

SUBSTITUTION AUX OPIACÉS

Synthèse des informations disponibles
de 1996 à 2001 en France

Juin 2003

CONTRIBUTIONS AU PROJET

Directeur de publication

J.-M. COSTES, directeur de l'OFDT

Responsable du projet

Dr P.-Y. BELLO (OFDT, chargé d'étude)

Suivi du projet

Ch. PALLE (OFDT, chargé d'étude)

Dr A. CADET-TAIROU (OFDT, chargée d'étude)

Synthèse documentaire et rédaction du rapport

Dr N. ESCAFFRE (Laboratoire de psychologie sociale, Université de Provence, Aix en Provence, Groupe de recherche sur la vulnérabilité sociale - Nice)

C. TRONCHET (OFDT, chargée d'étude)

Maquette et suivi de fabrication

F. MILLION

Membres du comité de pilotage

Dr C. BARBIER (DGS)

Pr S. DALLY (Collège scientifique de l'OFDT)

C. GATIGNOL (AFSSAPS)

Pr C. GOT (Collège scientifique de l'OFDT)

A. GUITTON (MILDT)

Dr C. JACOB (Collège scientifique de l'OFDT)

F. LERT (DGS)

P. MELIHAN-CHEYNIN (DGS)

H. MORFINI (DGS)

Dr. P. POLOMENI (MILDT)

CONTRIBUTIONS AU PROJET	3
INTRODUCTION	7
LES ASPECTS HISTORIQUES ET RÉGLEMENTAIRES DE LA SUBSTITUTION EN FRANCE	9
HISTORIQUE ET ÉVOLUTION DE LA POLITIQUE DE LUTTE CONTRE LA TOXICOMANIE	9
LES PREMIERS PROGRAMMES NON EXPÉRIMENTAUX DE PRESCRIPTION DE MÉTHADONE	12
<i>Les objectifs de la substitution</i>	13
L'ACCESSIBILITÉ DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION	15
LES MÉDICAMENTS DISPONIBLES : DESCRIPTIONS ET CADRES DE DÉLIVRANCE	15
<i>Les médicaments ayant une AMM dans cette indication</i>	16
<i>Les médicaments sans AMM dans l'indication de traitement de substitution</i>	20
DISTRIBUTION DE L'OFFRE DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION	22
<i>Les Centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST)</i>	23
<i>Les traitements en médecine libérale</i>	27
<i>L'accompagnement psychosocial en médecine de ville</i>	29
<i>Les réseaux toxicomanie-ville-hôpital</i>	30
<i>Offre de traitement et populations spécifiques</i>	32
IMPACT SANITAIRE ET SOCIAL DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION	37
LE RECOURS AUX SUBSTANCES PSYCHOACTIVES	37
<i>Recours aux substances psychoactives et traitements de substitution</i>	39
<i>Recours aux substances psychoactives et modalité de suivi de la BHD</i>	40
<i>Traitements de substitution et tendances de consommation de substances psychoactives</i>	42
LE RECOURS À LA PRATIQUE D'INJECTION	43

PRÉVALENCE DES MALADIES INFECTIEUSES	44
<i>Prévalence du VIH</i>	45
<i>Prévalence du VHC</i>	47
LES DÉCÈS PAR SURDOSE	48
<i>Évolution des décès par surdoses liés à l'héroïne</i>	48
<i>Décès de patients traités par buprénorphine</i>	50
ACCÈS AUX SOINS ET AUX TRAITEMENTS ANTI-VIH	51
CONTRIBUTION DE LA SUBSTITUTION À L'AMÉLIORATION DES CONDITIONS SOCIALES	52
... <i>Et à la prévention des réincarcérations</i>	53
ÉVOLUTION DES INFRACTIONS À LA LÉGISLATION DES STUPÉFIANTS	53
<i>Évolution des interpellations pour usage et usage-revente d'héroïne</i>	53
<i>Évolution des interpellations pour trafic d'opiacés</i>	55
ABUS ET MÉSUSAGES DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION	57
LES EFFETS DOMMAGEABLES DES MÉSUSAGES	57
<i>Les associations dangereuses</i>	57
L'INJECTION DE LA BUPRÉNORPHINE HAUT DOSAGE	58
<i>Facteurs associés à l'injection de la BHD</i>	61
CONSOMMATION DE BHD HORS PRESCRIPTION MÉDICALE	61
LE RECOURS À PLUSIEURS PRESCRIPTEURS OU « NOMADISME MÉDICAL »	63
<i>Le contrôle des prescriptions par les Caisses primaires d'assurance maladie</i>	64
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	67
LES DISPOSITIFS	68
L'IMPACT DES TRAITEMENTS ET LES NOUVELLES DIFFICULTÉS	69
PRISE EN CHARGE DES SUJETS DÉPENDANTS DES OPIACÉS : PERSPECTIVES	71
<i>Des règles de prescription et de délivrance plus restrictives ?</i>	71
<i>Vers la poursuite de la diversification des traitements</i>	72
... <i>et de l'observation des dispositifs et des pratiques relatives à l'usage et à la prise en charge des usagers dépendants d'opiacés</i>	73
BIBLIOGRAPHIE	75

INTRODUCTION

Depuis 1995, les traitements de substitution constituent, en France, une modalité à part entière de la prise en charge des personnes dépendantes des opiacés. Ces traitements consistent à prescrire des médicaments à base de dérivés morphiniques pour compenser les effets du manque lors de l'arrêt de la consommation des produits illicites. Bien que pratiqué dans certains pays occidentaux depuis la fin des années 1960, ce type de prise en charge médicale est relativement récent en France, où la politique de lutte contre la drogue, définie par la loi de 1970, n'a longtemps envisagé d'autre objectif thérapeutique que le sevrage sans recours à ce genre de traitement. Ce n'est qu'à la fin des années 1980 que ce principe sera remis en cause face aux graves problèmes posés par l'épidémie de Sida chez les usagers de drogues.

Six ans après l'autorisation de la substitution, nous sommes donc encore dans une période de mise en place de cette modalité de prise en charge des problèmes de dépendance aux opiacés, ce qui relativise toute évaluation de ses résultats.

LES ASPECTS HISTORIQUES ET RÉGLEMENTAIRES DE LA SUBSTITUTION EN FRANCE

HISTORIQUE ET ÉVOLUTION DE LA POLITIQUE DE LUTTE CONTRE LA TOXICOMANIE¹

La loi du 31 décembre 1970 constitue le cadre légal dans lequel s'inscrit la politique française de lutte contre la drogue. Cette loi, qui réprime le trafic de drogues, en sanctionne aussi l'usage public ou privé. Dans le même temps, elle propose une alternative thérapeutique à la répression de l'usage, la gratuité des soins et l'anonymat pour les usagers qui souhaitent se faire traiter². Dans ce cadre, l'usager peut donc éviter les poursuites en se faisant spontanément traiter, l'anonymat lui garantissant que la justice ne viendra pas lui demander des comptes après sa cure. Il peut également échapper aux poursuites si le procureur décide de classer l'affaire ou de prononcer une injonction thérapeutique. Un autre article de cette même loi suggère encore de placer l'usager « sous la surveillance de l'autorité sanitaire³ ». Il résulte de ces diverses dispositions un statut ambigu pour l'usager : elles le désignent à la fois comme délinquant et comme malade. Et cette ambiguïté pèsera sur toute la politique de lutte contre la toxicomanie qui s'ensuivra.

La mise en œuvre de cette loi de 1970 sur le plan sanitaire va soulever la question des modalités pratiques de prise en charge des usagers de drogues. Jusque-là, on soignait les toxicomanes dans les unités de soins psychiatriques [1]. En 1971, les ministères de la Justice et de la Santé établiront conjointement une liste des établissements agréés pour organiser des cures de désintoxication. Mais, dans l'ensemble, le secteur sanitaire traditionnel répugne à accueillir des usagers de

1. Synthèse historique réalisée avec Bergeron (H.), *L'état et la toxicomanie : histoire d'une singularité française*, Paris, Presses Universitaires de France, 1999, et Simmat-Durant (L.) et autres, *L'usager de stupéfiants entre répression et soins : la mise en œuvre de la loi de 1970*, Guyancourt, Cesdip, Études et données pénales n° 77, 1998.

2. Article L-628 du Code de la santé publique.

3. Article L-355-14 du Code de la santé publique.

drogues, perçus comme des perturbateurs, et qui ne sont décidément pas « des malades comme les autres ». Aussi s'orientait-on rapidement vers la création de structures spécialisées, dont le centre Marmottan, ouvert en 1971 par l'équipe du docteur Olivenstein, sera la préfiguration. À cette époque, le sevrage et l'abstinence restent les objectifs à court terme.

Cette spécialisation se renforcera au fil des années, les établissements traditionnels préférant se décharger des usagers de drogues sur les structures nouvellement créées. Et le ministère de la Santé s'appuiera essentiellement sur le secteur associatif, plus souple et plus porté vers l'innovation que les structures publiques, en subventionnant de nombreux projets de centres d'accueil et de postcure ou à visée préventive. Cela restera l'un des traits marquants du dispositif français de lutte contre la toxicomanie.

Au cours des années 1970, ce dispositif évoluera vers une prise en charge professionnalisée, structurée autour de traitements de type psychothérapeutique. Cette orientation sera officialisée en 1978 par le rapport Pelletier [2] qui confirmera du même coup le rejet des autres options possibles, les communautés thérapeutiques, et la substitution, qui consiste à prescrire des médicaments à base de dérivés morphiniques pour compenser les effets de manque liés à l'arrêt de la consommation des opiacés illicites. Cette modalité de traitement se heurte alors à l'opposition de la majorité des professionnels de la prise en charge de la toxicomanie. Ainsi, dès le début des années 1970, deux services hospitaliers avaient été autorisés à distribuer de la méthadone à titre expérimental, mais l'expérience ne trouvera que peu de soutien, dans un contexte marqué par la méfiance envers l'approche neurobiologique de la maladie mentale. Quant aux communautés thérapeutiques, le débat s'est focalisé en France sur l'institution très controversée du Patriarce, ce qui a probablement contribué à bloquer par la suite la réflexion sur le sujet.

Premier bilan public de la politique de lutte contre la drogue, sept ans après l'adoption de la loi, le rapport Pelletier regrette par ailleurs que la voie judiciaire reste de loin la plus empruntée, et constate, entre autres, que les médecins se montrent toujours réticents à l'égard du principe du traitement imposé.

Au cours des années 1980, les Centres de soins spécialisés (CSST), où psychologues et psychiatres occupent une place de plus en plus importante, offrent dans beaucoup de départements des cures de sevrage avec accompagnement psychothérapeutique. Mais le décalage ne cesse de s'accroître entre ce système de soins spécialisés et les besoins d'une part importante d'usagers de drogues confrontés à une désinsertion sociale de plus en plus massive, à un état de santé très détérioré, et particulièrement au VIH-Sida. En 1989 encore, le rapport Trautmann [3] ne consacre à l'épidémie qu'une annexe dans laquelle il recommande le déve-

loppement des programmes d'échange des seringues, et s'interroge sur l'efficacité de la substitution en matière de réduction des risques, sans fournir de réponse claire.

En réalité, la question du Sida va modifier profondément l'approche du problème, en infléchissant la lutte contre la toxicomanie d'une politique de sevrage vers une politique de réduction des risques. Cette évolution a commencé avec la libéralisation de la vente des seringues. En mai 1987, Michèle Barzach, alors ministre de la Santé, suspend pour un an le décret de 1972 qui rendait obligatoire la présentation d'une pièce d'identité pour tout achat de seringue. Cette obligation, fortement dissuasive pour les usagers de drogues, conduisait en fait au partage des seringues, et, par voie de conséquence, à la propagation du Sida. Il faudra attendre le 11 août 1989 pour qu'un nouveau décret officialise la vente libre des seringues aux majeurs. Ce sera le premier pas vers la mise en place de la politique de réduction des risques.

Mais le véritable virage sera pris, pour l'essentiel, en 1993, avec l'adoption du Plan triennal 1993-1996 qui prévoit, outre une amélioration de la prise en charge des toxicomanes dans le dispositif spécialisé et dans le secteur sanitaire général, la mise en place d'un programme de substitution, en autorisant la prescription de la méthadone, qui pallie les effets de manque tout en limitant les effets euphorisants des drogues auparavant consommées. Avec cette nouvelle pratique médicale, la France rejoignait enfin la plupart des autres pays de l'Union européenne.

Certains pays avaient adopté la substitution comme mode de prise en charge à part entière de la toxicomanie bien avant l'apparition du Sida. L'Angleterre fait figure de pionnière en la matière puisque, dès 1924, le Comité Rolleston recommandait que l'autorisation de prescrire de l'héroïne ou de la morphine soit accordée à tous les médecins, lorsque les tentatives de sevrage avaient échoué. Cette recommandation fut acceptée aussi bien par le gouvernement que par le corps médical, alors que partout ailleurs les restrictions ne prévoyaient pas, et même excluaient cet usage.

Le Canada, l'état de New York, la Suède, les Pays-Bas, le Danemark, la Suisse, l'Italie et l'Espagne ont progressivement adopté ce mode de traitement entre les années 1960 et les années 1980. D'autres n'ont autorisé la prescription médicale des médicaments à base de dérivés morphiniques dans le cadre de traitement de substitution qu'après l'apparition du Sida : L'Autriche en 1987, l'Allemagne en 1992, la France, enfin, à partir de 1993 [4].

LES PREMIERS PROGRAMMES NON EXPÉRIMENTAUX DE PRESCRIPTION DE MÉTHADONE

Fin 1993, une première circulaire⁴ fixe l'objectif de « diversifier les modes de prise en charge, notamment par le recours à la prescription de méthadone ». Elle permet « à toute institution médico-sociale associative ou hospitalière pouvant garantir une prise en charge globale des toxicomanes, de solliciter jusqu'à 50 places de méthadone ». Cette mesure, qui pose le principe du « volontariat » des centres spécialisés, permettra d'étendre les capacités de traitement de substitution par la méthadone : ce seront les premiers programmes de substitution non expérimentaux réalisés en France.

En mars 1994, le cadre de la mise en œuvre de ces traitements sera précisé⁵ : Les centres qui sollicitent des places de méthadone devront être agréés, offrir d'autres modes de suivi, assurer une prise en charge médico-sociale et se limiter à un maximum de 50 patients. La circulaire fixe aussi des règles de prescription : les sujets doivent être volontaires, dépendants avérés d'opiacés depuis au moins cinq ans et ayant entrepris sans succès plusieurs cures de sevrage. La délivrance de la méthadone doit s'accompagner d'un contrôle de l'usage de produits associés par le patient (tests urinaires réguliers). Un dispositif d'évaluation est mis en place et les centres prescripteurs s'engagent à fournir à l'INSERM les données qui lui seront nécessaires.

Un ajustement du dispositif interviendra début 1995, qui permettra d'augmenter les capacités de traitement de substitution par la méthadone en définissant de nouvelles conditions de prescription et de suivi.

Concernant la méthadone, l'autorisation de délivrance est étendue à tous les centres spécialisés en soins pour toxicomanes⁶, ainsi qu'aux médecins de ville susceptibles de prendre le relais du traitement. Les médecins généralistes libéraux peuvent prescrire de la méthadone, mais uniquement dans le cadre du renouvellement d'un traitement initié dans un centre. Pour les centres spécialisés, la procédure d'agrément spécifique n'est plus nécessaire, elle était redondante avec celle au titre de CSST. Le nombre de places n'est plus limité à 50 par centre et la condition de « dépendance avérée depuis plus de cinq ans » est supprimée⁷. Pour faire face aux besoins en personnel (médecins et infirmières) requis pour la prescrip-

4. Circulaire DGS n° 72 du 9 novembre 1993.

5. Circulaire DGS n° 14 du 7 mars 1994.

6. À condition qu'ils disposent ou se dotent de personnel médical et infirmier.

7. Circulaire DGS n° 4 du 11 janvier 1995.

tion et la délivrance de méthadone les centres peuvent solliciter des crédits sur la base de 16 000 F (2 440 €) par an et par place.

Enfin, une troisième mesure permettra d'augmenter les capacités de traitement. Elle repose sur le constat qu'un grand nombre de toxicomanes ne fréquentent pas les lieux d'accueil spécialisés et que la plupart ne s'y présentent qu'après plusieurs années de consommation⁸, alors que les médecins généralistes, eux, sont nombreux à en recevoir.

Avec la circulaire du 30 mars 1995, le principe de traitement de substitution, jusque-là basé sur l'utilisation de la méthadone, sera élargi par l'introduction d'une autre molécule : la buprénorphine haut dosage (BHD), sous la forme du Subutex®. Les médecins généralistes sont autorisés à prescrire ce produit aux toxicomanes en traitement de première intention, directement, sans passer par un centre spécialisé. Ce produit sera rendu disponible en février 1996.

À partir de février 1996, les traitements de substitution se sont ainsi développés aussi bien en médecine de ville que dans les CSST.

Les objectifs de la substitution

Les objectifs des traitements de substitution sont définis par la circulaire du 31 mars 1995⁹ par trois axes :

- un axe thérapeutique, à visée « curative », les objectifs étant « de favoriser l'insertion dans un processus thérapeutique et de faciliter le suivi médical d'éventuelles pathologies associées à la toxicomanie d'ordre psychiatrique et/ou somatique » ;
- un axe concernant la prévention et la réduction des risques, le traitement de substitution devant « aider à la réduction de la consommation de drogues issues du marché illicite et favoriser un moindre recours à la voie injectable¹⁰ » ;
- et un axe social, en contribuant « à l'insertion sociale » des usagers dépendants.

8. Rapport et avis du Conseil national de lutte contre le sida, sur la toxicomanie et le sida, lors de la présentation du dispositif de lutte contre la drogue à la Direction générale du ministère de la Santé. Propos rapportés par E. Favereau, Libération du 22/09/1993.

9. Circulaire DGS/SP3/95 n° 29 du 31 mars 1995 « relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants des opiacés » (sur la prescription de méthadone).

10. Circulaire DGS/DH n° 96-239 du 3 avril 1996 « relative aux orientations dans le domaine de la prise en charge des toxicomanes » (sur la prescription de buprénorphine haut dosage) cette circulaire sera plus exigeante, plus que la simple réduction, c'est « l'interruption de la consommation d'opiacés, notamment d'héroïne » qui est attendue.

L'objectif ultime étant de « *permettre à chaque patient d'élaborer une vie sans dépendance y compris à l'égard des médicaments de substitution* ».

Ce cadre, mis en place en 1995, repose sur l'autorisation de prescription de deux médicaments de substitution. Sa conception devait permettre :

- de faire accéder rapidement une proportion significative des personnes dépendantes à l'héroïne ou aux opiacés à une prise en charge associée à la substitution ;
- de mettre en place une solution acceptable pour les professionnels de santé des services spécialisés, des médecins et des pharmaciens en tenant compte des conditions d'exercice et des modes de prise en charge ;
- de limiter les risques de surdosage par le double cadre mis en place, méthadone sous administration contrôlée à l'initiation en centre de soins et buprénorphine prescrite en médecine générale ;
- développer une prise en charge globale de la dépendance par les recommandations de travail en réseau ;
- améliorer l'accès à la prise en charge des maladies graves (notamment celles concernant les infections VIH et VHC).

Le revirement politique opéré par l'autorisation des traitements de substitution va amener à un changement de configuration de la prise en charge des usagers dépendants d'opiacés [5, 6]. Ces traitements vont imposer un renforcement, voire une intégration, de l'approche médicale de la dépendance dans les dispositifs spécialisés « préexistants ». Leur accessibilité en médecine générale, quant à elle, posera indirectement la question de la nécessité et de la nature d'une spécialisation en la matière.

Les réponses à ces questions seront esquissées avec la recommandation faite aux médecins de se rapprocher des structures spécialisées et d'adopter une nouvelle forme de pratique médicale : la pratique de réseau. On reconnaît que les traitements de substitution débordent le champ d'une pratique médicale « classique » : outre le problème de la dépendance, il s'agit de mettre en œuvre un cadre de prise en charge à la fois sanitaire et social qui nécessite la mobilisation et la coordination d'acteurs issus de différents champs d'intervention.

