

9

Traitements de substitution aux opiacés

Les traitements de substitution aux opiacés (TSO) sont considérés comme un dispositif à part entière dans les stratégies de réduction des risques. Compte tenu de leur inter-relation avec les autres dispositifs (programmes d'échange de seringues par exemple), il est difficile de différencier leurs impacts spécifiques sur des indicateurs comme la prévalence ou l'incidence du VIH ou VHC utilisés dans l'évaluation de la politique de réduction des risques.

Actuellement, en France, il existe deux options thérapeutiques pour la dépendance aux opiacés : la méthadone et la buprénorphine qui sont désormais incluses par l'OMS dans la liste des « médicaments essentiels ».

En 2007, environ 130 000 patients bénéficiaient d'un traitement de substitution en France. D'après les données 2006-2007 issues de deux échantillons représentatifs de bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie (Canarelli et Coquelin, 2009), 80 % des patients sous TSO reçoivent de la buprénorphine haut dosage (buprénorphine) alors que la méthadone concerne un sujet sur cinq environ. Les sujets recevant un TSO sont majoritairement des hommes (78 %), proportion conforme à la distribution par sexe de l'ensemble des usagers d'opiacés (Canarelli et Coquelin, 2009).

La future politique de réduction des risques doit identifier de nouveaux cadres de dispensation des mesures capables de cibler des populations actuellement exclues ou à la marge du système de soins pour les amener vers la prise en charge. Ceci concerne en particulier :

- les détenus à cause de l'absence ou la difficulté d'accès aux mesures de réduction des risques en milieu pénitentiaire ;
- les populations marginalisées, souvent plus affectées par des comorbidités psychiatriques et par une dépendance à l'alcool, qui subissent un retard d'accès aux soins ;
- les femmes usagères de drogues à cause des difficultés à négocier avec leurs partenaires l'utilisation de matériel stérile ou du préservatif.

Il apparaît de plus très important de documenter l'impact de la méthadone et de la buprénorphine sur la transmission du VIH et des hépatites. Il importe également d'examiner les problèmes d'accès aux TSO en France et d'évaluer si d'autres cadres, options thérapeutiques et politiques sanitaires en matière

d'accès aux traitements de la dépendance mis en place à l'étranger ou à l'étude peuvent être envisagés afin de réduire le risque de transmission des hépatites et améliorer l'accès aux soins et la santé des usagers des drogues.

Afin d'évaluer l'impact des TSO en termes de bénéfices et de risques individuels et collectifs, il est important de préciser les indicateurs qui seront utilisés :

- séroconversion au VIH, VHC, VHB ;
- comportements à risque : injection, fréquence d'injection, partage de seringues et de matériel d'injection ;
- observance du traitement (consommation d'opioïdes et d'autres drogues, mésusage de buprénorphine par injection ou sniffing) et maintien dans le traitement ;
- autres pratiques à risque de transmission du VHC ou VHB (pratiques sexuelles à risque, partage du matériel de sniffing, usage de drogues à injection fréquente telles que la cocaïne, les amphétamines...) ;
- overdoses ;
- rapport coût/efficacité.

Traitement par la méthadone

Afin de mieux analyser les retombées individuelles et collectives d'un accès élargi à la méthadone en France, il est nécessaire d'en évaluer les bénéfices et les risques et de les interpréter par rapport au cadre de prescription.

Impact du traitement par la méthadone

Un traitement par la méthadone a comme objectif la diminution de la consommation d'opiacés illicites jusqu'à l'arrêt mais également la réduction et l'abandon des conduites à risque infectieux associées, et comme objectifs secondaires, la réinsertion sociale et l'amélioration de la qualité de vie. La méthadone comme traitement pour la dépendance aux opiacés existe depuis plus de 40 ans et depuis 1965, elle est devenue la principale alternative thérapeutique au sevrage proposée aux usagers de drogues. En France, elle n'a été introduite à grande échelle qu'à partir de 1995. Elle est prescrite en centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (Csapa), dans les établissements de santé et en médecine de ville, comme un traitement de substitution à moyen ou long terme, ou pour une désintoxication comme traitement de court terme (sevrage).

