento, hasta el 20% usa la vía intravenosa en algún momento u otro. Esto es así tanto en pacientes en tratamiento con metadona como con buprenorfina^{32,33}. Sin embargo, los pacientes con buprenorfina, tienen más probabilidad de inyectarse su propio tratamiento que los pacientes de metadona, que son más proclives a inyectarse heroína o cocaína. Es de destacar que el riesgo de mortalidad relacionado a inyectarse heroína o cocaína es mayor que el de inyectarse buprenorfina.

Mortalidad relacionada con la buprenorfina

En Francia se han comunicado sucesos de muertes de individuos expuestos previamente a buprenorfina. Dos fuentes diferentes y no comparables han sido publicadas: 1) el registro sistemático de muertes por sobredosis en las cuales se ha indicado la buprenorfina como la principal causa, y 2) la serie de resultados de análisis toxicológicos forenses *post mortem* buscando sistemáticamente buprenorfina.

Las muertes por sobredosis están registradas por la policía⁵⁰. Las causas de dichas muertes son determinadas basándose en la evidencia *in situ*. Como en la mayoría de los países, se considera que está subestimado y la información no deberá utilizarse para comparar entre diferentes países. Pero como el sistema de monitorización ha sido igual durante muchos años, es apropiado comparar el desarrollo de sobredosis año tras año¹². Esto hace relevante que el sistema de monitorización de la mortalidad por sobredosis muestre un consistente decrecimiento en las muertes por sobredosis. Desde el máximo registrado en 1994 ha habido un decrecimiento regular y dramático. Desde 1995 a 1999, el número de muertes por sobredosis disminuyó en un 79%, mientras que el número de individuos en tratamiento con metadona o buprenorfina aumentó por encima del 95% (desde menos de 2.000 a más de 60.000 al año). Más del 80% de estos pacientes están en tratamiento con buprenorfina. Algunos autores han sugerido que este aumento en el número de individuos en tratamiento con buprenorfina es la causa principal

en el decrecimiento de las muertes por sobredosis⁴⁰. Además, aunque buprenorfina fue puesta en el mercado en 1996, deberá tenerse presente que el aumento de pacientes de buprenorfina y metadona comenzó en 1994, aunque en una pequeña escala. Los admitidos entonces en tratamiento eran usuarios de drogas vía intravenosa, altamente problemáticos y con gran riesgo de sobredosis. También, el cambio en el porcentaje anual de las muertes por sobredosis (tabla 1), con un punto máximo en 1997 y 1998 (disminuyeron el 42 y el 37%, respectivamente). Antes y después del cambio de porcentaje anual en las muertes por sobredosis está en el rango del 15 al 20%. De todas formas, se deberá tener en cuenta que al mismo tiempo había un desarrollo de programas de intercambio de jeringuillas y un posible cambio de actitud por el personal sanitario hacia los usuarios de drogas vía intravenosa.

Como la mejor alternativa al tratamiento de buprenorfina es la metadona, y no los tratamientos no farmacológicos exclusivos, es importante comparar las sobredosis relacionadas con buprenorfina y metadona¹².

Durante el período 1995-1998, nos encontramos con que el riesgo de una muerte atribuida a metadona es considerablemente más alto que el de la atribuida a la buprenorfina.

Al terminar el período de 4 años, este riesgo pareció ser sobre 10 veces mayor. Basados en las muertes relacionadas con metadona (0,00204 muertes relacionadas con metadona por número de pacientes tratados con metadona), el número de muertes esperadas relacionadas con buprenorfina tendría que haber sido 67 al año, lo cual hace un total de 268 muertes esperadas de buprenorfina durante los años 1995-1998. Sin embargo, el número de dichas muertes relacionadas con buprenorfina fue bastante menos, sólo 27 de dichas muertes fueron comunicadas. Si todos los sujetos esti-

mados en tratamiento de sustitución a opiáceos hubiesen sido tratados con metadona y se hubiera aplicado la fórmula descrita, el número de muertes hubiese sido 209 en lugar de 46 comunicadas.