L'ACCESSIBILITÉ DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION

LES MÉDICAMENTS DISPONIBLES : DESCRIPTIONS ET CADRES DE DÉLIVRANCE

Pour être qualifiés de traitement de substitution, les médicaments doivent répondre à un ensemble de critères qui dérivent d'une première définition datant de 1966 [7]. Ils doivent avoir les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le produit à substituer ; leur durée d'action doit être longue, au minimum 24 heures, pour ne pas nécessiter plusieurs prises par jour et de façon à éviter les fluctuations d'effets et en particulier les signes et symptômes de manque ; ils ne doivent pas générer (ou peu) d'euphorie, ni d'effet de renforcement pour le produit lui-même et les autres drogues ; ils doivent s'administrer par voie orale ou sublinguale et ne pas comporter (ou peu) d'attrait particulier pour les autres voies, en particulier pour la voie intraveineuse ; ils doivent être compatibles avec une qualité de vie sociale satisfaisante. En outre, ils doivent avoir reçu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. En France, deux médicaments ont été qualifiés de traitement de substitution, la méthadone et le Subutex®, ou buprénorphine haut dosage (BHD). Deux autres types de médicaments sont utilisés hors AMM pour leurs propriétés pharmacodynamiques, les sulfates de morphine et les codéinés.

En 2001, un groupe de travail présidé par le professeur Jean-Louis Montastruc a été constitué à la demande de la Direction générale de la santé¹¹ afin de réaliser une synthèse bibliographique sur les données pharmacologiques et cliniques des sulfates de morphine. Dans le cadre de ces travaux, trois médicaments : la méthadone, la buprénorphine haut dosage et les sulfates de morphine, ont été caractérisés en fonction de leur adéquation aux différents critères et en l'état des connaissances scientifiques sur ces produits.

11. Présentation de la synthèse du groupe de travail présidé par le professeur Jean-Louis Montastruc en septembre 2001 en Commission consultative des Traitements de substitution de la toxicomanie.

**Méthadone, sulfates de morphine, BHD et critères de définition
des traitements de substitution**

Critères	Méthadone	Buprénorphine	Sulfates de morphine
Propriétés pharmaco-dynamiques	+	+	+
Durée d'action	+	+	-
Euphorie et effet renforçateur	+	+	-
Voie orale/sublinguale et attrait pour d'autres voies	+	-	-
Compatibilité avec une qualité de vie sociale satisfaisante	±	±	±
AMM dans cette indication	+	+	-

Tableau extrait du rapport de synthèse sur les données pharmacologiques et cliniques des sulfates de morphine [8]
[(+) : satisfait aux critères ; (-) : ne satisfait pas aux critères]

Seule la méthadone semble correspondre à l'ensemble de ces critères, la buprénorphine est jugée non conforme au critère « *d'administration par voie orale ou sublinguale et ne pas comporter d'attrait particulier pour les autres voies, en particulier intraveineuse* ». Les sulfates de morphine, eux, ne répondent qu'à deux critères sur cinq (hormis l'AMM qu'ils ne détiennent pas dans cette indication). En fait, chacune de ces trois substances présente à la fois des propriétés pharmacologiques et des cadres de délivrance différents. On distingue, dès lors, les médicaments ayant une Autorisation de mise sur le marché dans l'indication « traitement de substitution » et ceux qui sont utilisés « hors AMM ».

Les médicaments ayant une AMM dans cette indication

La Méthadone Chlorydrate AP-HP®

C'est un agoniste morphinique, utilisé depuis plusieurs décennies comme traitement de substitution dans plusieurs pays, qui équilibre pendant 24 heures les systèmes neurobiologiques déréglés. La méthadone a ainsi une action inhibitrice sur

l'envie d'héroïne et minimise les sentiments de plaisir, d'euphorie ou de sédation propres à l'héroïne. En France, le traitement se présente sous forme de sirop en récipient unidose de 5, 10, 20, 40 ou 60 mg de méthadone.

En mars 1995, la méthadone obtient une autorisation de mise sur le marché dans l'indication de « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

La primo-prescription se fait uniquement en Centre spécialisé de soins aux toxicomanes (CSST) sous l'autorité d'un médecin travaillant idéalement au sein d'une équipe pluridisciplinaire composée d'infirmières, de travailleurs sociaux et de psychologues. L'indication est posée après évaluation préalable du patient et de sa toxicomanie (type, durée et gravité). Dans un premier temps, la prescription ne peut excéder sept jours et la délivrance du produit est quotidienne, sous contrôle médical. Des analyses urinaires de dépistage de la consommation d'autres opiacés sont régulièrement effectuées pour contrôler le bon déroulement du traitement.

La mise en place et la surveillance d'une posologie efficace doivent se faire dans des conditions rigoureuses en raison des risques de surdose (risque plus important qu'avec la buprénorphine).

Après obtention d'une dose permettant la stabilisation du patient, le traitement peut être poursuivi par un médecin de ville. Ce dernier doit être contacté par le médecin du centre. Après son accord, le médecin du centre établit la prescription de relais et note sur l'ordonnance sécurisée le nom du médecin de ville vers lequel il oriente le patient. L'ordonnance du médecin de ville ne peut également excéder une durée de 14 jours. Il lui est aussi proposé de ne pas dépasser une dose maximale de 100 mg sauf si la prescription établie lors du relais était supérieure. La méthadone est délivrée par un pharmacien d'officine contacté à son tour par le médecin de ville. Le nom de ce pharmacien doit être inscrit sur l'ordonnance. En 2000, la délivrance de méthadone en officine a été facilitée par l'allongement de la durée de prescription maximale : 14 jours fractionnés en deux délivrances de 7 jours¹², sauf mention expresse du prescripteur. Si le patient sous méthadone souhaite changer de médecin de ville, il doit reprendre contact avec le médecin du centre qui a effectué la première prescription.

Depuis janvier 2002 l'instauration d'un traitement par méthadone est réalisable en dehors des CSST, dans les établissements de santé¹³.

12. Arrêté du 8 février 2000 relatif au fractionnement de la délivrance des médicaments à base de méthadone.

13. Circulaire DGS/DHOS n° 2002-57 du 30 janvier 2002 relative à la prescription de la méthadone par les médecins exerçant en établissement de santé, dans le cadre de l'initialisation d'un traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants majeurs aux opiacés.

La buprénorphine haut dosage (BHD) ou Subutex®

Dérivée de la thébaïne, la buprénorphine a été synthétisée en 1973. Elle est disponible en France depuis 1984 comme antalgique (Temgésic®) et depuis 1996 à hautes doses comme traitement de substitution (Subutex®) sous forme de comprimés sublinguaux : 0,4 mg, 2 mg et 8 mg¹⁴. L'Autorisation de mise sur le marché précise son indication dans le « *traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés* » et dans le cadre d'une « *stratégie thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique* ». La buprénorphine administrée par voie sublinguale supprime de manière prolongée le syndrome de manque et le désir obsédant de la drogue, sans reproduire les effets euphorisants et la sensation de « flash » propre à l'héroïne (effet agoniste-antagoniste de la morphine). La buprénorphine diminue l'auto-administration d'héroïne tout en produisant chez les sujets dépendants une simple sensation de bien-être qui doit permettre l'acceptation du traitement.

Ce produit, dont la dose létale est élevée, présente un faible risque de surdosage chez l'héroïnomanie sauf en cas de prise concomitante de benzodiazépines, d'hypnotiques, de dérivés morphiniques, de codéine ou d'alcool.

À la différence de la méthadone, la législation ne fixe pas formellement de conditions préalables à la prescription (telles que l'acceptation des contraintes ou l'analyse des urines). Les modalités de prescription et de délivrance diffèrent par rapport à celles de la méthadone : tout médecin, sans restriction de cadre d'exercice, est habilité à prescrire de la buprénorphine haut dosage.

La circulaire de mars 1995 fait des recommandations aux praticiens pour assurer une « *prise en charge globale des patients dans le cadre des traitements de substitution* ». En parallèle, l'AMM du Subutex® émet des précautions d'emploi afin de favoriser le bon usage du médicament et de limiter son usage détourné. Ces recommandations et ces précautions d'emploi ont été précisées et réaffirmées par divers textes du ministère de la Santé, d'organisations professionnelles (ordre des médecins, ordre des pharmaciens, réseaux, etc.), ainsi que par le laboratoire Schering Plough, et relayées par la presse médicale.

14. Le Subutex®, nom commercial de la buprénorphine haut dosage, obtient une Autorisation de mise sur le marché en juillet 1995. Il est mis sur le marché en février 1996.

Elles peuvent être résumées ainsi :

- 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 et de la délivrance (fractionnée et 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 buprénorphine avec des benzodiazépines (qu'il doit donc éviter de prescrire, surtout à hautes doses, et les plus dangereuses comme le flunitrazépam ou le clorazépate) et/ou de l'alcool. Il doit veiller à la prise quotidienne unique sublinguale de la buprénorphine ;
- 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 ;
- les médecins généralistes (ainsi que les autres intervenants) sont invités à se former dans le domaine de la prise en charge des usagers de drogues.

La circulaire du 3 avril 1996 renforce ces orientations en recommandant aux médecins de prendre l'avis de confrères expérimentés et/ou spécialisés ; elle conseille vivement un travail en réseau avec les centres spécialisés, les pharmaciens et les confrères de ville. Elle précise que la prescription doit se faire sur ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours. La posologie conseillée est de 4 à 8 mg par jour et de 16 mg maximum. Il est recommandé que la délivrance se fasse par un pharmacien de ville contacté au préalable par le médecin et dont le nom est porté sur l'ordonnance. Elle doit être fractionnée, sauf mention expresse du prescripteur, (une fraction correspondant à une durée de 7 jours) depuis septembre 2000¹⁵.

15. Arrêté du 20 septembre 1999 relatif au fractionnement de la délivrance de certains médicaments à base de buprénorphine.

Les médicaments sans AMM dans l'indication de traitement de substitution

Les sulfates de morphine

Les sulfates de morphine sont en principe réservés au traitement de la douleur. Leur prescription à des fins de substitution est interdite depuis juin 1996, sauf « à titre exceptionnel, en cas de nécessité thérapeutique (contre-indications, inadaptation des traitements à la méthadone et à la buprénorphine aux besoins des patients), lorsque l'état du patient l'impose¹⁶ ». La décision dans ce cas doit être soumise à l'avis du médecin conseil de la Sécurité sociale, et les ordonnances sécurisées doivent porter systématiquement la mention « concertation avec le médecin conseil ».

L'indication des sulfates de morphine pour la substitution a souvent été justifiée par la nécessité d'envisager, pour les malades du Sida notamment, une évolution progressive du traitement vers le soin palliatif – évolution plus difficilement envisageable avec des produits présentant des effets antagonistes avec les morphiniques analgésiques.

Les sulfates de morphine ont l'intérêt d'avoir des effets « à libération prolongée » autorisant, pour le maintien d'un effet constant (analgésique ou de substitution), une prise toutes les 12 heures. Il s'agit de sels de morphine administrés sous forme de gélules (Skenan®) ou de comprimés (Moscontin®), qui ne doivent être, dans ce dernier cas, ni croqués ni écrasés, sous peine de libérer une quantité importante de morphine et de perdre leurs propriétés à longue durée¹⁷. Ils ne présentent pas d'effet antagoniste avec les autres opiacés. L'injection de Moscontin® peut provoquer des accidents pulmonaires (hypertension artérielle pulmonaire), du fait de la présence dans son excipient de talc allant se déposer sur les poumons. Le Skenan® a également pu être détourné : injecté ou longuement mâché, il a les effets de la morphine. L'absence d'effet seuil rend par ailleurs possible la surdose. Des cas de surdose ont été signalés avec les deux produits.

La synthèse des connaissances scientifiques, réalisée par le groupe de travail présidé par le professeur Jean-Louis Montastruc [8], conclut en 2001 que les sulfates de morphine ne répondent pas aux critères modernes d'un médicament de substitution et qu'il n'existe pas d'argument pour élaborer un dossier d'AMM qui pourrait être acceptable et recevable par l'AFSSAPS.

16. Note d'information de la Direction générale de la santé, 27 juin 1996.

17. *Prescrire*, mai 1992, tome 12, n° 118 in *Tensions et transformations des pratiques de substitution en ville*, A. Lalande et S. Grelet, rapport OFDT 2001.

Les codéines

Ces médicaments comprennent dans leur composition un alcaloïde de l'opium, la codéine. Le Néocodion® est le produit codéiné le plus connu et le plus utilisé. Indiqué officiellement pour le traitement de la toux, il constitue depuis longtemps, du fait de son accessibilité sans ordonnance en pharmacie, un dépannage d'urgence pour les usagers d'héroïne. Son faible dosage et sa courte durée d'action imposent d'en absorber des quantités importantes pour atténuer les effets du manque¹⁸.

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes s'est prononcée pour la poursuite de la surveillance du Néocodion®, sans modification de son statut, en octobre 2001. Le volume des ventes de la forme comprimé a diminué de moitié depuis la commercialisation de la buprénorphine haut dosage, passant de plus de 12 millions de boîtes en 1996 à 6 millions en 2001. En terme de morbidité, une étude propre du CEIP de Nancy, effectuée en 1997, indique que la prise de Néocodion® est présente chez 2 % des malades admis au service des urgences de Nancy pour convulsions : la responsabilité du camphosulfonate n'est cependant pas démontrée. La codéine est également retrouvée à des concentrations élevées dans de nombreux prélèvements *post mortem* effectués chez des toxicomanes. En conclusion, l'expert indique que même si l'usage détourné du Néocodion® a diminué depuis 1997, sa consommation par les polytoxicomanes persiste. Il est essentiellement utilisé dans un but de substitution mais semble-t-il aussi pour gérer les effets secondaires des produits stimulants tels que les amphétamines et la cocaïne¹⁹.

D'après les informations recueillies en 2000 par le dispositif TREND²⁰ de l'OFDT [9], il semble que l'on assiste à un déclin de la consommation « détournée » du Néocodion®, malgré sa facilité d'accès (2 € la boîte en pharmacie, sans ordonnance) au profit de la buprénorphine. Une enquête conjointe OFDT/Asud (association d'usagers de drogues) confirme ce déclin. Actuellement, il serait surtout consommé dans un cadre d'autosubstitution par des héroïnomanes l'utilisant depuis longtemps, mais également dans un but de « défonce » chez 20 à 25 % des consommateurs. Le Néocodion® est également consommé par une frange d'usagers très marginalisés, qui l'utilisent en dépannage faute d'héroïne ou de buprénorphine. Dans plus de la moitié des cas, le Néocodion® serait associé à de l'alcool.

18. La délivrance sans ordonnance est limitée à une boîte par personne, mais les consommateurs les plus dépendants peuvent en consommer six à huit boîtes par jour, (in *Tensions et transformations des pratiques de substitution en ville*, A. Lalande et S. Grelet, rapport publié par l'OFDT en avril 2001).

19. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes n° 48 du 18 octobre 2001.

20. Tendances récentes et nouvelles drogues.

Mais il peut aussi servir à « décrocher » : au bout de quatre à six jours, le Néocodion® permet de juguler le manque (« d'atteindre un état presque normal »), une diminution progressive des doses pouvant être envisagée. Les effets, assez rapides, se produisent environ vingt minutes après l'absorption des comprimés ; mais le soulagement du manque a pour contrepartie des nausées et des sensations de haut-le-cœur, et des effets secondaires plus ou moins importants selon les quantités ingérées (démangeaisons, ballonnements, flatulences, constipation). Certains s'inquiètent par ailleurs des effets à long terme du produit, lorsqu'il est pris à haute dose. Le sevrage est en outre difficile, si l'on en croit l'expérience de ceux qui ont longtemps été dépendants de produits codéinés et en ont été privés (ou s'en sont privés) brutalement.

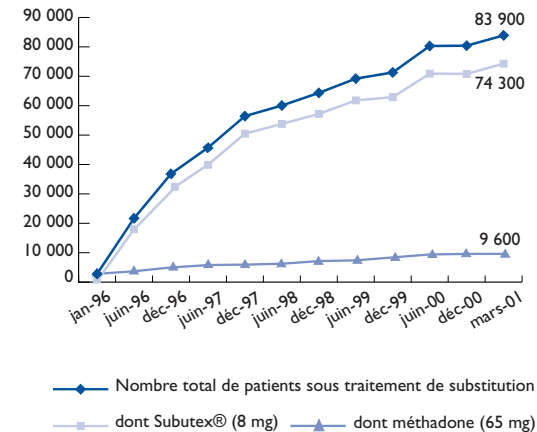
DISTRIBUTION DE L'OFFRE DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION

On estime entre 150 000 et 180 000 le nombre de personnes ayant une consommation problématique d'opiacés ou de cocaïne, principalement consommateurs d'opiacés [10]. Près de la moitié aurait bénéficié en 2000 d'un traitement de substitution. Pour près de 10 000 patients, il s'agirait de méthadone, et pour 74 000 de buprénorphine²¹. Le nombre de traitements par Subutex® représenterait ainsi à lui seul 88 % des traitements de substitution ayant une AMM dans cette indication. Ces évaluations reposent sur les chiffres de ventes des traitements de substitution convertis en nombres de patients traités en prenant comme hypothèse les doses moyennes journalières issues des recommandations de prescription, c'est-à-dire 65 mg pour la méthadone et 8 mg pour la buprénorphine haut dosage. Mais les données recueillies par l'enquête menée sur cinq sites en France [11] laissent penser que le nombre des sujets bénéficiant d'un traitement de substitution est ainsi surestimé. Les dosages moyens y sont le plus souvent supérieurs à 80 mg pour la méthadone et à 10 mg pour la BHD.

Cette différence de proportion s'explique notamment par les différences de cadre de prescription et de délivrance des deux traitements. En effet, la première prescription ou primo-prescription de méthadone ne peut être réalisée que par un médecin exerçant en centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST), ou par un médecin exerçant dans un établissement de santé. Ce n'est que lorsque le patient est stabilisé qu'un relais en ville est possible. L'offre de méthadone est donc largement déterminée par le nombre, l'activité et les stratégies sanitaires des CSST, alors que celle de la buprénorphine haut dosage dépend essentiellement de l'implication des médecins libéraux.

21. Source : Groupement pour l'élaboration et la réalisation des statistiques, GERS.

Estimation du nombre de patients sous traitement de substitution (à posologie moyenne constante)



Source : SIAMOIS, Institut de Veille Sanitaire ; DQS/SD6

Les Centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST)

Depuis le décret du 29 juin 1992²², toutes les structures spécialisées de soins aux usagers de drogues illicites, financées par l'État, sont désignées par le nom générique de Centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST). Les CSST peuvent être gérés par des associations ou par des établissements publics de santé. Leur mission est d'assurer une prise en charge médico-sociale et une prise en charge sociale et éducative qui comprend l'aide à l'insertion ou à la réinsertion. Plus particulièrement, ces centres doivent garantir l'accueil, l'orientation et l'information des toxicomanes et de leur famille ; le sevrage ainsi que l'accompagnement du sevrage lorsqu'il est réalisé en milieu hospitalier ; et le soutien à l'environnement familial.

22. Décret n° 92-590 du 29 juin 1992 portant sur les Centres spécialisés de soins aux toxicomanes, JO du 2 juillet 1992, p. 8 752 sq. (NOR : SANP9201106D).

L'offre de traitement par méthadone en CSST

Depuis fin 1993, les CSST sont autorisés à mettre en œuvre des traitements de substitution pour les personnes dépendantes majeures aux opiacés. En à peine deux ans, le nombre de centres assurant les traitements de substitution à base de méthadone est ainsi passé de 3 (expérimentaux) pour 52 places à 45 avec plus de 1 600 places fin 1994. L'objectif annoncé des 1 000 places était ainsi largement dépassé, ce qui traduisait « une volonté réelle d'une bonne partie des centres spécialisés de s'inscrire dans cette politique »[12].

Fin 2000²³, sur 192 CSST existant en France, 141 (soit 73 %) prescrivaient et dispensaient de la méthadone.

Fin 2000, la primo-prescription de méthadone n'était pas accessible dans 21 départements. Onze d'entre eux ne disposaient pas de CSST ambulatoires (Ariège, Cantal, Côtes-d'Armor, Creuse, Gers, Haute-Loire, Haute-Marne, Nièvre, Orne, Hautes-Pyrénées et Territoire de Belfort). Les dix autres départements disposaient de CSST mais ceux-ci ne prescrivaient pas de traitement méthadone (Aisne, Hautes-Alpes, Cher, Corrèze, Indre, Loir-et-Cher, Jura, Manche, Guyane et Réunion).

Sur les 79 départements équipés de CSST prescrivant de la méthadone, on en trouvait 52 pour lesquels tous les centres pratiquaient la primo-prescription de méthadone, et 27 dont seulement certains centres la prescrivaient. On observait ainsi que le potentiel de « places méthadone » pouvait encore être développé en fonction des besoins locaux.

En 2001, la méthadone est devenue accessible dans six départements supplémentaires : la Haute-Loire, l'Orne et les Hautes-Pyrénées où des CSST prenant en charge les traitements méthadone ont été créés ; le Loir-et-Cher, la Manche et la Réunion où ces traitements sont devenus accessibles dans les CSST. Au total, sur les 193 centres recensés 160 (soit 83 %) prescrivaient et dispensaient de la méthadone en 2001.

L'offre de traitement par buprénorphine haut dosage en CSST

Si la primo-prescription de méthadone reste l'exclusivité des CSST, ces centres ont aussi développé les traitements de substitution à base de buprénorphine haut dosage. Pour l'année 1999, l'analyse des rapports d'activités des CSST montre que 80 % prescrivaient de la méthadone (dont 15 % exclusivement) et 70 % de la buprénorphine haut dosage (dont 5 % exclusivement) [13].

23. Données recueillies par la Direction générale de la santé d'après les grilles remplies par les comités de suivi départementaux des traitements de substitution (Source : DGS/SD6B).

En 2000, sur l'ensemble des patients qui bénéficiaient d'un traitement de substitution en CSST, 51 % recevaient de la BHD et 46 % de la méthadone. Les 3 % restant recevaient soit des sulfates de morphine, soit des médicaments codéinés [78].

Les moyens médicaux des CSST

Les traitements de substitution concernent en moyenne 35 % des patients suivis en CSST, mais cette proportion varie de 4 % à 90 % selon les centres.

D'après les données des rapports d'activité, en 1999²⁴, 28 % du personnel des CSST relève de la sphère médicale, dont 10 % de médecins et 18 % de personnel infirmier. En moyenne, les centres disposaient d'un équivalent de temps plein de médecin (3/5^e de temps de psychiatre et de 2/5^e de temps de médecin généraliste), et d'un temps plein d'infirmier et ce, pour une file active moyenne de 60 patients substitués par centre.

Ces données se rapprochent de celles de 1998 où l'on observait 15 % de personnel infirmier et 11 % de médecins (7 % de psychiatres et 4 % de généralistes). La majorité du personnel (42 %) était constitué de professionnels du secteur social (18 % d'éducateurs, 15 % de psychologues et 9 % d'assistants sociaux) et 24 % de personnel administratif.

Les prescriptions et le suivi psychosocial dans les CSST

Selon le rapport sur l'accès à la méthadone [12], en France, les posologies initiales de méthadone sont de l'ordre de 40 à 50 mg pour atteindre une posologie optimale qui varierait les premiers mois entre 60 et 120 mg. La moyenne nationale observée, aussi bien en centre spécialisé qu'en ville, serait de 60 à 65 mg par jour. Mais là aussi les données varient en fonction des méthodologies des enquêtes. Celle réalisée à partir des ordonnances présentées au remboursement des Caisses d'assurance maladie du régime général [11] montre qu'à l'exception du site de Toulouse, les doses moyennes observées se situent au-dessus des 100 mg, dose d'entretien maximum recommandée pour un traitement de substitution par méthadone, (dose moyenne observée à Bordeaux : 121 mg, Lille 110 mg, Paris 131 mg, Toulouse, 69 mg).

24. Exploitation DGS-OFDT des rapports d'activité 1998 et 1999 des CSST ambulatoires.

Lors de la mise sur le marché des médicaments de substitution, un suivi des patients initiant des traitements de méthadone a été mis en place. Il a été confié à l'INSERM²⁵. Les 5 000 premiers patients admis en traitement de substitution à la méthadone étaient systématiquement inclus dans une enquête prospective comportant un bilan initial et des suivis tous les 6 mois. En mars 1998, 57 % des patients sont en traitement depuis moins d'un an et 17 % depuis plus de deux ans ; la dose moyenne prescrite était de 61 mg, les patients venaient au centre en moyenne 2 fois par semaine et subissaient en moyenne 3 contrôles urinaires par mois. Un peu plus de 4 patients sur 10 (43 %) avaient chaque mois des entretiens psychothérapeutiques et 44 % bénéficiaient d'un suivi social. Les traitements psychotropes étaient souvent prescrits : 28 % recevaient des antidépresseurs, 18 % des neuroleptiques et 44 % d'autres psychotropes.

Les facteurs de limitation de l'offre de traitement par méthadone

Depuis 1993²⁶, le cadre légal de la prescription de méthadone pose en quelque sorte le principe du « volontariat » des centres spécialisés pour la mise en œuvre de ces traitements. On ne dispose pas d'étude spécifique concernant les attitudes, les pratiques et les stratégies thérapeutiques de ces centres de soins, mais on sait que ceux-ci ont manifesté longtemps une forte réticence vis-à-vis des traitements de substitution [14]. Dans ce contexte, on peut penser que ce principe du « volontariat » est un facteur de limitation et de variabilité de l'offre de traitement de substitution de ces centres. Au-delà des réticences, le cadre de prescription de la méthadone constitue en lui-même un facteur de limitation de l'accès à ce traitement. Celui-ci dépend, en effet, d'une part des stratégies sanitaires des CSST et d'autre part des possibilités de relais en ville. Le renouvellement des patients, ou *turn-over*, et donc le nombre d'instauration de nouveaux traitements par méthadone dépendent notamment de la durée de la prise en charge par les centres avant le passage de relais en médecine de ville.

Les recommandations officielles suggèrent ce relais à partir de l'obtention d'une dose de méthadone permettant la stabilisation du patient. Mais cette notion de « stabilisation », à défaut de spécifications, reste à l'appréciation des centres et peut ainsi induire de leur part une « rétention active » des patients.

25. Enquête nationale méthadone (Facy, F. – INSERM U. 302, 1999).

26. Circulaire DGS n° 72 du 9 novembre 1993.

Les relais en ville peuvent également être limités par un défaut d'implication des médecins libéraux entraînant le maintien des patients dans les centres, même lorsqu'ils sont jugés stabilisés.

Les traitements en médecine libérale

Avant 1996, peu de médecins généralistes se déclaraient favorables à la prise en charge des toxicomanes en cabinet libéral pour les problèmes directement liés à l'usage de drogues. Nombre d'entre eux s'opposaient à l'utilisation de médicaments à base de dérivés morphiniques pour traiter les états de manque, réaliser un sevrage ou une substitution [15-18]. Et ce, malgré l'intérêt médical présenté par ces médicaments pour soulager les troubles liés à l'état de manque ou pour aider au sevrage [19].

Traitements de substitution en médecine de ville : implication des médecins et évolution

En avril 1996, lors de la mise à disposition de la buprénorphine haut dosage en médecine libérale, une enquête [20] a été réalisée auprès d'un échantillon représentatif composé de 1 186 généralistes. Elle montre que si 53 % des médecins ont reçu un héroïnomanes durant l'année précédente, ils ne sont que 24 % à en prendre en charge.

Une petite minorité (8 %) en prenait alors en charge 3 ou plus, et assurait ainsi le suivi de 75 % des héroïnomanes pris en charge par l'ensemble de l'échantillon. Seulement 13 % des médecins déclaraient que face à une demande de substitution ils accepteraient de prescrire de la buprénorphine, contre 19,5 % qui choisissaient de prescrire des benzodiazépines et de suggérer un sevrage et 67,5 % qui préféreraient réorienter le patient vers un centre.

On a alors pu montrer [21] que les attitudes des médecins vis-à-vis des usagers de drogues et des médicaments morphiniques étaient au cœur non seulement de leur acceptation de prise en charge des usagers de drogues, mais aussi de leurs stratégies et de leurs décisions de prise en charge. Face à une demande de traitement de substitution, les médecins qui optaient pour la substitution étaient les plus favorables à l'augmentation des doses de morphiniques pour traiter la douleur dans le cadre d'une phase terminale de cancer, et plus nombreux à se déclarer à l'aise avec un patient usager de drogues. Par contre, les médecins qui choisissaient de prescrire des benzodiazépines en suggérant un sevrage se caractérisaient par leur réticence vis-à-vis de la prescription de morphiniques y compris dans le cadre du traitement de

la douleur. Les médecins qui optaient pour la réorientation vers un centre manifestaient des attitudes plus négatives vis-à-vis des toxicomanes et de leur prise en charge en médecine libérale. Ils étaient peu nombreux à déclarer être à l'aise avec un patient usager de drogues tout en étant plus nombreux à se déclarer en accord avec les opinions : « *Les toxicomanes doivent être traités comme des délinquants* » et « *je comprends les médecins qui refusent de prendre en charge des toxicomanes* ».

Fin 1998, près de trois ans après, l'enquête « Baromètre santé médecins généralistes » [22], réalisée sur un échantillon représentatif de 2 070 médecins généralistes, montre que 80 % des médecins ont reçu un héroïnomanes durant l'année précédente. Sur l'ensemble des médecins, 31 % déclaraient en suivre au moins un pour un traitement de substitution, 28 % prescrivaient de la BHD et 5 % de la méthadone. Parmi les médecins qui prescrivaient ces traitements, 63 % disaient le faire en liaison avec une structure spécialisée.

Pour une majorité de médecin, cette modalité de prise en charge reste cependant limitée à un petit nombre de patients. Cette tendance, déjà pressentie en 1996, s'observe encore quatre ans après la mise à disposition de la BHD. L'étude OFDT/CNAMTS [11] réalisée sur cinq sites de France montre que de nombreux médecins n'ont suivi qu'un ou deux patients. En fonction des sites, ceux-ci représentent de 50 à 66 % des médecins prescripteurs de BHD. De manière générale, une grande partie des patients est prise en charge par une petite partie des médecins prescripteurs : 54 à 80 % des patients qui bénéficient d'un traitement de substitution en ville sont suivis par moins de 20 % des médecins. Dans les Bouches-du-Rhône [23, 24], 21,2 % des médecins généralistes sont prescripteurs de buprénorphine haut dosage, 59,5 % d'entre eux ne suivent qu'un ou deux patients et seulement 10 % plus de dix patients différents.

En 2001 [25], parmi les médecins qui prennent en charge des héroïnomanes presque trois sur quatre déclarent proposer « le plus souvent » ou « toujours » un traitement de substitution doublé d'un soutien psychologique aux patients toxicomanes qu'ils envisagent de suivre. Cette enquête réalisée par la société Eval montre que la prescription des traitements de substitution est plus fréquente parmi les médecins formés à la toxicomanie ou faisant partie d'un réseau (91 % vs 60 % pour ceux qui ne le sont pas). Environ un médecin sur trois se déclare favorable à l'initiation des traitements de méthadone en ville ou encore à la mise à disposition de traitements de substitution par les sulfates de morphine (Skenan®, Moscontin®). La grande majorité des médecins se déclare en faveur du développement de formes galéniques non injectables (80 %). Seul un médecin sur quatre se dit favorable au développement de formes injectables. Plus de la moitié des médecins sont favorables à des possibilités de prise en charge différentes, qu'il

s'agisse de l'accompagnement psychologique, du suivi psychiatrique ou de la prise en charge en CSST par exemple. Cependant, trois médecins sur quatre avouent rencontrer des difficultés pour faire prendre en charge ces patients autrement, pour des raisons qui, de leur point de vue, tiennent au manque d'intérêt porté par les spécialistes, aux délais d'attente pour l'entrée en CSST ou encore aux complications administratives posées par l'admission des toxicomanes à l'hôpital.

Chez les médecins qui prescrivent des traitements de substitution, l'acceptation s'accompagne le plus souvent de conditions. L'enquête réalisée par Eval montre que, parmi eux, deux sur trois disent qu'il leur arrive de refuser de suivre certains patients, notamment quand ils pensent que l'usager de drogues « ne vient en consultation que pour obtenir sa dose », quand le patient refuse de respecter le contrat thérapeutique proposé, ou bien quand il s'agit d'un patient « de passage », qui ne fait pas partie de la clientèle du médecin. On observe ainsi l'élaboration de normes relatives à la prescription de ces traitements [26]. Ces normes relèvent de l'évaluation par les médecins de la légitimité de cette pratique en regard des valeurs médicales et notamment du principe de « *primum non nocere* » (tout d'abord ne pas nuire) [27]. La prescription des traitements de substitution se présente ainsi le plus souvent comme une pratique conditionnelle, reposant sur la définition des limites de la prise en charge médicale.

L'accompagnement psychosocial en médecine de ville

Les patients traités « en ville » auraient peu recours aux offres d'aide psychosociale proposées dans le cadre des réseaux ou des centres spécialisés, ce qui amène à s'interroger sur les modalités du suivi « psychosocial ».

Ainsi, une étude réalisée dans le Vaucluse [28] auprès de douze 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 ». 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. L'enquête réalisée par la CPAM des Vosges [29], directement auprès des patients sous traitement, montre que pour environ 70 % d'entre eux la prescription de buprénorphine ne s'est accompagnée d'aucune prise en charge psychosociale. 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.

Cette question du suivi qui accompagne les prescriptions de substitution en médecine de ville se pose aussi pour celles réalisées dans les centres où l'on a

pu voir que seulement 43 % des sujets recevant de la méthadone avaient chaque mois des entretiens psychothérapeutiques et que 44 % bénéficiaient d'un suivi social²⁷.

Il est à l'heure actuelle impossible de rendre compte des modalités que prennent le suivi ou l'accompagnement psychosocial des patients sous traitement de substitution.

Les réseaux toxicomanie-ville-hôpital

Les réseaux sont des dispositifs promus par les autorités sanitaires publiques pour améliorer la coordination et la qualité de la prestation médicale, soit en direction d'une population particulière, soit en direction d'une pathologie spécifique (VIH, hépatites...). L'expérience de travail en réseau remonte à 1991 pour les médecins impliqués dans le suivi de patients atteints du VIH. L'objectif de ces réseaux était d'impliquer les médecins libéraux dans la prise en charge de patients atteints du VIH en les sensibilisant par des actions de formation. Dans ce cadre, certains médecins généralistes ont pu trouver un lieu d'expression des problèmes spécifiques liés aux difficultés de suivi des patients toxicomanes.

La loi de 1996, portant réforme de l'hospitalisation publique et privée, a institué par la suite les dispositifs de réseaux de soins et recommandé leur création pour la prise en charge de certaines pathologies, populations et activités de soins. Présentés comme une étape importante de la régulation conjointe de l'offre et de la demande en matière de soins, les réseaux entendent promouvoir une gestion centrée sur le patient par une prise en charge globale de celui-ci [30]. Conçus comme des organisations coopératives et structurées au service du patient, ils poursuivent plusieurs objectifs : la continuité et la coordination des soins, l'orientation adéquate du patient, la formulation de réponses graduées aux besoins de santé. Les réseaux toxicomanie ont trouvé naturellement leur place dans ces dispositifs.

Un réseau c'est, au minimum, une association bipartite liant un centre hospitalier et un groupement de médecins généralistes. Au mieux, c'est une structure fédérant un réseau ville-hôpital et diverses composantes (associations ou institutions) intervenant dans la prise en charge sanitaire et sociale des usagers de drogues, voire la prévention ou la réduction des risques. Leur structure de direction et d'administration est identifiable, mais leurs contours sont souvent assez flous. Théoriquement, ces réseaux doivent impliquer tous les professionnels de santé concernés par le suivi des patients.

27. Enquête nationale méthadone (Facy, F. – INSERM U. 302, 1999).

Leur étendue renvoie tantôt au nombre de professionnels potentiellement mobilisables dans la prise en charge d'usagers de drogues (traduit sous forme de liste d'adhérents ou de médecins susceptibles de suivre des patients sous substitution), tantôt au rayonnement du réseau dans le milieu médical (évalué par l'effectif du public assistant aux soirées de formation). Tous les réseaux ne sont pas réductibles à un seul type d'organisation et peuvent inégalement affecter le caractère individuel de la pratique médicale [31]. Les réseaux diffèrent par leur organisation (plus ou moins forte assise hospitalière, plus ou moins grand pouvoir conféré à l'instance de coordination), par leurs activités (centrées sur la prise en charge des patients ou sur le soutien aux professionnels), par leurs productions (connaissance des populations et/ou des pathologies, élaboration de protocoles thérapeutiques, définition globale de la démarche médicale), ainsi que par le caractère normatif qui leur est associé [32]. Enfin, les réseaux varient aussi par leur type d'inscription dans la communauté médicale et les rapports qu'ils entretiennent avec la profession (centre de définition de bonnes pratiques, promotion de nouvelles conceptions de l'intervention médicale, ou médecins de ville généralistes « spécialisés » dans la prise en charge de la toxicomanie dans un secteur urbain déterminé).

Le développement des réseaux toxicomanie-ville-hôpital répond à la nécessité d'un travail pluridisciplinaire pour assurer une formation spécifique aux différents acteurs de soins et améliorer la prise en charge des personnes toxicomanes tout au long de leur trajectoire, en particulier en leur offrant un accès aux soins plus précoce. Cette pratique est une démarche qui permet de prendre en compte les divers aspects de la prise en charge d'un patient tout en donnant aux partenaires une formation et un espace de réflexion et de rencontres [26].

D'après le bilan des comités de suivi départementaux des traitements de substitution (Direction générale de la santé, SD6B) se rapportant à l'année 1998, des fonctionnements en réseau sont signalés dans la majorité des départements. Il s'agit soit de réseaux effectivement financés, soit de réseaux informels non financés.

Le « travail en réseau » est considéré comme la condition première de l'efficacité d'un traitement de substitution notamment pour la buprénorphine prescrite en première intention en médecine de ville [33]. 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* » [34]. L'essentiel ne serait pas d'être inscrit dans un réseau formel mais de développer une « *pratique collaborative* » avec ses partenaires, dans ou hors réseau [35].

L'implication des médecins généralistes dans les réseaux

Fin 1998, l'enquête « Baromètre santé médecins généralistes » [22, 36], montre que parmi les médecins qui prescrivent les traitements de substitution, seulement 17 % (5,7 % de l'échantillon total) déclaraient faire partie d'un réseau. Ces médecins se caractérisent par un investissement plus important dans la prise en charge des toxicomanes et notamment des héroïnomanes : ils en reçoivent plus, en moyenne 11,2 par mois vs 1,2 pour ceux qui ne participent pas à un réseau, et en suivent plus, en moyenne 10 par mois vs 2,6 pour ceux « hors réseau ». La « pratique collaborative » dans et hors réseau est plus largement répandue : 63 % des médecins prescripteurs de traitements de substitution déclarent le faire le plus souvent en liaison avec une structure spécialisée.

L'implication des CSST dans les réseaux

Les CSST, y compris ceux qui disposent d'un hébergement thérapeutique collectif, 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'ANIT [37]. Mais leur place effective au sein des réseaux est variable : parfois déterminante dans sa constitution, parfois très marginale voire inexistante. Cela dépend en grande partie du positionnement du centre et de sa capacité à offrir des services adaptés : certains ne prescrivent pas la buprénorphine 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.