Algunos autores han comunicado muertes en las que se sugería que la buprenorfina fue un factor contributivo o causal^{37,38,52,53,59-61}. De 1996 a 2000, se han comunicado un total de 137 de dichas muertes. En todos estos casos la buprenorfina se encuentra mediante analítica toxicológica pero en algunos se realizó la autopsia para determinar la causa de la muerte. Las benzodiacepinas y otros depresores respiratorios del sistema nervioso central fueron identificados además de buprenorfina en todos los casos excepto en uno. Como media, había más de tres psicotropos mencionados por caso con la siguiente frecuencia: benzodiacepinas (78%), cannabis (50%), neurolépticos (32%), alcohol (29%), otros psicotropos (21%) y otros narcóticos (21%). Entre estos 137 casos comunicados, sólo uno no tuvo ninguna explicación.

Por lo tanto, el papel causal de buprenorfina en estas muertes es cuestionable. Hechos similares aparecen en la bibliografía en los casos de muertes atribuidas a metadona.

Conclusiones y perspectivas

Como resulta evidente por el ejemplo francés, es viable asegurar la disponibilidad de tratamiento de mantenimiento de buprenorfina para usuarios con problemas de heroína a través de prescripciones realizadas en la consulta. El miedo a peligros y acontecimientos médicos no deseados puede ser exagerado, ya que el número de fallecimientos parece ser bajo y las complicaciones se deben principalmente al uso intravenoso. El modelo francés es incomparable por su crecimiento rápido en capacidad, y aunque la evidencia no está exenta de objeciones, un examen justo parece apoyar la idea de que produce un gran beneficio individual y social. Parte de la experiencia puede estar supeditada a características del sistema de servicios sociales y de salud Francés y no puede ser necesariamente generalizado. Además, en su aplicación, parece que se tendrá que aceptar un cierto grado de desviación al mercado ilegal y al mal uso por la vía intravenosa. No obstante, estos problemas, basados en la información disponible actualmente, son razonablemente considerados menores en comparación con los beneficios⁵. Además, parece que el modelo francés abre una interrogación en relación a las regulaciones estrictas impuestas por muchos países por todo el mundo.

Tabla 1. Cambio en el porcentaje anual de muertes por sobredosis comunicadas a la Agencia de Monitorización Central Francesa en los años 1993 a 1999^{12,50}

Año	Número de sobredosis	Cambio (aumento o disminución del número de sobredosis respecto al año anterior)	% cambio (porcentaje sobre el número de sobredosis del año anterior)
1993	454		
1994	564	+110	+24
1995	465	-99	-18
1996	393	-72	-16
1997	228	-165	-42
1998	143	-85	-37
1999	120	-23	-16