Offre de traitement et populations spécifiques

Les programmes expérimentaux des Bus méthadone

Malgré l'expansion des traitements de substitution, les conditions d'accès à la méthadone peuvent rester difficiles pour certaines populations. Pour faciliter cet accès, deux programmes expérimentaux de délivrance de méthadone à partir de bus itinérants ont été mis en place par Médecins du Monde à Paris en 1998 et à Marseille en 2000.

Ainsi, le programme Bus méthadone de Paris s'est fixé pour objectifs d'aller à la rencontre d'une population d'usagers n'ayant peu ou pas de contact avec les

structures de prise en charge existantes, ou d'usagers en rupture de soins, d'améliorer l'accès à la substitution par la méthadone afin de réduire les risques liés aux pratiques toxicomaniaques et notamment à l'injection. Dans ce cadre, l'objectif n'est ni l'abstinence ni la maintenance mais l'amélioration de l'accès aux filières de soins et aux structures de prise en charge sociale.

Le rapport d'évaluation de ce programme [38] sur la période allant de janvier 1998 à mars 1999 relève que dans cette phase de « démarrage » du programme, le flux des usagers s'établit à : « 391 patients accueillis de janvier 1998 au début mars 1999, soit 341 nouveaux usagers en 1998 et 46 de janvier à début mars 1999. Chaque jour, de 60 à 70 patients ont approximativement recours au Bus (entre 100 et 120 en 2000). Le mouvement des patients est très intense : les admissions se font à un rythme régulier de 17 à 40 personnes par mois, et il faut compter de 16 à 32 sorties concertées par mois, 54 ré-inclusions au cours de l'année 1999 dont une vingtaine de patients réadmis dans le programme au cours des deux premiers mois de 1999.

Sur 295 patients qui ont quitté le programme au total, 162 (55 %) correspondent à des sorties concertées et 133 (45 %) à des sorties de fait (autrement dit, les patients perdus de vue ou non revus depuis plus de deux mois par le Bus ni par les autres structures qui fonctionnent en réseau avec ce dernier). Des événements critiques (incarcération, hospitalisation, voire peut-être décès) ou des initiatives personnelles non repérées (inscription à un autre programme, changement pour une autre consommation, etc.) expliquent cette déperdition.

Les patients restent en moyenne 3 mois dans la structure. Parmi les personnes perdues de vue 58 % sont restées au moins 1 mois. Un patient sur cinq (22 %) est toujours maintenu dans le programme après 6 mois d'inclusion. »

Ces programmes, en revendiquant une mission de repérage et de passerelle pour l'accès aux filières de soins et aux structures de prise en charge sociale, constituent ainsi un relais privilégié pour les populations marginalisées. L'évaluation montre qu'elles ne sont pas les seules à utiliser ces dispositifs, certains patients le font notamment pour leur accessibilité horaire.

Accès en milieu carcéral

Dans les prisons françaises se retrouve un nombre important de détenus toxicomanes. Ce pourcentage oscillerait, selon les sources et les régions²⁸ [39-41] entre 20 et 40 % et représentait en 1996 la première cause de détention en France. La sur-

28. J.-P. Jean « Groupe de travail sur la lutte contre l'introduction de drogues en prison et sur l'amélioration de la prise en charge de toxicomanes incarcérés », Rapport à Monsieur le garde des Sceaux, Paris, ministère de la Justice, 1996, 97 p.

représentation des usagers de drogues dans le milieu carcéral, la précarité de leur état de santé [42, 43] ainsi que leurs comportements à risques qui les ont exposés et continuent de les exposer à la contamination par le VIH et par les virus de l'hépatite B et C, ont conduit les pouvoirs publics à prendre des dispositions afin de mener une politique de réduction des risques. Ainsi, la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 et son décret d'application²⁹ réforment le système de santé du milieu carcéral. Les établissements pénitentiaires deviennent un lieu où l'on soigne, où l'on assure « à la population incarcérée une qualité et une continuité des soins équivalentes à celles dont dispose l'ensemble de la population ». La santé en milieu pénitentiaire devient alors un enjeu fort pour la Santé publique, car le monde carcéral est principalement composé de sujets jeunes, souvent socialement défavorisés ou mal insérés, pour qui les préoccupations liées à la santé ne sont pas prioritaires et donc négligées.

Pour la prise en charge des soins, les prisons sont dotées d'Unité de consultations et de soins ambulatoires (UCSA). En outre, il existe 16 CSST en milieu pénitentiaire. Ces centres sont installés dans les maisons d'arrêt. Leur mission est de coordonner les actions en faveur des détenus toxicomanes et de préparer leur sortie. Ils sont placés sous l'autorité médicale du praticien hospitalier responsable du secteur de psychiatrie en milieu pénitentiaire, et du directeur du centre hospitalier de rattachement.

Les services sanitaires ont été autorisés par la circulaire DGS/DH n° 96-239 du 3 avril 1996, d'une part à poursuivre les traitements par méthadone et par buprénorphine haut dosage initiés à l'extérieur et, d'autre part, à initier des traitements par buprénorphine haut dosage « essentiellement dans la perspective d'une préparation à la sortie. »

Dans un rapport daté de novembre 1996 [43] qui avait pour objectif de dresser l'état d'avancement de la loi du 18 janvier 1994, le professeur Gentilini donne des éléments de référence quant à la période d'incarcération et les traitements de substitution. Pour ce qui est de la méthadone, c'est la durée d'incarcération inférieure à 6 mois qui dicte la poursuite du traitement. Pour les incarcérations de longue durée (plus de 6 mois), le rapport recommande «... un sevrage dégressif de manière à obtenir l'abstinence au terme d'un programme de plusieurs mois. Si nécessaire, dans l'optique de la préparation à la sortie ou à l'approche de la dernière permission, il pourra être proposé à ces patients la réintroduction d'un traitement par méthadone... ».

29. Décret 94-929 du 27 octobre 1994 relatif aux soins dispensés au détenus par les établissements de santé assurant le service public hospitalier, à la protection sociale des détenus et à la situation des personnels infirmiers des services déconcentrés de l'administration pénitentiaire. Journal Officiel, 28 octobre 1994.

Suite à ce rapport, une seconde circulaire³⁰ élargit le cadre légal des traitements de substitution qui peuvent être poursuivis ou initiés : « Une primo-prescription de méthadone pourra désormais être initiée, en cours de détention pour des toxicomanes présentant une pharmacodépendance avérée aux opiacés, dans le cadre d'un processus de soins et d'insertion sociale, dont les modalités et les conditions auront été définies avec attention. Ce traitement doit être initialement prescrit par un médecin d'un centre spécialisé de soins aux toxicomanes... Comme le Subutex®, la méthadone doit être administrée par le personnel soignant. »

La première enquête [44] sur les traitements de substitution en milieu pénitentiaire a été réalisée en 1998. Elle laissait apparaître une insuffisance de recours aux traitements de substitution. Seuls 2 % des détenus en bénéficiaient et pour 83 % d'entre eux il s'agissait d'une poursuite des traitements initiés à l'extérieur. En 1999, les interruptions de traitement concernaient 19 % des sujets au moment de leur incarcération.

En décembre 2001³¹, sur les 47 311 personnes écrouées dans les établissements pénitentiaires, 2 548 (soit 5,4 %) recevaient un traitement dont 2 182 par BHD (85,6 %) et 366 par méthadone (14,4 %). On note que 84,6 % de ces prescriptions relèvent du renouvellement d'un traitement initié antérieurement, que ce soit pour la méthadone (87 %) ou pour la BHD (84 %). Les interruptions de traitement au moment de l'incarcération sont en baisse, et ne concernaient plus que 5,5 % des sujets (4,6 % pour la BHD et 0,9 % pour la méthadone).

La part des prescriptions initiales de méthadone en prison est aussi en baisse en 2001 par rapport à 1999. Elle ne concerne plus que 13 % (vs 29 % en 1999) de l'ensemble des détenus recevant de la méthadone. Cette baisse peut s'expliquer par un effet de plafond du nombre de prise en charge de la méthadone restreinte au cadre des CSST. En 1999, les CSST suivaient 272 détenus pour un traitement par méthadone, en 2001 ce nombre est passé à 366.

L'accessibilité de la méthadone en prison devrait pour l'avenir être facilitée par la circulaire du 30 janvier 2002 qui élargit l'autorisation d'initier ce traitement, aux médecins des UCSA et des équipes de psychiatrie. Cette possibilité était jusqu'à réservée aux CSST qui n'étaient qu'au nombre de 16 pour l'ensemble des établissements carcéraux (116 maisons d'arrêts, 36 centres de détentions, 16 établissements mixtes).

30. Circulaire DGS/DH/DAP n° 96-739 du 5 décembre 1996 relative à la lutte contre l'infection par le VIH en milieu pénitentiaire.

31. Résultats de l'enquête un jour donné du 3 au 7 décembre 2001 sur les traitements de substitution en milieu pénitentiaire. Rapport DGS/DHOS/SD6B.

IMPACT SANITAIRE ET SOCIAL DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION

Les objectifs généraux fixés à la diffusion des traitements de substitution étaient de prévenir la survenue de problèmes sanitaires découlant de l'usage d'opiacés. Les indicateurs d'efficacité de ces traitements se déclinent ainsi en termes de changements de comportement et concernent la réduction de la consommation de substances illicites avec notamment pour corollaire la réduction des risques de contamination par le VIH et le VHC grâce à l'abandon des pratiques d'injection.

Depuis l'introduction des traitements de substitution, les études s'intéressent aux effets attendus et indésirables de cette stratégie de prise en charge. Ces recherches revêtent un caractère parcellaire, certaines interrogeant directement les sujets qui bénéficient de ces traitements, d'autres s'appuyant sur les données produites par les organismes gouvernementaux (Institut de Veille Sanitaire, Office de contrôle et de répression des infractions aux stupéfiants, etc.). Les enquêtes auprès des usagers sont menées soit auprès de ceux qui sont suivis par des CSST, soit auprès de patients suivis en médecine générale de ville. Certaines offrent un point de vue descriptif général, d'autres introduisent la dimension temporelle comme indicateur d'évolution des comportements.

L'ensemble permet cependant de dresser un premier bilan concernant l'impact des traitements de substitution sur la gestion et la prévention des problèmes sanitaires découlant de l'usage d'opiacés.

LE RECOURS AUX SUBSTANCES PSYCHOACTIVES

Si la réduction du recours aux substances illicites figure parmi les objectifs principaux des traitements de substitution, les études ont pour la plupart étendu leurs investigations à un ensemble plus large de substances psychoactives, reproduisant tout ou partie des effets recherchés par les sujets avec la consommation de produits opiacés. Ces données rapportent ainsi l'usage de substances psychoactives concomitamment à la prise d'un traitement de substitution.

L'enquête OPPIDUM [45, 46], qui est réalisée une fois par an, concerne les sujets fréquentant les centres spécialisés. Son principal objectif est de surveiller l'évolution de la consommation des substances psychoactives des sujets présentant une pharmacodépendance, et d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des médicaments. Elle permet d'évaluer les consommations des patients bénéficiant d'un traitement de substitution dans le cadre d'un protocole thérapeutique, mais aussi celles des sujets qui en consomment hors d'un protocole. Parmi les sujets interrogés, l'enquête OPPIDUM permet également de distinguer ceux qui bénéficient de la BHD dans le cadre d'un CSST, de ceux pour lesquels ce traitement est prescrit et suivi en médecine de ville. Cette enquête permet ainsi de mettre en perspective les données observées pour un groupe relativement aux autres, et d'en dégager des tendances.

Le dispositif TREND de l'OFDT renseigne sur les usagers des structures bas seuil. Ce dispositif a pour objectif la diffusion d'éléments de connaissance sur les phénomènes émergents liés aux usages de drogues. Il s'intéresse aux modalités d'usage des produits, aux produits, aux dommages associés et aux nouvelles populations d'usagers ainsi qu'aux perceptions et représentations.

Recours aux substances psychoactives et traitements de substitution

Sujets fréquentant les centres spécialisés : source OPPIDUM

Les données présentées dans le tableau page ci-contre, décrivent les consommations déclarées par les sujets fréquentant les centres spécialisés enquêtés en 1998.

Chez les sujets recevant un traitement de substitution dans le cadre d'un protocole thérapeutique, on met en évidence une consommation de substances psychoactives en parallèle au traitement. En moyenne, près de deux produits psychotropes sont ainsi consommés en sus des traitements. Concernant les substances illicites, on note pour environ 10 % des sujets une persistance de consommation d'héroïne malgré les traitements. Ce phénomène s'observe de manière similaire pour les groupes recevant de la méthadone ou de la BHD, respectivement 9 % et 10 % en consomment. La prise de cocaïne, quant à elle, est plus fréquente chez les patients sous méthadone, elle concerne 16 % d'entre eux alors qu'ils ne sont que 7 % chez ceux recevant de la BHD. Ces consommations se modulent cependant en fonction de la fréquence des prises. Ainsi, on remarque, chez les sujets recevant de la BHD, qu'un tiers de ceux qui consomment de l'héroïne le fait de manière quotidienne,

Caractéristiques des consommations selon le produit de substitution et son mode d'utilisation

Consommation associée	Patients sous protocole méthadone	Patients sous protocole buprénorphine	Patients sous « buprénorphine hors protocole »
	(n = 420)	(n = 552)	(n = 53)
Benzodiazépines	25 %	20 %	45 %
Cocaïne	16 %	7 %	20 %
Dépendance alcoolique	13 %	16 %	7 %
Héroïne	9 %	10 %	35 %
Antidépresseurs	5 %	4 %	0 %
Neuroleptiques	5 %	4 %	2 %
Codéine	2 %	1 %	0 %
Nombre moyen de produits	2.1	1.8	2.7

Source : (OPPIDUM, enquête 10 ; octobre 1998)

alors qu'ils ne sont qu'un sur cinq parmi ceux qui en consomment tout en recevant de la méthadone. Cette différence entre les deux groupes est encore plus nette concernant la consommation de cocaïne, 48 % des sujets qui en consomment le font de manière quotidienne dans le groupe recevant de la BHD, alors qu'ils ne sont que 23 % pour le groupe recevant de la méthadone.

En dehors des substances illicites, les benzodiazépines viennent au premier rang des substances psychoactives consommées par les sujets sous traitement de substitution, qu'ils soient sous méthadone ou sous BHD, près d'un sujet sur quatre en consomme.

Un autre phénomène important chez ces patients est la prévalence de la dépendance alcoolique dans ces deux populations. Hormis la cocaïne pour le groupe sous méthadone, l'alcool est la deuxième substance associée aux traitements de substitution.

Lorsque l'on s'intéresse aux sujets consommant de la BHD hors protocole thérapeutique, on note qu'ils sont plus nombreux à faire usage de benzodiazépines (45 %), d'héroïne (35 %), et de cocaïne (20 %) que ceux bénéficiant d'un véritable traitement de substitution. En revanche, ils sont nettement moins nombreux à recourir à l'alcool (7 %) que les sujets sous protocole de substitution.

Ces observations se confirment dans l'ensemble pour les données recueillies lors de l'enquête réalisée en 2001 (tableau suivant).

Consommation associée	Patients sous protocole méthadone (n = 962)	Patients sous protocole buprénorphine (n = 1 092)	Patients sous « buprénorphine hors protocole » (n = 119)
Benzodiazépines	24 %	21 %	33 %
Dépendance alcoolique	15 %	16 %	22 %
Héroïne	11 %	10 %	31 %
Antidépresseurs	9 %	8 %	6 %
Cocaïne	7 %	5 %	15 %
Neuroleptiques	7 %	7 %	9 %
Codéine	1 %	1 %	0 %
Nombre moyen de produits	2.2	2	2.6

Source : (OPPIDUM enquête 13 ; octobre 2001)

Recours aux substances psychoactives et modalité de suivi de la BHD

Une deuxième série de résultats de l'enquête OPPIDUM compare les consommations de substances psychoactives des sujets recevant de la BHD dans le cadre d'un protocole thérapeutique, en distinguant ceux dont le suivi est réalisé par un médecin généraliste de ville et ceux dont le suivi est réalisé dans le cadre d'un CSST.

Consommations de substances psychoactives en fonction du mode de suivi

Consommation associée	BHD suivi par un médecin généraliste (n = 200)	BHD suivi par un centre spécialisé (n = 352)
Benzodiazépines	23 %	18 %
Dépendance alcoolique	14 %	17 %
Héroïne	14 %	9 %
Cocaïne	8 %	6 %
Antidépresseurs	4 %	4 %
Neuroleptiques	2 %	5 %
Codéine	1 %	1 %
Nombre moyen de produits	1.9	1.7

Source : (OPPIDUM, enquête 10 ; octobre 1998)

En 1998, bien que les sujets suivis dans les CSST présentent un moindre recours aux substances illicites (9 vs 14 % pour l'héroïne et 6 vs 8 % pour la cocaïne), et qu'inversement les sujets suivis par les médecins présentent moins souvent une dépendance alcoolique (14 vs 17 %), on observe des profils relativement similaires de consommation de substances psychoactives entre les sujets qui reçoivent de la BHD dans le cadre d'un CSST et ceux qui sont suivis par un médecin généraliste de ville pour le même traitement.

Par contre, les données de l'enquête 2001 font apparaître un recours plus important à l'héroïne chez les sujets suivis en médecine générale pour un traitement de substitution par BHD.

Consommation associée	BHD suivi par un médecin généraliste (n = 434)	BHD suivi par un centre spécialisé (n = 566)
Benzodiazépines	26 %	19 %
Héroïne	19 %	7 %
Dépendance alcoolique	17 %	16 %
Antidépresseurs	6 %	9 %
Cocaïne	6 %	4 %
Neuroleptiques	4 %	8 %
Codéine	1 %	0 %
Nombre moyen de produits	2.2	2

Source : (OPPIDUM, enquête 13 ; octobre 2001)

Sujets fréquentant les dispositifs bas seuil : source TREND³²

Parmi les sujets fréquentant les dispositifs bas seuils, plus de la moitié (55 %) des usagers de BHD déclare n'avoir consommé que de cet opiacé au cours du mois, ce qui peut traduire un usage s'exerçant essentiellement dans un cadre thérapeutique. Toutefois, une proportion importante a consommé deux (29 %) ou trois (12 %) substances psychoactives en sus. Plus des trois quarts (77 %) des personnes rapportent l'usage d'un à cinq produits différents au cours du mois écoulé. La cocaïne, le crack et les médicaments psychotropes sont consommés par près de la

32. Le réseau d'observation TREND de l'OFDT : il s'agit d'un recueil qualitatif annuel auprès de structures bas seuils, de centres de soins et d'observateurs en milieu festif techno. Il concerne dix sites urbains métropolitains et trois DOM.

moitié d'entre eux (49 %), les produits de synthèse par un tiers (33 %), les produits hallucinogènes par près d'un quart (24 %), les solvants ou les poppers par moins de 7 %.

Traitements de substitution et tendances de consommation de substances psychoactives

Les données de l'enquête OPPIDUM, concernant les usagers des centres spécialisés, permettent d'observer un moindre recours aux substances illicites mais aussi aux benzodiazépines des sujets inclus dans un protocole de substitution. Cette tendance est nette bien que relative à des sujets qui utilisent la BHD hors protocole mais qui, néanmoins, fréquentent les centres de soins. En contrepartie, ces données soulèvent la question de l'alcoolisation des patients bénéficiant d'un traitement de substitution (13 % chez ceux recevant de la méthadone et 16 % chez ceux recevant de la buprénorphine dans le cadre d'un protocole thérapeutique).

Ces tendances générales observées chez des sujets fréquentant des CSST se confirment auprès d'autres populations. Ainsi, l'enquête de AIDES menée en 2001 auprès de patients recevant un traitement de substitution (méthadone ou BHD) délivré et suivi soit par un CSST soit en médecine générale de ville, montre que 23 % des sujets ont une consommation occasionnelle (moins d'une fois par semaine) d'héroïne et 26 % de cocaïne. En revanche, 26 % des sujets consomment quotidiennement des benzodiazépines, 72 % de l'alcool et 86 % du cannabis.

Mais encore, parmi les usagers de drogues suivis dans le cadre hospitalier pour leur infection à VIH (cohorte MANIF), on observe que sur les 186 patients déclarant une consommation de drogues, ceux bénéficiant d'un traitement de substitution se distinguent de ceux qui n'en bénéficient pas en étant plus nombreux à s'injecter de la cocaïne (42,4 % vs 27,6 %) ou de la BHD (21,3 % vs 2,4 %) [47].

Lorsque l'on introduit la dimension temporelle de durée du traitement, on observe le même type de résultat avec une baisse du recours aux drogues illicites et une augmentation de la consommation d'alcool. L'enquête OPPIDUM montre que les sujets mis sous protocole méthadone depuis plus de un an se différencient de ceux en recevant depuis moins d'un an en étant significativement moins consommateurs d'héroïne (5 % vs 12 %). L'enquête SPESUB [48, 49], menée auprès de patients suivis par des médecins généralistes de réseau montre qu'au bout de deux ans de traitement par BHD, la proportion de patients consommant de l'héroïne a fortement diminué. Elle ne concerne plus que 11 % des patients alors qu'ils étaient 40 % en début de traitement. De même, pour la consommation de cocaïne : 17 % vs 44 %. En revanche, la dépendance à l'alcool, déclarée initialement chez 20 %

d'entre eux, s'est aggravée et concerne, deux ans après, 32 % des sujets. Les enquêtes ANISSE [50] et ARES [51] montrent que ces tendances sont déjà observables au bout de six mois et un an de traitement par BHD.

Ces données de consommation de substances psychoactives, bien que témoignant d'une baisse de la consommation des produits opiacés illicites, relèvent de nouveaux profils de consommation, notamment d'alcool, des sujets bénéficiant de traitements de substitution.

LE RECOURS À LA PRATIQUE D'INJECTION

Un autre effet attendu des traitements de substitution était l'arrêt de la pratique d'injection. Sur ce point, l'enquête OPPIDUM réalisée en 1998 (tableau suivant) montre une persistance de cette pratique chez des sujets bénéficiant d'un traitement de substitution dans le cadre d'un protocole. Cette pratique est cependant relativement moins répandue au regard des 40 % des patients qui sont usagers de BHD hors protocole. En 2001, on observe une tendance à la baisse de la pratique d'injection, y compris chez les sujets qui consomment la BHD hors d'un protocole thérapeutique. La pratique de l'injection chez les patients bénéficiant d'un traitement par buprénorphine dans le cadre d'un protocole thérapeutique est 2,12 fois moindre que chez les sujets consommant ce médicament hors d'un protocole (IC [1.35 ; 3.33]). Il n'en reste pas moins qu'ils sont 2,23 fois plus nombreux à poursuivre une pratique d'injection que ceux qui reçoivent de la méthadone dans le cadre d'un protocole (IC [1.66 ; 3]).

Mode de consommation	Patients sous protocole méthadone	Patients sous protocole buprénorphine	Patients « buprénorphine hors protocole »
Usage de drogues par voie IV (1998)	15 %	21 %	40 %
Usage de drogues par voie IV (2001)	7 %	15 %	27 %

Source : (OPPIDUM enquêtes 1998 et 2001)

Cette prévalence des pratiques d'injection des patients bénéficiant d'un traitement par BHD semble plus importante lorsque le protocole est suivi dans le cadre de la médecine générale de ville. Dans ce cadre, fin 1998, 31 % des sujets déclarent une pratique d'injection, alors qu'ils ne sont que 16 % parmi ceux qui sont suivis par un CSST. Fin 2001, 27 % des patients bénéficiant d'un traitement par BHD suivi dans le cadre de la médecine générale de ville déclarent une pratique d'injection contre 10 % suivis par un CSST. Cette tendance persistante est à considérer avec prudence car les caractéristiques des sujets ne sont pas prises en compte et notamment ne sont pas référées à l'ancienneté du traitement.

Les observations issues du réseau des sites TREND [60] font état d'une baisse de l'utilisation de la voie injectable chez les usagers des structures bas seuil. Parmi les personnes l'utilisant dans le cadre d'une prescription 42 % déclarent l'avoir consommé par voie orale, cependant 62 % disent l'avoir injecté au moins une fois durant les 30 derniers jours. L'enquête SPESUB montre ainsi que pour des patients traités par BHD en médecine de ville, on observe une baisse de la pratique d'injection, qui ne concerne plus que 22 % des sujets après deux ans alors qu'ils étaient 41 % à l'inclusion. Des résultats similaires sont observés dans l'enquête ANISSE [50] : la pratique d'injection, tous produits confondus, durant les trente derniers jours décroît de façon significative. Elle passe de 65 % au moment de l'instauration du traitement à 34 % après six mois. On y observe de la même manière une baisse de la pratique du partage de seringues qui passe de 15 % à 5,5 % et de celle du partage du matériel lié à l'injection de 22 % à 8 %.

PRÉVALENCE DES MALADIES INFECTIEUSES

Sur le plan sanitaire, il reste difficile d'apprécier l'effet propre de la diffusion des traitements de substitution sur la dynamique épidémiologique des infections virales. En effet, d'une part depuis la fin des années 1980 la politique de réduction des risques a promu un ensemble de mesures dans ce sens, en améliorant l'accès aux seringues, en développant les campagnes d'information et en soutenant les actions de prévention. Et, d'autre part, comme le confirme l'enquête OPPIDUM (tableau suivant), on observe des changements dans les modes de consommation de l'héroïne tels que la voie intraveineuse cède le pas à une consommation par voie nasale [52].

Mode de consommation des usagers d'héroïne pris en charge dans les structures de soins

Mode de consommation	1995	1996	1997	1998	1999
Consommateurs d'héroïne IV/ total des consommateurs d'héroïne	75 %	66 %	60 %	52 %	36 %
Consommateurs d'héroïne par voie nasale/ total des consommateurs d'héroïne	29 %	39 %	40 %	47 %	62 %

Source : OPPIDUM, CEIP

Prévalence du VIH

Pour l'Institut de Veille Sanitaire, « devant la convergence des données et des informations dont on dispose concernant la modification des comportements à risques des usagers dans le sens d'une moindre exposition au VIH, on peut raisonnablement avancer que le nombre des nouvelles contaminations a diminué chez les usagers de drogues en France entre 1988 et 1998 ». Bien qu'il soit difficile d'expliquer à quoi tient cette diminution, la prévention des risques infectieux liés à l'usage de drogues en général et l'accès élargi au matériel d'injection stérile en particulier semblent jouer un rôle dans la réduction de contamination par le VIH chez les usagers de drogues par voie intraveineuse.

Les données disponibles sur la prévalence du VIH sont présentées dans le tableau suivant. Elles sont issues de l'étude multicentrique sur les attitudes et les comportements des toxicomanes face au risque de contamination par le VIH (1996) réalisée par l'Institut pour la recherche en épidémiologie de la pharmacodépendance (IREP), des enquêtes semestrielles sur les infections à VIH et VHC chez les résidents des Centres de soins spécialisés pour toxicomanes avec hébergement réalisées par le Centre européen pour la surveillance épidémiologique du Sida (CESES), d'observations publiées par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) et par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

Prévalence du VIH déclarée par les usagers de drogues dans différentes enquêtes

	1988	1991	1993	1996	1997	1998	1999
IREP ³³	40 %	34 %	-	20 %	-	-	
CESES ³⁴	-	-	29 %	14 %	18 %	-	
DREES ³⁵	-	-	-	23 %	18,7 %		15,4 %
InVS/INSERM ³⁶	-	-	-	-	-	19 %	

Source : Institut de Veille Sanitaire

Depuis 1996, la prévalence se situe entre 19 et 23 % selon les échantillons, avec de fortes variations selon les régions et le type de population étudiée.

Entre 1997 et 1999, on observe une baisse de la prévalence du VIH chez les sujets ayant pratiqué l'injection y compris chez ceux qui l'ont pratiquée récemment (tableau suivant).

Prévalence déclarée du VIH chez les personnes prises en charge pour usage d'opiacés en produit primaire en 1997 et 1999, dans les établissements spécialisés

	1997	1999
Prévalence du VIH chez les personnes ayant pratiqué l'injection (actuellement ou antérieurement), en % des sérologies connues	18,7 %	15,4 %
Prévalence du VIH chez les personnes ayant pratiqué l'injection au cours des 30 derniers jours, en % des sérologies connues	20,5 %	17,5 %

Source : Enquête sur la prise en charge des toxicomanes en novembre 1997 et 1999, DREES/DQS [10]³⁷

33. Étude multicentrique sur les attitudes et les comportements des toxicomanes face au risque de contamination par le VIH et les virus de l'hépatite, Institut pour la recherche en épidémiologie de la pharmacodépendance (IREP), octobre 1996.

34. Enquête semestrielle sur les infections à VIH et VHC chez les résidents des Centres de soins spécialisés pour toxicomanes avec hébergement, Rapport global sur les 10 semestres d'enquête juillet 1993-juin 1998, Centre européen pour la surveillance épidémiologique du Sida (CESES), C. Six, F. Hamers, J.-B. Brunet.

35. Toxicomanes suivis dans les structures sanitaires et sociales, enquête Novembre, in *Études et résultats* n° 1 décembre 1998 et n° 59 avril 2000, DREES.

36. *Caractéristiques sociales, consommation et risques chez les usagers de drogues fréquentant les programmes d'échange de seringues en France*, rapport InVS-INSERM, novembre 1999, J. Emmanuelli, F. Lert, M. Valenciano.

37. In *Drogues et dépendances*, 2001.

L'enquête menée en 2001 dans les dispositifs bas seuils (TREND) [60], montre que le test VIH a été pratiqué par 87 % des usagers de BHD fréquentant ces dispositifs. Un résultat est déclaré par 82 % des personnes. Le test est positif pour 10 % de celles-ci.

Prévalence du VHC

Le VHC n'a fait l'objet d'un recueil national systématique chez les usagers de drogues qu'au milieu des années 1990 (introduction dans l'enquête DREES en 1993, du CESES et de l'IREP en 1996). Sur une base déclarative, la prévalence du VHC semble avoir légèrement augmenté depuis 1994 pour se stabiliser aux alentours de 60 % à partir de 1996, traduisant sans doute plus une amélioration de la connaissance du statut sérologique qu'une véritable augmentation. Dans une étude menée à Toulouse, P.-Y. Bello montre que la prévalence déclarée du VHC sous-estime la réalité biologique de l'infection (1/3 des personnes se déclarant séronégatives au VHC se sont révélées positives au test salivaire).

Prévalence du VHC déclarée par les usagers de drogues dans différentes enquêtes

	1993	1996	1997	1998	1999
IREP ³⁸	-	47 %	-	-	
CESES ³⁹	43-51 %	60 %	58 %	-	
DREES ⁴⁰	-	66 %	62,8 %	63 %	64 %
InVS/INSERM ⁴¹	-	-	-	58 %	

Source : Institut de Veille Sanitaire

38. Étude multicentrique sur les attitudes et les comportements des toxicomanes face au risque de contamination par le VIH et les virus de l'hépatite, Institut pour la recherche en épidémiologie de la pharmacodépendance (IREP), octobre 1996.

39. Enquête semestrielle sur les infections à VIH et VHC chez les résidents des Centres de soins spécialisés pour toxicomanes avec hébergement, Rapport global sur les 10 semestres d'enquête juillet 1993-juin 1998, Centre européen pour la surveillance épidémiologique du Sida (CESES), C. Six, F. Hamers, J.-B. Brunet.

40. Toxicomanes suivis dans les structures sanitaires et sociales, enquête Novembre, in *Études et résultats* n° 1 décembre 1998 et n° 59 avril 2000, DREES (ex-SESI).

41. *Caractéristiques sociales, consommation et risques chez les usagers de drogues fréquentant les programmes d'échange de seringues en France*, rapport InVS-INSERM, novembre 1999, J. Emmanuelli, F. Lert, M. Valenciano.

Dans les centres de soins, on observe entre 1997 et 1999 une augmentation de la prévalence du VHC chez les usagers d'opiacés ayant pratiqué l'injection y compris chez ceux qui l'ont pratiquée récemment (tableau suivant).

Prévalence déclarée du VHC chez les personnes prises en charge en 1997 et en 1999 dans les établissements spécialisés

	1997	1999
Sujets ayant pratiqué l'injection au moins une fois dans leur vie	62,8 %	64 %
Sujets ayant pratiqué l'injection au cours des 30 derniers jours	63,9 %	65,4 %

Source : Enquête sur la prise en charge des toxicomanes en novembre 1997 et 1999, DREES/DGS in Drogues et dépendances, 2001

L'enquête menée en 2001 dans les dispositifs bas seuils (TREND) [60], montre que le test VH a été pratiqué par 83 % des usagers de BHD fréquentant ces dispositifs. Un résultat est déclaré par 78 % d'entre eux dont 49 % de positif. Le test VHB a été pratiqué par 73 % des personnes. Un résultat est déclaré par 68 % des personnes, pour 16 % le test est positif. Pour les sujets suivis en médecine générale de ville, on ne dispose pas de données similaires. L'enquête SPESUB montre cependant qu'après deux ans de traitement par BHD, le pourcentage de séroconversions VHB, VHC et VIH a été relativement faible (respectivement 2,4 %, 4,1 % et 0,8 %).

Dans l'ensemble, la baisse de la prévalence déclarée du VIH a été amorcée avant l'introduction des traitements de substitution. Par contre, celle du VHC est restée apparemment stable, mais le recueil systématique des données n'a débuté qu'au milieu des années 1990.

LES DÉCÈS PAR SURDOSE

Évolution des décès par surdoses liés à l'héroïne

En contenant les problèmes du manque, l'accès aux traitements de substitution s'est accompagné d'une baisse du nombre de décès par surdoses.

Le nombre de décès par surdoses constatés par les services de police et attribués à l'héroïne (tableau suivant) a chuté de 84 % entre 1995 et 2001. Cela explique l'essentiel de la baisse générale observée pour ce type de décès : moins 77 %

de surdoses tous produits confondus. Les décès liés aux médicaments ont été divisés par près de deux sur la même période. Si l'héroïne est le produit le plus fréquemment en cause, sa part diminue pour s'établir à 58 % en 2001 alors qu'elle était de 83,4 % en 1995.

Sur les 107 décès par surdoses constatés par les services de police en 2001, 62 sont attribués à l'héroïne. Le plus souvent, l'héroïne est décelée seule mais, dans un quart des cas, elle est associée à une autre substance, essentiellement l'alcool, le cannabis, la cocaïne ou les médicaments.

La fiabilité des données des services de police peut être remise en cause, d'une part par les conditions de l'identification de l'origine du décès qui repose sur les observations et la déclaration des agents, d'autre part par l'absence de rectification de ces déclarations lorsqu'une surdose est diagnostiquée ou infirmée *a posteriori* par des analyses biologiques. Cependant, un ensemble de données converge vers le constat d'une baisse de la mortalité et de la morbidité liée aux surdoses d'opiacés. Ainsi, le recensement des interventions du SAMU 93 montre une baisse des empoisonnements sévères aux opiacés qui passent de 122 cas, dont 11 décès en 1995, à 42 cas en 1999 sans décès.

Évolution des décès par surdoses liées à l'héroïne de 1995 à 2001

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Évolution 1995-2001
Surdoses	N	N	N	N	N	N	N	%
(1) Liées à l'héroïne	388	336	164	92	69	71	62	- 84 %
(2) Tous produits confondus	465	393	228	143	118	119	107	- 77 %
Part de (1) dans (2)	83,4 %	85,5 %	71,9 %	64,3 %	58,5 %	58,8 %	58 %	- 25 %

Source : FNAILS, OCRTIS

Décès par surdoses où la présence de médicament de substitution est détectée

Si les informations sur les décès par surdoses, constatées par les services de police, révèlent une baisse importante des surdoses liées à l'héroïne, faute d'étude de cohorte, l'impact du développement des traitements de substitution sur la mor-

talité des usagers dépendant des opiacés ne peut pas être totalement appréhendé.

Cependant, ces informations permettent d'observer un certain nombre de décès par surdose où la présence de médicament de substitution est détectée. Ainsi, pour l'année 2000, on constate la présence de buprénorphine ou de méthadone dans presque 2 décès par surdoses sur 10. Au cours de l'année 2000, l'Office central pour la répression de trafic illicite de stupéfiants (OCRTIS) a ainsi signalé 11 décès par surdoses pour lesquels une analyse a révélé la présence de buprénorphine, et 11 décès pour lesquels la présence de méthadone est détectée.

Décès par surdoses où la présence de médicament de substitution est détectée

	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Buprénorphine	3	6	13	11	11	7
Méthadone	3	7	4	6	11	8

Source : Fichier national des auteurs d'infraction à la législation des stupéfiants, OCRTIS

Décès de patients traités par buprénorphine

L'enquête nationale de pharmacovigilance réalisée entre 1996 et 2001⁴² a dénombré 145 décès dans la banque de pharmacovigilance. Le nombre de décès liés à ce médicament pourrait toutefois être surestimé (biais de notoriété en cas de détection de buprénorphine dans le sang, sous-estimation de la responsabilité des substances associées qui peuvent ne pas avoir été détectées) ou avoir été sous-évalué (cas non déclarés aux Centres régionaux de pharmacovigilance [77], taux sanguins bas alors que les concentrations cérébrales sont importantes).

Des analyses toxicologiques ont pu être réalisées dans 119 cas. L'association à d'autres médicaments psychoactifs (benzodiazépines, antidépresseurs, neuroleptiques) a été retrouvée presque dans tous les cas (sauf dans 6 cas), malgré la mise en garde présente dans le Résumé des caractéristiques des produits.

Sur la période 1996-2001 la fréquence des décès pour lesquels la buprénorphine est détectée est relativement stable et reste en deçà de 6,5 par an pour 10 000 patients traités.

42. Commission nationale de pharmacovigilance du 16 octobre 2001.

ACCÈS AUX SOINS ET AUX TRAITEMENTS ANTI-VIH

L'enquête ANISSE [50] montre que l'accès au traitement de substitution permet une amélioration de l'accès aux systèmes de soins. La moyenne des consultations au cours des six derniers mois passe de 4,4 à 8,8. On constate aussi une réduction des hospitalisations (9 % à 6 mois vs 12 % à l'inclusion), avec une diminution des victimes d'abcès (5,5 % vs 3,9 %) ou de surdoses (1,4 % vs 1 %) et une baisse des patients ayant fait une tentative de suicide (5,8 % vs 2 %). La fréquence de la pratique du dépistage des maladies infectieuses comme le VIH et le VHC connaissent une première progression (VIH : 78 % vs 81 % ; VHC : 69 % vs 74 %).

Jusqu'en 1995, le recensement des nouveaux cas de Sida renseignait, avec un décalage de quelques années, sur l'évolution des contaminations par le VIH. Depuis 1996 [53], l'avènement et les effets des trithérapies et de nouveaux antirétroviraux anti-VIH, en modifiant l'histoire naturelle de la maladie Sida, rendent difficile l'évaluation de l'impact de la politique de réduction des risques et de celle de la substitution.

Entre 1995 et 1997, on observe une baisse de près de 70 % des nouveaux cas de Sida déclarés chez les usagers de drogues (tableau suivant). Cette diminution s'accompagne pour la même période d'une baisse de 60 % des décès par Sida (Institut de Veille Sanitaire, décembre 2001).

Nouveaux cas de Sida déclarés chez les usagers de drogues de 1988 à 2000

	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
N	640	905	1 079	1 218	1 342	1 493	1 376	1 317	962	423	346	285	244

Source : Institut de Veille Sanitaire

Cette baisse des nouveaux cas de Sida témoigne cependant en partie de l'accès au système de soins et aux traitements antirétroviraux des usagers de drogues infectés par le VIH. Différentes études montrent que l'accès aux traitements antirétroviraux et notamment aux trithérapies est facilité par les traitements de substitution [54, 55], y compris parmi ceux ayant déjà recours au système de soins [56]. Ainsi, parmi les usagers de drogues suivis pour une infection à VIH et à situations comparables, ceux qui reçoivent un traitement de substitution sont plus nombreux à bénéficier des traitements anti-VIH que ceux qui n'en reçoivent pas. Une des explications de cet impact des traitements de substitution sur l'accès aux traitements

anti-VIH relève de l'amélioration des comportements de soins des patients substitués. Les médecins jugent en effet que les patients substitués sont plus observants au suivi médical et aux traitements que ceux qui continuent l'usage de drogues et qui ne sont pas substitués [57].