Bibliografía

1. Arditti J, Bourdon JH, Jean P, Landi H, Nasset D, Jouglard J, Thirion X. Abus de buprénorphine chez 50 toxicomanes hospitalisés pour sevrage à Marseilles. *Therapie* 1992;47:561-2.
2. Auge-Caumon M-J, Bloch-Laine J-F, Lovenstein W, Morel A. L'accès à la méthadone en France. Bilan et recommandations. (Rapport réalisé à la demande de Bernard Kouchner, Ministre Délégué à la Santé.). Paris: La documentation française; 2002.
3. Auriaccombe M. Héroïnomanie par voie intraveineuse et risque d'infection par le VIH : y a-t-il quelque chose à faire ?. *Biopsy* 1992;2:15-6.
4. Auriaccombe M. Overview on substitution treatment for heroin users in France. In: Farrell M, Howes S, Verster A, Davoli M, Solberg U, Grennwood G, Robertson K ed. Reviewing current practice in drug substitution treatment in the European Union. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2000:119-34.
5. Auriaccombe M. Literature review on studies on effectiveness and efficacy of buprenorphine for the treatment of opioid dependence (WHO Agreement for Performance of Work n° HQ/02/447339). Geneva: WHO; 2002.
6. Auriaccombe M, Affelou S, Lavignasse P, Lafitte C, Roux D, Daulouede J-P, Tignol J. Grossesse, avortement et accouchement dans une cohorte de sujets héroïnomanes en traitement de substitution (méthadone et buprénorphine) en Aquitaine. *La Presse Médicale* 1999;28:177.
7. Auriaccombe M, Franques P, Daulouède J, Brisseau-Gimenez S, Tignol J. Les modalités de mise à disposition d'un traitement de substitution par buprénorphine influencent-elles la réponse générale au traitement? Résultats préliminaires d'une étude. *Courrier des Addictions* 2002;4:104-6.
8. Auriaccombe M, Franques P, Daulouède J, Tignol J. The French Buprenorphine experience: Results from extensive delimited research studies and nation-wide sample surveys. *Research and Clinical Forums* 1999;21:9-13.
9. Auriaccombe M, Franques P, Martin C, Grabot D, Daulouède J, Tignol J. Traitement de substitution par méthadone et buprénorphine pour la toxicomanie à l'héroïne. Bases scientifiques du traitement et données évaluatives de la littérature. L'expérience et la pratique du groupe de Bordeaux et Bayonne. In: Guffens J ed. Toxicomanie, Hépatites, SIDA. Paris: Les Empêcheurs de Penser en Rond; 1994:173-98.
10. Auriaccombe M, Franques P, Martin C, Lafitte C, Affelou S, Bertorelle V, Grabot D, Daulouède J, Tignol J. Follow-up of a cohort of opioid dependent subjects in methadone and buprenorphine maintenance treatment: impact on quality of life. *European Psychiatry* 1997;12:157s.
11. Auriaccombe M, Franques P, Tignol J. Un nouveau médicament disponible au CHU de Bordeaux : La méthadone. *Bordeaux Médicament* 1994;4:5-6.
12. Auriaccombe M, Franques P, Tignol J. Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. *Journal of the American Medical Association* 2001;285:45-45.
13. Auriaccombe M, Grabot D, Daulouède JP, Vergnolle JP, O'Brien CP, Tignol J. Alternatives to methadone maintenance: laudanum, buprenorphine. In: Harris H ed. 54th., Annual Scientific Meeting, College on Problems of Drug Dependence. Keystone CO: National Institute on Drug Abuse Research Monograph; 1992:308.