CONTRIBUTION DE LA SUBSTITUTION À L'AMÉLIORATION DES CONDITIONS SOCIALES

Un des objectifs fixés aux traitements de substitution était de contribuer « à l'insertion sociale » des usagers dépendants. Comme pour toute analyse longitudinale, les évaluations concernant l'évolution des indices d'insertion sociale ne portent que sur les sujets qui se sont maintenus dans le système de soin initial.

La première étude publiée en France sur ce thème a été réalisée avant l'AMM du BHD. Les patients étaient traités par Moscontin®, Temgésic® ou Skenan® [58]. Elle montrait qu'après six mois de traitement on observait une amélioration des conditions de logement devenu moins instable, une augmentation de l'affiliation à la Sécurité sociale et de l'accès aux allocations sociales. Concernant leurs relations sociales, 60 % des sujets considéraient avoir de meilleures relations avec leur entourage proche (famille et amis) depuis l'instauration du traitement.

Dans l'étude SPESUB [49], au bout de deux ans, 67 % des sujets poursuivaient un traitement de substitution. Au plan social, la comparaison des paramètres à deux ans par rapport à l'état initial montre une amélioration du mode de logement devenu moins instable (4 % vs 10 %) et de l'activité professionnelle permanente plus fréquente (52 % vs 41 %). En revanche, il n'apparaît pas de modification du mode de vie (seul, en couple, en famille).

Dans l'enquête ANISSE [50] (Analyse nationale de l'impact de la prescription de BHD sur la vie sociale et économique de patients dépendants aux opiacés), l'examen des caractéristiques sociologiques à l'inclusion montre que les patients étudiés ne vivent pas dans des conditions majeures de précarité, mais sont néanmoins marqués par des situations de vulnérabilité sociale. L'activité déclarée passe de 39 % à 45 %. Parallèlement, le nombre de chômeurs se réduit (12 % vs 10 %) ainsi que le nombre de personnes pratiquant le travail au noir (16 % vs 10 %). Par ailleurs, au cours des six derniers mois avant l'évaluation, le taux de salariés qui ne sont jamais absents passe de 39 % à 52 % et celui des salariés jamais en retard de 45 % à 52 %. L'insertion relationnelle des patients dans leur environnement immédiat s'améliore. Le sentiment de pouvoir compter sur son partenaire princi-

pal concerne 46 % des patients à 6 mois (vs 35 % à l'inclusion). Celui de pouvoir compter sur sa famille concerne 57 % des patients vs 50 %. Le recours à l'aide sociale reste stable au cours des 6 premiers mois de prise en charge.

Dans l'enquête ARES [51], on n'observe pas d'évolution de la situation sociale au bout d'un an de traitement, mais les caractéristiques des sujets en font dès l'instauration du traitement une population relativement bien insérée.

... Et à la prévention des réincarcérations

Une étude rétrospective [59] a été réalisée sur un ensemble de neuf maisons d'arrêts. Elle montre qu'« il existe une relation entre la prise d'un traitement de substitution aux opiacés durant une période d'incarcération et la réduction du nombre des réincarcérations ultérieures dans les trois années et demie qui suivent la première incarcération ». Cette étude porte sur 420 sujets. Après plus de trois ans, 19 % des sujets ayant reçu un traitement de substitution ont été réincarcérés contre 39 % pour ceux ayant bénéficié d'un sevrage.

ÉVOLUTION DES INFRACTIONS À LA LÉGISLATION DES STUPÉFIANTS

En parallèle au développement des traitements de substitution et de ses effets sur la problématique sanitaire de l'usage de drogues, on note depuis 1995 des changements qui affectent l'axe répressif de la politique de lutte contre la drogue. Ces évolutions apparaissent lorsque l'on observe l'ensemble des infractions à la législation et notamment celles concernant l'héroïne et les produits opiacés recensés par les services de police.

Évolution des interpellations pour usage et usage-revente d'héroïne

Alors que l'ensemble des interpellations pour usage ou usage-revente de stupéfiants (tableau suivant) ont progressé de plus de 50 % entre 1995 et 2000, que celles concernant la cocaïne et le crack ont plus que doublé, les interpellations liées à l'héroïne ont, en revanche, été divisées par trois sur cette période et occupent une part de moins en moins importante dans l'ensemble des interpellations d'usagers ou d'usagers-revendeurs de stupéfiants. L'héroïne était incriminée dans près d'une interpellation sur trois jusqu'en 1995, elles en représentent moins d'une sur dix à partir de 1998. Par ailleurs, l'écart avec la cocaïne et le crack se resserre : les inter-

pellations pour usage ou usage-revente d'héroïne étaient quinze fois plus nombreuses en 1990, ce rapport n'est plus que de deux et demi en 2000⁴³.

Évolution du poids de l'héroïne dans les interpellations pour usage ou usage-revente de stupéfiants

Interpellations	1995		2000		Évolution 1995/2000
	Nombre	Part	Nombre	Part	
Héroïne	17 356	27,8 %	5 833	6,2 %	- 66 %
Cocaïne/Crack	1 374	2,2 %	2 323	2,5 %	+ 70 %
Tous produits confondus	62 325	100 %	94 339	100 %	+ 51 %

Source : FNAILS, OCRDIS

Comme pour les autres produits, les interpellations pour usage simple (tableau suivant) sont plus nombreuses et représentent plus de 70 % de celles concernant l'héroïne pour atteindre 85,5 % en 2001. Entre 1996 et 2001, les interpellations concernant l'usage simple d'héroïne ont été divisées par plus de trois et celles pour usage-revente par plus de six.

Évolution 1995-2001 des interpellations pour usage et usage-revente

Interpellation	1996	1997	1998	1999	2000	2001
(1) Usage et usage-revente d'héroïne (N)	14 618	11 885	7 469	6 141	5 833	4 442
(1 a) Usage simple (n)	10 445	9 124	6 019	4 911	4 831	3 796
part (1a) dans (1)	71,5 %	76,8 %	80,6 %	80 %	82,8 %	85,5 %
(1 b) Usage-revente (n)	4 173	2 761	1 450	1 230	1 002	646
part (1b) dans (1)	28,5 %	23,2 %	19,4 %	20 %	17,2 %	14,5 %
(2) Usage et usage-revente tous produits confondus (n)	69 228	82 725	85 507	90 404	94 339	79 105
Part de (1) dans (2)	21,1 %	14,4 %	8,7 %	6,8 %	6,2 %	5,6 %

Source : FNAILS, OCRDIS

43. Drogues et dépendances, OFDT, 2001.

Ces baisses peuvent s'expliquer par l'extension des traitements de substitution, mais aussi par la désaffection des plus jeunes pour cette substance (autant pour l'image véhiculée de l'héroïnomanie que pour le mode d'usage principalement intraveineux), ou encore par l'influence des messages de prévention du Sida (autour de l'association Seringue sida). On notera cependant une relative stabilisation des arrestations en 2000, peut-être signe d'un seuil incompressible ou conséquence du nouvel engouement pour ce produit, tel que le rapportent les dispositifs d'observation de terrain [10].

En contrepartie, depuis 1999, les services répressifs signalent des interpellations pour usage et usage-revente de médicaments de substitution. Bien que l'on puisse s'interroger sur la notion de répression de l'usage ces services relèvent, en 1999, 72 interpellations pour usage ou usage-revente de buprénorphine et 29 pour la méthadone. En 2000, respectivement pour ces produits : 151 et 28 interpellations.

Évolution des interpellations pour trafic d'opiacés

Entre 1995 et 2000, le nombre de personnes interpellées pour trafic d'héroïne a été pratiquement divisé par trois. En 1995, l'héroïne était le premier produit en cause dans les interpellations pour trafic. Elle représentait alors près de 47 % de celles-ci. En 2000, sa part, en se réduisant à 18,8 % des interpellations, est désormais moins importante que celle du cannabis (55,5 % des interpellations) et de la cocaïne et du crack (19,7 %).

Évolution du poids de l'héroïne dans les interpellations pour trafic de stupéfiants

Interpellations	1995		2000		Évolution 1995/2000	
	Nombre	Part	Nombre	Part	Produit	Part du produit
Cannabis	2 986	42 %	3 625	55,5 %	+ 21,4 %	+ 32 %
Cocaïne/Crack	449	6,3 %	1 288	19,7 %	+ 187 %	+ 212 %
Héroïne	3 329	46,8 %	1 228	18,8 %	- 63,1 %	- 59,8 %
Tous produits confondus	7 107	100 %	6 531	100 %	- 8,1 %	

Source : FNAILS, OCRDIS

Concernant l'impact sur la réduction des risques sociaux liés à l'usage d'opiacés, il apparaît que la diffusion des traitements de substitution est concomitante d'une très forte baisse des interpellations liées à l'héroïne. Les interpellations pour usage ou usage-revente d'héroïne ainsi que celles pour trafic d'héroïne ont été divisées pratiquement par trois entre 1995 et 2000. Leurs poids dans les interpellations tous produits confondus a fortement diminué pour s'établir aujourd'hui à 6 % des usages ou usages-reventes de stupéfiants et 19 % des trafics de stupéfiants. Ces indicateurs reflètent probablement une baisse de l'offre et de la demande d'héroïne et une baisse de l'acquisition frauduleuse d'opiacés médicamenteux compte tenu de l'accessibilité des médicaments de substitution. Par contre, nous n'avons pas identifié de sources d'information sur l'impact de la diffusion des traitements de substitution sur l'évolution de la délinquance.

ABUS ET MÉUSAGES DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION

Les formes de mésusages et leurs fréquences varient selon le contexte d'utilisation de la BHD :

- usage uniquement dans le cadre d'une prescription médicale et d'un protocole de prise en charge ;
- usage uniquement en dehors d'une prescription médicale avec une acquisition qui se fait essentiellement en dehors des pharmacies ;
- et enfin, un usage mixte avec une acquisition de la BHD sur prescription médicale et par achat dans la rue.

Actuellement, si la part respective de ces trois contextes parmi les usagers reste méconnue, on dispose cependant de données concernant ces usages que ce soit dans le cadre de prescriptions médicales et hors de ce cadre notamment par le dispositif TREND [60].

LES EFFETS DOMMAGEABLES DES MÉUSAGES

Il existe peu de données sur le risque de contamination virale lié à l'injection des traitements de substitution. On note, dans l'enquête SPESUB, un pourcentage relativement faible de séroconversions VHC, VHB et VIH après deux ans de suivi (respectivement 4,1 %, 2,4 % et 0,8 %), mais il est impossible d'attribuer ces dommages au mésusage des traitements. Outre les risques de contamination virale, la consommation de benzodiazépines et l'injection, notamment de la BHD, comportent des risques importants dont plusieurs études mettent en évidence les effets dommageables et observables.

Les associations dangereuses

La prise de benzodiazépines ou d'alcool associée aux traitements de substitution serait en cause dans la plupart des cas de surdose observés à ce jour [61]. Il s'agit d'un facteur de risque dans l'apparition de dépression respiratoire et de surdoses [53].

L'association de benzodiazépines aux opiacés semble également favoriser la survenue d'apnées du sommeil. Deux cas, un avec de la méthadone et un avec de la buprénorphine, ont été récemment rapportés au Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Grenoble⁴⁴.

L'INJECTION DE LA BUPRÉNORPHINE HAUT DOSAGE

Si l'injection de méthadone est une pratique très rare, celle de buprénorphine est d'une importance non négligeable. Outre le risque de contamination virale, l'injection de la BHD amplifie le risque de dépression respiratoire et de surdose notamment quand elle est associée à la consommation de benzodiazépines ou d'alcool [61, 62].

L'injection des comprimés de Subutex®, qui contiennent de la BHD mais aussi divers excipients, provoque des thromboses veineuses, des abcès, des phlegmons, des nécroses de la peau et des candidoses systémiques [63]. Il n'existe pas de notification systématique des cas et les données de pharmacovigilance ne rapportent que 70 cas d'abcès locaux. Cependant, la recherche de Vidal-Trecan et Boissonnas [64] menée auprès d'usagers de drogues suivis du point de vu médical et/ou psychosocial⁴⁵ montre que le risque est élevé, puisque 43,1 % des sujets qui avaient déclaré se l'injecter ont été victimes de complications médicales dont un tiers a nécessité une hospitalisation.

Il s'agit le plus souvent de problèmes ischémiques et œdémateux locaux liés aux excipients du Subutex® ou à l'injection d'une association benzodiazépines-BHD, ainsi qu'à l'injection pratiquée en intra-artérielle. Une autre étude intitulée *Substitution Injection et Polytoxicomanie*, dont le laboratoire Schering Plough est promoteur, montre que 58 % des patients inclus⁴⁶ ont eu des effets indésirables liés à l'injection de buprénorphine pour 33 % il s'agissait d'abcès.

Un bilan de tolérance hépatique du Subutex® a été réalisé entre février 1996 et fin février 2001 et a été présenté au Comité technique de pharmacovigilance du

44. Informations issues de l'enquête officielle visant à évaluer le potentiel d'abus et de dépendance ainsi que l'usage détourné et les risques associés au Subutex® et présentées par M. Mallaret en Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (février 2001).

45. Les sujets incapables de répondre aux questionnaires de face à face et/ou présentant des troubles psychiatriques graves ont été exclus de l'enquête.

46. Au total, 600 patients ont été inclus (208 sous méthadone dont 15 % en Médecine générale et 85 % en CSST ; 392 sous buprénorphine dont 67 % en Médecine générale et 33 % en CSST).

10 avril 2001⁴⁷. « Les résultats de cette enquête rapportent 84 cas d'atteinte hépatique en France, dont 30 pour lesquels une relation de causalité avec le Subutex® ne pouvait être exclue. La notion de mésusage a été mise en évidence chez 43 % des patients. Il existe un faisceau d'arguments rendant probable la relation de causalité entre la prise de Subutex® à doses thérapeutiques et la survenue d'atteintes hépatiques de type cytolytique, en particulier pour 11 cas sur 84 (imputabilité vraisemblable ou plausible). Ces atteintes hépatiques sont non compliquées et restent rares, l'incidence ayant été évaluée sur l'ensemble des notifications à, en moyenne, 1 cas pour 3 150 patients traités au cours de ces 5 premières années de commercialisation.

Le mésusage (utilisation intraveineuse, doses supratherapeutiques) peut être rendu comme responsable d'atteintes hépatiques plus graves (50 % des cas de décès et d'hépatites fulminantes), corroborant les données expérimentales de Berson et coll. (INSERM U481-Beaujon et U327-Bichat) en faveur d'une toxicité mitochondriale directe de la buprénorphine utilisée à fortes doses ou en intraveineux. »

Dans l'enquête ASUD/OFDT [9] menée auprès de consommateurs de BHD hors protocole, 49 % des personnes interrogées déclarent avoir ressenti des problèmes de santé qu'elles rattachent à l'usage du BHD. La plupart d'entre elles (80 %) l'utilisent par voie injectable. Les trois catégories de problèmes citées sont des problèmes « d'abcès » (n = 32, 42 %), de veines (n = 20, 26 %) et enfin respiratoires (n = 10, 13 %). Les problèmes de santé associés par les sujets à l'usage de BHD sont la « sclérose » des veines, les abcès et septicémie, les nausées et les vomissements, la baisse de la libido, la perte ou le gain de poids, ou les problèmes pulmonaires.

La prévalence de l'injection de BHD chez les patients bénéficiant d'un traitement de substitution varie selon les enquêtes entre 7,5 % (dans une enquête par autoquestionnaire du laboratoire Schering Plough) et 55 % des sujets enquêtés par AIDES [65, 66]. Cette prévalence dépend de la population considérée, elle serait plus importante parmi les usagers les plus désocialisés rencontrés dans les structures de premières lignes [67, 68] ou en milieu carcéral [69] que parmi les patients mieux insérés rencontrés plus souvent dans les cabinets de généralistes, et diminuerait avec la durée de prise en charge [70].

Les données de l'enquête OPPIDUM montrent une persistance des pratiques d'injection de la BHD. En 1998, la buprénorphine haut dosage était injectée par 15 % des patients qui en recevaient dans le cadre d'un protocole thérapeutique, en 2000 par 14 % d'entre eux. En 1998, la proportion d'injecteurs de BHD s'élevait à 28 % chez les sujets qui en consommaient hors protocole. En 2000, elle est de 32 %.

47. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes n° 47 du 27 juin 2001.

Les observations issues du réseau TREND [60] font état à la fois d'une baisse de l'utilisation de la voie injectable et d'un accroissement du sniff de BHD. Parmi les usagers des structures bas seuil, les modes d'utilisation déclarés au cours du dernier mois sont l'injection pour 64 %, la voie orale pour 37 %, le sniff pour 10 % et l'inhalation pour 2 %. Selon les modalités d'obtention de la BHD, la fréquence des modes d'utilisation varie (voir tableau suivant). La voie injectable est le plus souvent utilisée par les personnes ayant un approvisionnement mixte (par prescription médicale et hors prescription), la voie orale par les personnes l'utilisant uniquement dans le cadre d'une prescription et le sniff par les personnes s'approvisionnant hors d'une prescription médicale.

Fréquences d'utilisation des différentes voies d'administration de la BHD, en 2001, chez des usagers de structures de bas seuil en fonction de son mode d'obtention.

	Prescription	Prescription et hors prescription	Hors prescription	Total
Injection	62 %	75 %	57 %	64 %
Orale	42 %	34 %	28 %	37 %
Sniff	8 %	7 %	19 %	10 %
Inhalation	2 %	1 %	0 %	2 %

Données et exploitation : TREND/OFDT 2001

La plupart des sites du réseau TREND rapportent en 2001 une augmentation du nombre de cas de gonflement des mains et des avant-bras. Ce gonflement est tantôt nommé « gant de boxe », tantôt « syndrome de Popeye » et diffère d'un abcès et d'une inflammation locale. Ses signes visibles sont, suite à des injections répétées de BHD, un gonflement des deux côtés des deux avant-bras. Une quinzaine de cas auraient été recensés à Paris. Une des explications de ces manifestations serait que l'amidon de maïs, présent dans les comprimés de Subutex®, provoquerait un blocage des petits réseaux veineux et entraînerait une inflammation chronique des tissus et du réseau lymphatique. Ces manifestations sont généralement bilatérales puisque les usagers s'injectent des deux côtés. Ces œdèmes seraient extrêmement longs à se résorber.

Facteurs associés à l'injection de la BHD

Une enquête épidémiologique menée auprès de sujets en cours de traitement de substitution par BHD relève les caractéristiques associées aux sujets se l'injectant [64]. Les résultats montrent que parmi les injecteurs de BHD on retrouve près de quatre fois moins de consommateurs d'héroïne que dans le groupe qui ne se l'injecte pas. Ils sont aussi près de deux fois moins nombreux à avoir un emploi, mais surtout ils sont seize fois plus nombreux à pratiquer l'injection en dehors de celle de la buprénorphine.

Ces résultats rejoignent les déclarations des sujets interrogés sur leurs motivations pour l'injection de l'enquête AIDES. La principale citée étant le besoin d'injecter pour 82 % des sujets, avant la recherche d'un effet rapide pour 53 %, celle d'un flash (51 %), et le fait de mieux sentir l'effet du médicament.

CONSOMMATION DE BHD HORS PRESCRIPTION MÉDICALE

Si l'on considère que l'obtention de BHD uniquement par prescription médicale est le marqueur de suivi d'un protocole thérapeutique, près de 10 % des utilisateurs de BHD des centres de soins et 45 % des utilisateurs de BHD fréquentant les structures de bas seuil ne sont pas dans ce cas⁴⁸. La consommation de BHD en dehors d'une prescription médicale serait plus fréquente chez les plus jeunes. Dans les structures bas seuil, ce mode de consommation s'observe chez 63 % des moins de 25 ans contre 36 % chez les 30 ans et plus [60].

Le réseau TREND⁴⁹ (Tendances récentes et nouvelles drogues) de l'OFDT, en partenariat avec l'Association d'Autosupport des usagers de drogues (ASUD), a réalisé une enquête sur l'usage de la BHD en dehors d'une prescription médicale[9]. Elle montre que, dans ce cas, le mode de consommation le plus fréquent est l'injection (65 %), suivi du sniff (40 %), de la voie sublinguale (34 %) et enfin de la voie pulmonaire (4 %). Parmi les personnes déclarant utiliser la voie sublinguale, seules 33 % l'utilisent exclusivement.

48. Bello (P.-Y.), Toufik (A.), et Gandilhon (M.), *Tendances récentes, rapport TREND*, OFDT, Paris, 2001, p. 167.

49. Données du réseau d'observation TREND de l'OFDT : il s'agit d'un recueil qualitatif annuel auprès de structures bas seuil, de centres de soins et d'observateurs en milieu festif techno. Il concerne dix sites urbains métropolitains et trois DOM.

Presque une personne sur cinq (19 % des sujets interrogés), déclare que la BHD est le premier opiacé qu'elle a consommé. Cette population se caractérise par le fait d'être plus jeune (26 ans en moyenne), plus féminine (29 % de femmes), et par une proportion d'injecteur de BHD moindre (37 % vs 71 %). En contrepartie, ils sont plus nombreux à la sniffer (66 % vs 34 %) que ceux dont la BHD n'est pas le premier produit opiacé qu'ils aient consommé.

Dans la plupart des sites participant au réseau TREND, « les effets du Subutex® injecté sont décrits comme ayant un effet stimulant "speed" se rapprochant de celui de la cocaïne. Les motifs évoqués pour le choix de ce mode d'administration sont d'accentuer les effets "mini-flash" ou de les accélérer ». Il semble que l'injection de BHD soit plus fréquente chez les usagers les plus âgés (injecteur ou ancien injecteur d'héroïne) alors qu'elle serait plus souvent sniffée par les plus jeunes. La voie nasale est utilisée à peu près pour les mêmes motifs que l'injection à savoir accentuer et/ou accélérer les effets de la BHD. « Les effets subjectifs ressentis lors de la prise nasale du Subutex® sont décrits par certains usagers comme une montée de chaleur et une assurance de soi. » Cette modalité d'usage est moins risquée, moins stigmatisante et plus discrète que la voie injectable.

Des cas d'utilisation par voie pulmonaire à chaud (mélangé à du tabac ou dans un « bang ») sont rapportés, mais ils semblent rares, tout comme les cas d'inhalation de la BHD mélangée à de l'alcool dans des sprays.

Selon le rapport sur la substitution des groupes ASUD⁵⁰ : « Dans les catégories sociales les moins favorisées, chez les utilisateurs de services sociaux bas seuil comme les boutiques, la BHD devient le produit de base pour la "défonce". De nouveaux rituels s'organisent autour de la prise de produit, ainsi, depuis peu, nous avons constaté que la population la plus exclue fumait la BHD, plutôt que de l'injecter ou de la sniffer. Si cette pratique est plus propre que l'injection, elle montre une tentative d'améliorer l'image du produit pour en faire une drogue à part entière. Ce mode de consommation est susceptible d'intéresser les plus jeunes consommateurs, car la modalité "fumer" est plus accessible qu' "injecter". »

50. L'enquête sur la substitution d'ASUD. Dix sites (Le Mans, Orléans, Reims, Nîmes, Lille/Valenciennes, Marseille, Metz, Nice, département du 93, Strasbourg) ont répondu à un certain nombre de thèmes autour de la substitution proposés par ASUD national.

LE RECOURS À PLUSIEURS PRESCRIPTEURS OU « NOMADISME MÉDICAL »

En dehors des situations où le fait d'avoir plus d'un prescripteur pour son traitement de substitution s'explique par des circonstances telles que l'absence du praticien habituel, le recours à plusieurs médecins (dit nomadisme médical) pour la prescription de traitement de substitution peut être motivé soit par un dosage jugé insuffisant par le patient, soit par un objectif de revente au marché noir. Depuis la mise en place du codage des médicaments en octobre 1997, l'Assurance maladie dispose de données objectives pour étudier les prescriptions et la consommation des soins présentés au remboursement. Elle peut en particulier apprécier la régularité du suivi d'un patient, le nombre de médecins consultés pour une même prescription.

Les différentes études réalisées par les Caisses d'assurances maladie posent cependant un problème d'interprétation de leurs données et de caractérisation du « nomadisme médical », car le décompte du nombre de prescripteurs se fait sur des périodes de référence allant de quatre à six mois. Les indications sur les chevauchements de prescription de plusieurs médecins ne sont pas analysées. Par ailleurs, elles portent uniquement sur les bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie dont les ordonnances ont été présentées au remboursement par voie informatique. Ces études excluent ainsi les bénéficiaires des autres régimes (agricoles, travailleurs indépendants, etc.), et ceux qui ne bénéficient pas du remboursement.

L'analyse des données des circonscriptions des Caisses primaires d'assurance maladie de cinq villes de France [11] (Bordeaux, Lille, Metz, Paris et Toulouse) relève, pour 1999, en moyenne les mêmes proportions, 88 % des sujets ont eu recours tout au plus à deux prescripteurs (65 % à un seul prescripteur ou 23 % à deux prescripteurs). On observe cependant une tendance à l'augmentation du recours à plus de deux prescripteurs entre 1999 et 2000 et ce sur l'ensemble des cinq villes. En moyenne, en 1999, cela concernait 12 % des sujets, en 2000 cette proportion s'élève à 16 %.

La Caisse primaire d'assurance maladie du Haut-Rhin [71] retrouve en 1998 et sur une période de six mois, plus d'un prescripteur de buprénorphine haut dosage pour 36 % des patients, dont 10 % de patients qui ont plus de deux prescripteurs de buprénorphine, 4 % qui en ont plus de trois et 2 % qui en ont plus de quatre. Pour 2 % des patients qui ont plus d'un prescripteur (0.07 % de la population totale), on note un volume de prescription qui leur a permis d'obtenir plus de 30 mg de buprénorphine par jour. Dans la région Nord-Pas-de-Calais, un quart des patients a plus d'un prescripteur de BHD, mais moins de 10 % en ont consulté plus de deux pour

se faire prescrire le médicament sur une période de quatre mois. En Charente-Maritime, en 2000, 60 % des consommateurs ont bénéficié d'une prescription de BHD émanant d'un seul prescripteur, et ce à des posologies respectant l'AMM⁵¹.

Dans le département des Bouches-du-Rhône, en 1999, les deux tiers des 2 078 patients traités ont eu recours au même prescripteur et se sont procurés la BHD dans la même pharmacie [23], 12 % ont eu plus de deux prescripteurs. L'étude du nombre de prescripteurs consultés met en évidence une fidélisation des patients sous buprénorphine envers un ou deux prescripteurs dans 88 % des cas, tendance qui se retrouve dans le mode de fréquentation des pharmacies. Cependant, elle met aussi en évidence une grande hétérogénéité des comportements entre les patients. En effet, si l'on constate un suivi régulier pour 61 % des patients, on observe aussi une part importante de patients aux comportements « irréguliers » : 21 % ont reçu des prescriptions ponctuelles (moins d'une prescription par mois sur les quatre mois étudiés), 18 % ont reçu des doses journalières supérieures à 20 mg ou ont eu recours à plus de deux prescripteurs. La mise en évidence de ces « irrégularités » laisse supposer une redistribution, éventuellement une revente de la buprénorphine haut dosage.

Le contrôle des prescriptions par les Caisses primaires d'assurance maladie

Les Services médicaux de l'assurance maladie disposent, outre les bases de données permettant l'analyse des « consommations », de possibilités d'interventions sur les abus de consommation et le défaut de conformité des prescriptions. Bien que le « nomadisme médical » reste un comportement minoritaire, certains services ont mis en place des procédures coercitives de contrôle des comportements de soin des patients bénéficiant de traitements de substitution en médecine de ville.

En Alsace, où des comportements de nomadisme et de surconsommation particulièrement importants ont été mis en évidence, différents moyens d'actions ont été mis en œuvre en concertation avec les réseaux de soins existants, les conseils des ordres des médecins et des pharmaciens et les comités départementaux de suivi.

Plusieurs moyens d'incitation ont permis d'obtenir la régularisation de certains comportements et une amélioration de la prise en charge des patients :

- la convocation et la responsabilisation des assurés ;

- la définition conjointe du protocole de soins avec le praticien désigné par le patient dans le cadre de l'article L.324-1 du code de la Sécurité sociale : « *Tout assuré bénéficiant de soins continus d'une durée supérieure à six mois peut faire l'objet d'un examen spécial effectué conjointement par le médecin traitant et le médecin conseil. Un protocole est rédigé à l'issue de cet examen conjoint et le médecin conseil a pour mission de veiller à ce que les éléments de diagnostic et le projet thérapeutique soient conformes aux données acquises de la science. La continuation du service de prestation est subordonnée à l'obligation pour le bénéficiaire d'observer les traitements ainsi définis. Ces dispositions légitiment l'intervention du médecin conseil et lui permettent de se prononcer sur la prise en charge des prestations des patients* » ;

- l'information des différents médecins consultés par un même patient au moyen de courriers ou d'entretiens après un accord passé avec le Conseil départemental de l'ordre des médecins.

Pour une dizaine d'assurés, dont le comportement évoquait une utilisation détournée, voire le trafic des médicaments remboursés et pour lesquels les mesures incitatives étaient restées sans effet, les Caisses primaires d'assurance maladie ont saisi le procureur de la République. S'en sont suivis des classements conditionnels au motif qu'une procédure amiable de remboursement des prestations injustifiées avait été mise en place, exceptionnellement des peines d'emprisonnement assorties d'une mise à l'épreuve.

En mars 2001, une procédure de suivi des « surconsommateurs », identique à celle existant en Alsace, a été mise en place en Charente-Maritime.

51. Assurance maladie (2001) Toxicomanie et traitement de substitution par Subutex®. Un bilan globalement positif. Faits marquants. Les études Nord-Pas-de-Calais et Charente-Maritime ne sont pas publiées et leur méthodologie n'est pas précisée dans ce document de synthèse.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Cette synthèse, bien que fondée sur des données parcellaires, permet de dresser un bilan des traitements de substitution en France. Ceux-ci, en effet, ne sont autorisés que depuis à peine plus de six ans, ce qui correspond à une période de mise en place et relativise toute évaluation.

Il est ainsi nécessaire de rappeler que les traitements de substitution ont été introduits dans un contexte d'urgence, essentiellement pour faire face à l'épidémie de contaminations par le virus de l'immunodéficience humaine chez les usagers de drogues par voie injectable [72]. Le milieu de la décennie 1990 a ainsi été marqué par un revirement des stratégies de prise en charge sanitaires de cette population. L'objectif était de diversifier les modes de prise en charge et de faire accéder rapidement une proportion significative⁵² des personnes dépendantes à l'héroïne ou aux opiacés à une prise en charge associée à la substitution, de favoriser leur suivi médical, leur insertion sociale et de réduire le recours à l'injection.

Le cadre mis en place en 1995 a été établi autour de deux médicaments, la méthadone et la buprénorphine haut dosage, et s'est appuyé à la fois sur les Centres spécialisés de soins aux toxicomanes et sur les médecins généralistes libéraux. L'instauration de traitements par méthadone sous administration contrôlée a été autorisée en centre de soins, tandis que les traitements par buprénorphine haut dosage, dont les risques de surdosage sont moindres, l'ont été en médecine libérale de ville.

Six ans après leur autorisation, un premier constat s'impose : les traitements de substitution constituent désormais en France un aspect important des stratégies de prise en charge des personnes dépendantes des opiacés. En 2001, on estimait que près de la moitié des personnes ayant une consommation problématique d'opiacés bénéficiait de ces traitements⁵³. Parmi eux, 88 % étaient traités par BHD. Cette

52. Un grand nombre de toxicomanes ne fréquentaient pas les lieux d'accueil spécialisés et la plupart ne s'y présentaient qu'après plusieurs années de consommation, les médecins généralistes, eux, étaient nombreux à en recevoir dans leur cabinet mais n'avaient pas de quoi les traiter (cf. chapitre historique).

53. Source : Groupement pour l'élaboration et la réalisation des statistiques, (GERS).

prédominance de la BHD se retrouvait, quoiqu'à un degré moindre, dans les CSST où sur l'ensemble des patients traités 51 % recevaient de la BHD contre 46 % de la méthadone [78].

LES DISPOSITIFS

Côté dispositif, en 2000, la méthadone n'était toujours pas accessible dans 21 départements et pour près d'un tiers des CSST sa prescription était encore une activité marginale. Fin 1998, seulement 5 % des médecins généralistes libéraux prescrivaient de la méthadone. Cependant, la part des traitements réalisés à base de BHD par les médecins généralistes libéraux est importante et contribue fortement à l'accès aux traitements de substitution.

La création de réseaux-ville-hôpital toxicomanie devait permettre « *d'articuler le suivi médical du patient avec un suivi psychosocial 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* ». En 1998, des réseaux étaient signalés dans la majorité des départements, mais leur fonctionnement restait hétérogène. Il pouvait s'agir de réseaux formalisés et financés, comme de réseaux informels non financés, aux moyens limités.

Dans cette période, les réseaux « *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* » [66]. Ils ont ainsi contribué à pallier une des conséquences de l'interdit de prescription de ces traitements : la quasi-absence de savoir-faire en la matière. Les médecins généralistes qui prennent en charge des toxicomanes se plaignent cependant du manque de passerelles avec les autres spécialistes ou les CSST [25], soulignant le besoin de renforcement d'une fonction de coordination, notamment avec les CSST. La place effective des CSST au sein des réseaux reste variable : parfois déterminante dans leur constitution, parfois très marginale voire inexistante. De manière générale, on connaît peu l'ampleur et les modalités de coordination ou de prise de relais du suivi des patients entre les CSST et les médecins libéraux, notamment en ce qui concerne le suivi et l'accompagnement psychosocial des traitements de substitution.

Des initiatives et des dispositifs originaux ont émergé çà et là. Mais ils restent méconnus tant au niveau de leur existence, de leur consistance, qu'au niveau de leur portée et de leurs limites. Par exemple, dans la région Lilloise, un dispositif dit d'« *intervision* » permet des réunions d'échanges entre intervenants de soins ou de soutien social autour de problématiques de patients toxicomanes. Ces « inter-

visions » associent le pharmacien, le médecin généraliste et l'acteur psychosocial qui accompagnent un même patient. Il s'agit de traiter le cas de patients sous substitution ayant signé, en préalable à la prescription du traitement, un contrat avec un médecin généraliste libéral, un pharmacien, un CSST et éventuellement une association de soutien. À Marseille, le « Réseau Canebière » a créé et mis en place une structure spécifique « Le Cabanon ». La prescription initiale de BHD est réalisée dans cette structure. À l'instar de la méthadone prescrite dans les CSST, un relais est organisé avec les médecins généralistes lorsque le patient est jugé stabilisé.

L'IMPACT DES TRAITEMENTS ET LES NOUVELLES DIFFICULTÉS

Comme on a pu le voir, les bénéfices des traitements de substitution sont observables au niveau individuel et diverses études les mettent en évidence.

Au niveau des pratiques de consommation, les sujets bénéficiant de traitements de substitution dans le cadre d'un protocole thérapeutique ont un moindre recours aux substances psychoactives illicites, et pratiquent moins l'injection. On note alors chez les sujets qui continuent à s'injecter une baisse des pratiques de partage de seringues et de partage du matériel lié à l'injection [50]. L'accès aux traitements de substitution s'accompagne aussi d'une amélioration du recours et de l'accès aux systèmes de soins [54-56], et facilite le suivi et l'accès aux traitements antirétroviraux [54-56].

Ainsi, s'il reste difficile d'apprécier l'effet propre de la diffusion des traitements de substitution sur la dynamique épidémiologique des infections virales, les données montrent que les traitements de substitution participent à la synergie de la politique de réduction des risques promue depuis la fin des années 1980 et à l'ensemble de mesures prises dans ce sens (facilitation de l'accès aux seringues, campagnes d'information, soutien des actions de prévention, etc.).

Un des objectifs fixés aux traitements de substitution était de contribuer à l'amélioration de l'insertion sociale des usagers dépendants. Chez les sujets qui se maintiennent dans le système de soin initial, on observe une amélioration du mode de logement qui devient moins instable et de l'activité professionnelle qui devient plus fréquente [49-51 ; 58]. Plus avant, une étude rétrospective réalisée sur un ensemble de neuf maisons d'arrêts [59] montre que la prise d'un traitement de substitution aux opiacés durant une période d'incarcération réduit le nombre des réincarcérations ultérieures par rapport aux sujets ayant bénéficié d'un sevrage.

Depuis l'introduction des traitements de substitution un autre fait marquant concerne la baisse des décès par surdose liés à l'héroïne constatés par les forces de l'ordre : leur nombre a été divisé par près de cinq.

En parallèle au développement de ces traitements on a aussi pu observer une baisse des infractions à la législation des stupéfiants liées à l'héroïne ou aux opiacés : depuis 1996, les interpellations ont été divisées par plus de trois.

Certains constats, bien que positifs peuvent poser questions :

- chez les patients traités par buprénorphine dans le cadre d'un protocole thérapeutique la pratique de l'injection est deux fois moindre que chez les sujets consommant ce médicament en dehors d'un protocole. Il n'en reste pas moins qu'ils sont deux fois plus nombreux à poursuivre l'injection que ceux qui reçoivent de la méthadone dans le cadre d'un protocole [46],

- l'arrêt de la consommation des substances psychoactives illicites et l'arrêt de la pratique d'injection se confirment et s'amplifient avec la durée du traitement, mais on observe alors de nouveaux profils de consommation avec notamment un recours de plus en plus fréquent à l'alcool, aux benzodiazépines et au cannabis. Et ce quel que soit le traitement, méthadone ou BHD.

En parallèle des effets bénéfiques, le développement des traitements de substitution s'est accompagné de l'observation d'effets indésirables et/ou dommageables. Ces derniers sont le plus souvent rapportés à propos de la buprénorphine haut dosage. On observe ainsi une consommation de ce médicament en dehors de protocoles thérapeutiques. L'obtention de Subutex® hors protocole médical peut se produire selon différentes modalités : la falsification des ordonnances, le deal ou la revente⁵⁴. La buprénorphine haut dosage est un produit très accessible au marché noir. Pour certains sujets, la BHD est le premier produit opiacé qu'ils aient consommé.

Hors protocole médical, le mode de consommation le plus fréquent de la BHD est l'injection. Elle s'observe aussi chez les sujets bénéficiant d'un traitement dans le cadre de protocoles thérapeutiques. De fait, dans les structures d'accueil à bas seuil, des thromboses veineuses, des abcès, des phlegmons, des nécroses de la peau et des œdèmes des mains et des avant-bras sont de plus en plus fréquemment observés [60]. L'injection de la BHD augmente par ailleurs le risque de dépression respiratoire et de mortalité par surdose par rapport à la voie orale [61-63].

54. Commission nationale de pharmacovigilance du 16 octobre 2001.

PRISE EN CHARGE DES SUJETS DÉPENDANTS DES OPIACÉS : PERSPECTIVES

Des règles de prescription et de délivrance plus restrictives ?

Pour réduire les mésusages de la BHD, la modification des règles de prescription et de délivrance dans un sens plus restrictif, ou vers un contrôle, fait débat. Dans sa synthèse, Alain Morel [66] note que certains la réclame [62, 73-75], et que d'autres font valoir que « la substitution de rue peut être une voie d'accès à la substitution pour les personnes les plus marginalisées » [76], et qu'il n'est pas exclu que « même des usages "sauvages" aient des effets positifs en permettant une meilleure maîtrise de la consommation » [67]. En France, le cadre de prescription de la buprénorphine haut dosage est relativement souple, et l'accès à la buprénorphine hors pharmacie ravive la défiance vis-à-vis de ces traitements comportant effectivement un risque de détournement. C'est un des arguments qui avait déjà freiné la légalisation de ces traitements, combattus alors comme étant la substitution d'une drogue légale à une drogue illégale⁵⁵. L'expérience américaine montre que des restrictions drastiques se font généralement « au détriment de l'ajustement aux besoins individuels et donc de leur efficacité » [72].