14. Auriaccombe M, Lagier G, Mallaret M, Thirion X, Strain EC. French experience with buprenorphine. *NIDA Research Monograph* 2003;183:134-41.
15. Barrau K, Thirion X, Micallef J, Chuniaud-Louche C, Bellemain B, San Marco JL. Comparison of methadone and high dosage buprenorphine users in French care centres. *Addiction* 2001;96:1433-41.
16. Berson A, Gervais A, Cazals D, Boyer N, Durand F, Bernauu J, Marcellin P, Degott C, Valla D, Pessaire D. Hepatitis after intravenous buprenorphine misuse in heroin addicts. *J Hepatol* 2001; 34:346-50.
17. Bouchez J, Vignau J. The French experience--the pharmacist, general practitioner and patient perspective. *Eur Addict Res* 1998;4 Suppl 1:19-23.
18. Caplehorn JR, Dalton MS, Haldar F, Petrenas AM, Nisbet JG. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. *Subst Use Misuse* 1996;31:177-96.
19. Caplehorn JR, Drummer OH. Mortality associated with New South Wales methadone programs in 1994: lives lost and saved [see comments]. *Med J Aust* 1999;170:104-9.
20. Cowan A, Lewis JW. Buprenorphine. New York, NY: Wiley-Liss; 1995.
21. Damon M, Claroux-Bellocq D, Degré A. Substitution par la buprénorphine en médecine de ville, en Aquitaine. *Revue médicale de l'assurance maladie* 2001;32:311-8.
22. De Ducla M, Gagnon A, Muccielli A, Robinet S, Vellay A. Comparison of high dose buprenorphine treatments of opiate dependent outpatients in four healthcare networks. *Ann Med Interne (Paris)* 2000;151 Suppl B:B9-15.
23. De Ducla M, Gagnon A, Muccielli A, Robinet S, Vellay A. Suivi de patients pharmacodépendants aux opiacés traités par buprénorphine haut dosage à partir de réseaux de soins. Etude rétrospective nationale. Expérience de médecins généralistes français. *Annales de Médecine Interne* 2000;151:A27-A32.
24. Dubernet J. Effets indésirables de la méthadone et de la buprénorphine, dans le cadre d'une utilisation thérapeutique chez des usagers d'opiacés dépendants [Doctorat d'Etat en Médecine (n° 01334)]. Université Victor Segalen Bordeaux 2, 2002..
25. Duburcq A, Charpak Y, Blin P, Madec L. Suivi à 2 ans d'une cohorte de patients sous buprénorphine haut dosage. Résultats de l'étude SPE-SUB (suivi pharmaco-épidémiologique du Subutex® en médecine de ville). *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000; 48:363-73.
26. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2002 Annual report on the state of the drugs problem in the European Union and Norway. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2002.
27. Facy F. Suivi à un an de patients traités par méthadone. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1997;45:260-1.
28. Facy F. Epidemiological study on the follow-up of patients on methadone prescriptions in France. Working Group of the National Commission for Substitute Treatments. *Eur Addict Res* 1999; 5:88-90.
29. Farrell M, Howes S, Verster A, Davoli M, Solberg U, Grennwood G, Robertson K, ed. Reviewing current practice in drug substitution treatment in the European Union. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2000: EMCDDA, ed. EMCDDA Insight Series, Number 3.
30. Fhima A, Henrion R, Lowenstein W, Charpak Y. Suivi à 2 ans d'une cohorte de patients dépendants aux opiacés traités par buprénorphine haut dosage (Subutex®). *Ann Med Interne (Paris)* 2001;152 Suppl 3:IS26-36.