En France, il existe cependant une grande disparité dans les conditions de délivrance de la méthadone et de la BHD. Il est un fait que les médecins généralistes assument une part importante de la prise en charge des patients dépendants d'opiacés. Cependant, en l'état actuel des règles et des recommandations de prescription on peut aussi considérer qu'ils assument cet accès aux traitements dans des conditions de très bas seuil, sauf à définir eux-mêmes les conditions de leur acceptation de prise en charge et à s'investir dans la quête ou l'élaboration d'outils et de ressources leur permettant de s'assurer de la conformité des comportements des patients avec leurs exigences (observance, nomadisme, prise en charge psychosociale...), (cf. par exemple initiatives et les dispositifs originaux des réseaux).

Parmi les outils et les ressources actuellement envisagés pour favoriser le bon usage de la BHD et limiter son usage détourné, on retrouve la mention expresse du nom du pharmacien sur la prescription de BHD. Le Conseil national de l'ordre des médecins relève l'intérêt de promouvoir les binômes « médecins-pharmaciens ». Il souligne aussi que les règles actuelles de délivrance par fractionnement occasionnent des difficultés au niveau des pharmacies d'officine, lorsque le prescripteur n'a pas informé le patient de cette mesure. En conséquence, il souhaite voir

55. Des Jarlais (1995) cité par F. Lert, in *Développement et amélioration des programmes de substitution*, éd. du Conseil de l'Europe, (2002), p. 57-82.

inverser cette mesure, en considérant le non fractionnement comme la règle, le prescripteur devant indiquer spécifiquement si un fractionnement est souhaité⁵⁶. Mais cette proposition amènerait, implicitement, à (re) considérer cette règle de délivrance de la BHD comme faisant partie de la négociation médecin-patient du contrat de soin.

Deux autres propositions sont avancées pour favoriser le bon usage de la BHD et limiter son usage détourné ; elles engagent la collaboration des Caisses primaires d'assurance maladie.

D'une part en incitant les médecins à une plus grande utilisation des protocoles définis par l'article L.324-1 du code de la Sécurité sociale qui concerne les patients nécessitant des soins pour une durée supérieure à six mois. Cette disposition du code de la Sécurité sociale permet aux médecins traitants et aux médecins conseils de définir d'un commun accord les traitements à mettre en œuvre. Il serait ainsi recommandé aux médecins de contacter le médecin conseil de la Sécurité sociale. Un examen spécial pourrait alors être réalisé conjointement par les deux médecins afin de rédiger un protocole thérapeutique, que le patient devra suivre sous peine de ne plus bénéficier, partiellement ou totalement, des prestations de la Sécurité sociale. En l'état actuel, cette procédure est cependant particulièrement lourde pour les praticiens.

D'autre part, en renforçant le rôle de surveillance, par les Caisses primaires d'assurance maladie, du nomadisme médical et des dépassements de posologie (notamment celles supérieures aux posologies recommandées dans le « Résumé des caractéristiques du produit »).

Vers la poursuite de la diversification des traitements

Les évolutions des stratégies de prise en charge des personnes dépendantes envisagées découlent en partie du bilan de la période d'introduction des traitements de substitution.

Un premier axe évoqué concerne la diversification des traitements pour pallier les difficultés relatives aux substances et aux modalités disponibles. Parmi les projets, on trouve la prescription d'héroïne médicalisée qui permettrait la prise en charge de sujets en échec de traitement par buprénorphine et par méthadone. Cette situation d'échec aux traitements est peu documentée et nous n'avons pas identifié de source la concernant.

56. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes n° 47 du 27 juin 2001.

Pour maîtriser les problèmes liés à l'injection de la BHD, deux possibilités sont envisagées : d'une part, la prescription de buprénorphine sous forme injectable qui permettrait de limiter les effets dommageables (thromboses veineuses, abcès, phlegmons, nécroses de la peau et candidoses) de l'injection d'un produit non conçu à cet effet. Et, d'autre part, la prescription d'un médicament associant de la buprénorphine et de la naloxone. La naloxone, en effet, entraîne des symptômes de sevrage lorsqu'elle est injectée alors qu'elle est inactive par voie sublinguale. Son association à la BHD limiterait ainsi l'injection du médicament. Mais « *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* » [66].

... et de l'observation des dispositifs et des pratiques relatives à l'usage et à la prise en charge des usagers dépendants d'opiacés

Il existe encore peu de données concernant les dispositifs, le suivi et l'évolution des dimensions psychosociales des patients bénéficiant de traitements de substitution. De même, faute d'étude de cohorte, l'impact du développement des traitements de substitution ne peut pas être totalement appréhendé. Il reste difficile d'apprécier de façon précise les modalités de prise en charge, leur impact et celui des traitements de substitution sur le devenir médical, psychologique, social ainsi que sur la qualité de vie des patients substitués.

À l'articulation entre la pratique de terrain et la production de connaissances la concernant, un système d'observation continue pourrait permettre de sélectionner et de structurer les informations disponibles pour poursuivre l'effort de mise à disposition de connaissances servant de support décisionnel à l'ensemble des praticiens.

BIBLIOGRAPHIE

1. COPPEL (A.), « Les intervenants en toxicomanie, le sida et la réduction des risques en France », in *Vivre avec les drogues*, A. EHRENBURG, édition du Seuil, Paris, 1996, p. 75-108.
2. PELLETIER (M.), *Rapport de la mission d'étude sur l'ensemble des problèmes de la drogue*, La Documentation française, Paris, 1978.
3. TRAUTMANN (C.), *Lutte contre la toxicomanie et le trafic de stupéfiants*. Rapport au Premier ministre, La Documentation française, Paris, 1996.
4. Office Fédéral de la Santé Publique, ed. *La prescription de stupéfiants sous contrôle médical, recueil d'études et d'expériences*, Médecine et Hygiène, Berne, 1995.
5. LERT (F.), « Méthadone, Subutex. Substitution ou traitement de la dépendance à l'héroïne. Questions en Santé Publique », in *Drogues et médicaments psychotropes. Le trouble des frontières*, A. Ehrenberg, éditions Esprit, Paris, 1998, p. 63-99.
6. LOWENSTEIN (W.), et al., *La méthadone et les produits de substitution*, Paris, Doin, 1995.
7. DOLE, NYSWANDER, and KREEK, *Arch Int Med*, 1966, 118, p. 304-309.
8. MONTASTRUC (J.), *Synthèse des données scientifiques sur l'utilisation des sulfates de morphine dans le traitement des personnes dépendantes des opiacés*, Direction générale de la santé, ministère de la Santé, Paris, 2001.
9. BELLO (P.-Y.), TOUFIK (A.), et GANDILHON (M.), *Tendances récentes, rapport TREND*, OFDT, Paris, 2001, p. 167.
10. OFDT, *Drogues et dépendances : indicateurs et tendances*, OFDT, Paris, 2002, p. 368.
11. OFDT, *Substitution aux opiacés dans cinq sites de France en 1999 et 2000 : usagers et stratégies de traitement*, OFDT/CNAMTS, Paris, 2002, p. 85.
12. AUGÉ-CAUMON (M.-J.), et al., *L'accès à la méthadone en France. Bilan et recommandations*, La documentation Française, Paris, 2002.
13. BARBIER (C.) and LERT (F.), « Les centres de soins spécialisés pour toxicomanes et la substitution : diversité des moyens et des pratiques », *Le courrier des addictions*, 2001, 3(4), p. 165-167.
14. LERT (F.), *Situation des traitements de substitution en France en 1999*, document préparé pour le rapport 2000 de l'OFDT à l'EMCDDA, INSERM U88, 2000, non publié.

15. CUZIN (L.) and DELARUE (M.), *Approche de la toxicomanie en monde rural*. Toulouse, ORSMIP, Toulouse, 1990.
16. GRAND-FILAIRE (A.) and GRAND (A.), *Les médecins généralistes face aux conduites toxicomaniaques*, Santé publique, 1993, 2, p. 73-81.
17. LAURO (C.), *Le médecin généraliste face au jeune toxicomane*, in Doctorat en médecine, Faculté de médecine, Marseille, 1987.
18. TILLARD (B.), *Enquête sur les rencontres du médecin généraliste et du toxicomane*, ORS Nord-Pas-de-Calais, Lille, 1990.
19. CARPENTIER (J.), *La toxicomanie à l'héroïne en médecine générale*, Paris, REPSUD, 1990.
20. MOATTI (J.P.), et al., « French general practitioners' attitudes toward maintenance drug abuse treatment with buprenorphine », *Addiction*, 1998, 93(10), p. 1567-75.
21. ESCAFFRE (N.), *Nouvelles pratiques et dynamique des représentations dans le champ de la santé : l'exemple de la prise en charge des toxicomanes*, in Thèse de Doctorat de Psychologie, Université de Provence, Aix en Provence, 2002.
22. ARÈNES (J.), GUILBERT (P.), and BAUDIER (F.), *Baromètre santé médecins généralistes*, 1999, Vanves, CFES.
23. RONFLÉ (E.), et al., « Substitution par le Subutex : les 2/3 des patients sont observants. Une étude en médecine générale dans les Bouches-du-Rhône », *La revue du praticien - Médecine générale*, 2001, 15(521).
24. THIRION (X.), et al., *Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region. Drug Alcohol Depend*, 2002, 65(2), p. 197-204.
25. COULOMB (S.), et al., *Évolution de la prise en charge des toxicomanes : enquête auprès des médecins généralistes en 2001 et comparaison 92-95-98-2001*, OFDT, Paris, 2001.
26. MORIN (M.), ESCAFFRE (N.), and FERONI (I.), *Coopération, production de normes professionnelles et représentations médicales dans les prises en charge par traitement de substitution*, Rapport de Recherche, MILDT/ORS-PACA, Marseille, 2000.
27. ESCAFFRE (N.), et al., *Représentations et prise en charge médicale des usagers de Drogue*, Psychologie Française, 2002, 4.
28. BRY (D.), « Caractéristiques des patients suivis par les médecins généralistes d'un réseau ville-hôpital toxicomanie depuis plus de six mois en traitement de substitution », *Revue du Praticien*, 1998, 12(442), p. 39-4.
29. SEYER (D.), et al., « Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage : les recommandations sont-elles suivies ? », *Revue médicale de l'assurance maladie*, 1999, 3(4): p. 43-45.
30. DURIEZ (M.), « Réseaux de soins et filières de soins. Le patient au centre des préoccupations », *Actualité et dossier en santé publique*, 1998, 24.
31. BUNGENER (M.) and POISSON-SALOMON, *Réseaux ville-hôpital, définitions enjeux, évaluation*, ANRS, Paris, 1996.
32. BUNGENER (M.), *De la théorie à la pratique : questionnement sur le fonctionnement de certains réseaux*, La santé de l'Homme, 1996, 326.
33. FONTAA, e.a., *Le médecin et le toxicomane*, collection Réflexes, Paris, éditions Heures de France, 1996.
34. BONIN (B.) and al., « Traitement substitutif par buprénorphine et travail en réseau », *Ann Psychiatr.*, 1999, 14, p. 121-126.
35. GAGNON (A.) and e. al., « Substitution des opiacés : place et rôle des réseaux. Analyse d'une enquête auprès des médecins généraliste », *Rev. Prat. Médecins Généralistes*, 2000, 509, p. 1627-1635.
36. ESCAFFRE (N.), et al. *Prise en charge des usagers de drogue et pratique de « réseaux toxicomanie »*, in *Troisième journée de la Société régionale de santé publique*, Nice, SRSP, 1999.
37. LACOSTE (M.), « Enquête nationale ANIT, Centres spécialisés de soins avec hébergements et substitution : résultats », *Interventions*, 1999, 68, p. 38-45.
38. OFDT, *Évaluation du dispositif Bus Méthadone*, OFDT, Paris, 2000, p. 142.
39. CLAUDON-CHARPENTIER (A.), et al., « La population toxicomane incarcérée : séroprévalences du virus d'immunodéficience humaine et des virus hépatite B et C peu après la mise sur le marché de la buprénorphine », *Rev Méd Interne*, 2000, 21, p. 505-509.
40. HEDOUIN (V.) and GOSSET (D.), *Infection par le virus de l'hépatite C en milieu carcéral*, Gastroentérol Clin Biol, 1998, 22, p. 55-8.
41. Ministère-de-la-Justice. *Les chiffres clés de l'administration pénitentiaire*, Vol. 12 juin 1994, Journal Officiel de la République française, 1994.
42. REMY AND et al., *L'hépatite C en prison en France en 2000, Dépistage assuré, traitement différé*, Réseaux hépatites, 2000, 16: p. 12-14.
43. GENTILINI (M.), *Problèmes sanitaires dans les prisons*, Paris, Médecine - Sciences Flammarion, 1997, 214.
44. MORFINI (H.) and TORTAY (I.), *Enquête sur les traitements de substitution en milieu pénitentiaire*, DGS/DHOS, Paris, 1999.
45. THIRION (X.) and & 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, p. 243-249.
46. THIRION (X.) et 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(supplA), p. A10-A17.

47. REYNAUD-MAURUPT (C.), et al., *Impact of drug maintenance treatment on injection practices among French HIV-infected IDUs*, *Aids Care*, 2000, 12(4), p. 461-470.
48. FHIMA (A.), et al., *Suivi à 2 ans d'une cohorte de patients dépendants aux opiacés traités par buprénorphine haut dosage, Résultats de l'étude SPESUB*, 2001.
49. DUBURCQ (A.), CHARPAK (Y.), and BLIN (P.), « Suivi à 2 ans d'une cohorte de patients sous buprénorphine haut dosage. Résultats de l'étude SPESUB en médecine de ville », *Revue Épidémiologie et Santé Publique*, 2000, 48(363-373).
50. BATEL (P.), et al., *Retombées économiques et sociales d'un traitement de substitution par buprénorphine haut dosage. Résultat préliminaire après six mois de suivi*, ANISSE, Paris, 2001.
51. PERDRIAU (J.-F.), et al., *Suivi de patients usagers de drogues en médecine générale : Étude prospective de suivi de 95 patients (approche quantitative)*, OFDT, Paris, 2001, p. 89.
52. TOUFIK (A.), « La diffusion de l'injection intraveineuse de l'héroïne en France », *Tendances*, 1999, 5.
53. EMMANUELLI (J.), *Contribution à l'évaluation de la politique de réduction des risques SIAMOIS*, InVS, Paris, 2000.
54. MOCROFT (A.), et al., « A comparison of exposure groups in the EuroSIDA study: starting highly active antiretroviral therapy (HAART), response to HAART, and survival », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1999, 22(4), p. 369-78.
55. STRATHDEE (S.), et al., « Barriers to use of free antiretroviral therapy in injection drug users », *Journal of the American Medical Association*, 1998, 280(6), p. 547-9.
56. CARRIERI (M.), et al., « Access to antiretroviral treatment among French HIV infected injection drug users: the influence of continued drug use », *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1999, 53.
57. ESCAFFRE (N.), et al., *Injecting drug users' adherence to HIV antiretroviral treatments: physicians' beliefs*, *AIDS Care*, 2000, 12(6), p. 723-730.
58. REYNAUD (J.), REYNAUD-MAURUPT (C.), and MUCCHIELLI (A.), « L'impact du réseau Option Vie sur la réinsertion sociale des usagers de drogue : l'exemple d'un travail niçois », in *L'exclusion sociale dans les Alpes-Maritimes. VIH, drogues, délinquance, précarité : enquêtes sur le terrain*, G. DECROUY, et al., L'harmattan, col. Minorités et Société, 1997, p. 297-309.
59. LEVASSEUR (L.), et al., « Fréquence des réincarcérations dans une même maison d'arrêt : rôle des traitements de substitution », *Annales de Médecine Interne*, 2002, 153(3).
60. BELLO (P.-Y.), et al., *Phénomènes émergents liés aux drogues en 2001*, vol. 1, OFDT, Paris, 2002.
61. TRACQUI and & al., « Overdoses mortelles par opiacés et opioïdes expertisées à l'Institut de médecine légale de Strasbourg : à propos de 302 observations (1991-1997) », *Journal de médecine légale droit médical*, 1999, 42(1), p. 3-10.
62. REYNAUD (M.) and & al., « Utilisation détournée d'une association buprénorphine-benzodiazépine : six décès », *Presse Médicale*, 1997, 28, p. 1237-1238.
63. DECOCQ (G.) et al., « Complications locales après injection intraveineuse de comprimés dissous de buprénorphine », *Presse Médicale*, 1997, 26(30), p. 1 433.
64. VIDAL-TRECAN (G.) and BOISSONNAS (A.), *Usagers de drogues injectables et buprénorphine haut dosage - Analyse des déviations de son utilisation*, OFDT, Paris, 2001, p. 75.
65. *Attente des usagers de drogue concernant les traitements de substitution : expérience, satisfaction, effets recherchés, effets redoutés*, AIDES, Paris, 2001.
66. MOREL (A.), « Traitement de substitution à la buprénorphine : l'expérience française », *Revue documentaire Toxibase*, 2000, 3.
67. LERT (F.), « Les traitements de substitution par la buprénorphine haut dosage (BHD) des sujets usagers d'héroïne en France », *Le Courrier des addictions*, 1999, 1(2).
68. STAMBUL (B.), « La prescription de Subutex^o : nouvelles opportunités, nouveaux risques », *L'information psychiatrique*, 1999, 1, p. 63-65.
69. CHARPENTIER (A.) et al., « À propos du Subutex », *J. Pharm Clin*, 1999, 18(1), p. 19-21.
70. DE DUCLA, « Suivi de patients pharmacodépendants aux opiacés traités par buprénorphine haut dosage à partir des réseaux de soins », *Annales de médecine interne*, 2000, 151.
71. CHOLLEY (D.) and WEILL (G.), « Traitement de substitution par Buprénorphine Haut Dosage », *Le concours médical*, 1999, 22-05-99(121), p. 20.
72. LERT (F.), « Les traitements de substitution dans une stratégie de réduction des risques : entre médicalisation et politique sociale », in *Développement et amélioration des programmes de substitution*, 2002, éditions du Conseil de l'Europe, Strasbourg, p. 57-82.
73. MOREL (P.), « Subutex : une bonne dérive qui doit être mieux cadrée », *Les Nouvelles pharmaceutiques*, 1996, 123, p. 12-13.
74. TIGNOL (J.) and & 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), p. 370-378.
75. CLÉMENT (R.), FIX-DURAND (M.), and RODAT (O.), « Subutex-benzodiazépines, attention danger mortel ! », *Le concours médical*, 1999, 121(12), p. 915-917.
76. VERBOUD (M.), *Drogues : le marché noir des produits de substitution*, Politique santé, 1998, 3.
77. KINTZ (P.), « Deaths involving buprenorphine : a compendium of French cases », *Forensic Science International*, 2001, 2, p. 65-9
78. BARBIER (C.), « Les centres de soins spécialisés pour toxicomanes et la substitution : évolution des activités, des moyens et des pratiques », *Le courrier des addictions*, 2002, 4(3)

OFDT

Observatoire français des drogues et des toxicomanies
105, rue La Fayette
75010 Paris
Tél : 33 (0)1 53 20 16 16
Fax : 33 (0)1 53 20 16 00
courrier électronique : ofdt@ofdt.fr

Citation recommandée

***Substitution aux opiacés en France, synthèse
des information disponibles de 1996 à 2001
en France, Paris, OFDT, 2003, 80 p.***

**Maquette et mise en page : Frédérique Million / Adaptation : Sylvie Allouche
Photographie en couverture : Isabelle Rozenbaum (Photo Alto)
Impression : Imprimerie Pairault-Cassegrain - 18 rue Blaise Pascal - 79 003 NIORT**