31. Fielding JE, Lancry PJ. Lessons from France--'vive la difference'. The French health care system and US health system reform. *Journal of the American Medical Association* 1993;270:748-56.
32. Fontaa V, Bronner C. Persistance de l'utilisation de la voie veineuse chez des sujets en traitement par méthadone ou buprénorphine. Une étude de 600 cas. *Ann Med Interne (Paris)* 2001;152 Suppl 7:59-69.
33. Franques P, Lavie E, Encrenaz G, Daulouède J-P, Tignol J, Auriaccombe M. Mésusage de buprénorphine par voie veineuse en situation de traitement. Importance du phénomène et caractéristiques des sujets. Résultats préliminaire à partir d'une étude en cours. *Courrier des Addictions* 2003;5:14-8.
34. Gerstein DR, Harwood HJ, ed. Treating drug problems. 1 ed. Washington DC: National Academy Press, 1990:332. vol 1)..
35. Gourarier L, Lowenstein W, Gisselbrecht M, Chauveau JM, Haas C, Durand H. [Withdrawal syndrome in 2 drug addicts after intravenous injection of buprenorphine?]. *Presse Med* 1996;25:1239-40.
36. Grönbladh L, Ohlund LS, Gunne L. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990;82:223-7.
37. Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci Int* 2001;121:65-9.
38. Kintz P. Buprenorphine related-deaths. In: Kintz P, Marquet P ed. Buprenorphine therapy of opiate addiction. Totowa, NJ: Humana Press; 2002:109-17..
39. Lejeune C, Aubisson S, Simmat-Durand L, Cneude F, Piquet M, Gourarier L. Syndromes de sevrage des nouveau-nés de mères toxicomanes substituées par la méthadone ou la buprénorphine haut dosage. *Ann Med Interne (Paris)* 2001;152 Suppl 7:21-7.
40. Lepere B, Gourarier L, Sanchez M, Adda C, Peyret E, Nordmann F, Ben Soussen P, Gisselbrecht M, Lowenstein W. Diminution du nombre de surdoses mortelles à l'héroïne, en France, depuis 1994. *Ann Med Interne (Paris)* 2001;152 Suppl 3:IS5-12.
41. Loustauneau A, Auriaccombe M, Daulouede JP, Tignol J. La buprénorphine est-elle une alternative potentielle à la méthadone pour le traitement de la femme enceinte toxicomane ? *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153:31-6.
42. Loustauneau A, Auriaccombe M, Franques P, Daulouède J, Tignol J. A report of 18 pregnancies among buprenorphine treated women (abstract). *Drug and Alcohol Dependence* 2000;60 (supplement 1):373.
43. Moatti JP, Vlahov D, Feroni I, Perrin V, Obadia Y. Multiple access to sterile syringes for injection drug users: vending machines, needle exchange programs and legal pharmacy sales in Marseille, France. *Eur Addict Res* 2001;7:40-5.
44. Neeleman J, Farrell M. Fatal methadone and heroin overdoses: time trends in England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 1997;51:435-7.
45. Negus SS, Woods JH. Reinforcing effects, discriminative stimulus effects and physical dependence liability of buprenorphine. In: Cowan A, Lewis JW ed. Buprenorphine. New York, NY: Wiley-Liss; 1995:.
46. O'Brien CP, McLellan AT. Myths about the treatment of addiction. *The Lancet* 1996;347:237-40.
47. Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vlahov D, Moatti JP. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction* 2001;96:267-72..
48. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Drogues et toxicomanies. Indicateurs et tendances. Edition 1996. Paris: OFDT; 1996.
49. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Drogues et toxicomanies. Indicateurs et tendances 2002. Paris: Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies; 2002.
50. Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupefiants. Usage et trafic de drogues en France. Les statistiques de l'année 1998. Paris: Ministère de l'Interieur; 1999:.
51. Reisinger M. Buprenorphine as new treatment for heroin dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 1985;16:257-62.
52. Reynaud M, Petit G, Potard D, Courty P. Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazepines. *Addiction* 1998;93:1385-92.
53. Reynaud M, Tracqui A, Petit G, Potard D, Courty P. Six deaths linked to misuse of buprenorphine-benzodiazepine combinations [letter]. *American Journal of Psychiatry* 1998;155:448-9.
54. Thirion X, Lapierre V, Micallef J, Ronfle E, Masut A, Pradel V, Coudert C, Mabriez JC, Sanmarco JL. Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region. *Drug and Alcohol Dependence* 2002;65:197-204.
55. Thirion X, Micallef J, Barrau K, Djezzar S, Lambert H, Sanmarco JL, Lagier G. Recent evolution in opiate dependence in France during generalisation of maintenance treatments. *Drug and Alcohol Dependence* 2001;61:281-5..
56. Thirion X, Micallef J, Barrau K, Djezzar S, Sanmarco JL, Lagier G. Observation of psychoactive substance consumption: methods and results of the French OPPIDUM programme. *Eur Addict Res* 2001;7:32-6.
57. Thirion X, Micallef J, Guet F, Delaroziere JC, Arditti J, Huntsman A, Sanmarco JL, Lagier G. Dépendance aux psychotropes et traitement de substitution : évolutions récentes. L'enquête OPPIDUM des Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP), octobre 1997. *Therapie* 1999;54:243-9.
58. Tignol J, Daulouède J, Auriaccombe M, de Ducla M. Utilisation de la méthadone et de la buprénorphine pour le traitement des toxicomanes aux opiacés en médecine de ville. *Perspectives psychiatriques* 1998;37:370-8.
59. Tracqui A, Kintz P, Ludes B. Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France: a report on 20 fatalities. *J Anal Toxicol* 1998;22:430-4.
60. Tracqui A, Reynaud M, Petit G, Potard D, Levy F, Kintz P, Courty P, Boye A, Ludes B. Danger de l'utilisation détourné d'une association benzodiazépines-buprénorphine. *Synapse* 1997;41-6.
61. Tracqui A, Tournoud C, Flesch F, Kopferschmitt J, Kintz P, Deveaux M, Ghysel MH, Marquet P, Pepin G, Petit G, Jaeger A, Ludes B. Intoxication aigue par traitement substitutif à base de buprénorphine haut dosage. 29 observation cliniques, 20 cas mortels. *Presse Med* 1998;27:557-61.
62. Valenciano M, Emmanuelli J, Lert F. Unsafe injecting practices among attendees of syringe exchange programmes in France. *Addiction* 2001;96:597-606.
63. Vignau J, Brunelle E. Differences between general practitioner- and addiction centre-prescribed buprenorphine substitution therapy in France. Preliminary results. *Eur Addict Res* 1998;4 Suppl 1:24-8.
64. Vignau J, Duhamel A, Catteau J, Legal G, Pho AH, Grailles I, Beauvillain J, Petit P, Beauvillain P, Parquet PJ. Practice-based buprenorphine maintenance treatment (BMT): how do French healthcare providers manage the opiate-addicted patients? *Journal of Substance Abuse Treatment* 2001;21:135-44.
65. Ward J, Hall W, Mattick RP. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *The Lancet* 1999;353:221-6.