Impact sur des comportements à risque

Une analyse systématique de l'impact des traitements de substitution sur la prévention du VIH (Sorensen et Copeland, 2000) s'appuie sur la convergence

des résultats de 33 études pour attester du rôle du traitement de maintien à la méthadone sur la baisse ou l'arrêt de l'usage d'opiacés illicites, des pratiques d'injection, et des conduites à risque de transmission du VIH (partage du matériel d'injection et prise de risque sexuel).

En effet, influant directement sur la consommation d'opiacés (Dole et coll., 1969 ; Hubbard et coll., 1984 ; Ball et Ross, 1991 ; Condelli, 1993 ; Vanichseni et coll., 1993), la méthadone réduit les prises de risque associées au partage du matériel d'injection (Meandzija et coll., 1994 ; Camacho et coll., 1996 ; Stark et coll., 1996 ; Bing et coll., 2001).

Une revue *Cochrane* récente confirme le rôle positif de la méthadone sur certains comportements à risques sexuels (multi-partenariat, prostitution) qui sont également impliqués dans la transmission du VIH et des hépatites (VHB), mais cette revue ne met pas en évidence d'impact sur l'utilisation du préservatif (Gowing et coll., 2008).

Néanmoins, la portée des traitements sur les comportements à risque reste toutefois limitée chez certains groupes d'usagers plus vulnérables, notamment ceux ayant des problèmes d'alcool, indépendamment de leur statut VIH (Gossop et coll., 2003a ; Palepu et coll., 2005) et ceux consommant de la cocaïne (Grella et coll., 1995) pour qui des stratégies thérapeutiques *ad hoc* doivent être envisagées.

Impact sur la séroconversion VIH, VHC, VHB

Une méta-analyse a également mis en évidence l'impact positif de la méthadone sur la séroconversion au VIH (Gibson et coll., 1999).

Jusqu'à présent, seulement une étude de cohorte, la cohorte d'Amsterdam d'usagers de drogues, a pu mettre en évidence que l'accès à la méthadone permet de réduire le risque de séroconversion au VHC lorsqu'elle est associée à l'accès au programme d'échange de seringues (Van Den Berg et coll., 2007). Une approche de type TSO + programme d'échange de seringues + éducation par les pairs a montré son efficacité en milieu pénitentiaire sur la baisse des séroconversions VIH mais également VHC (figure 9.1).

Ces résultats confirment que les traitements de substitution, et en premier lieu la méthadone, jouent un rôle prépondérant dans la lutte contre l'épidémie du VIH (Sullivan et coll., 2005) mais aussi contre celle du VHC s'ils sont associés à d'autres outils de réduction des risques.

L'impact de la méthadone sur la réduction du risque de transmission du VIH est aujourd'hui admis, mais peu d'études encore ont pu montrer l'impact de la méthadone sur la transmission du VHB ou du VHC (Thiede et coll., 2000 ; Hallinan et coll., 2004).

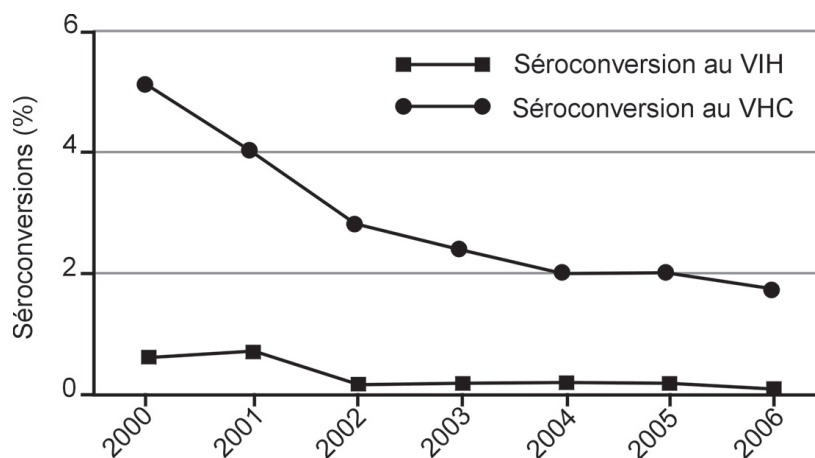


Figure 9.1 : Taux annuel de séroconversions au VIH et au VHC en milieu pénitentiaire (d'après Acin Garcia, 2007)³²

Impact sur la mortalité

Il a été également montré que la méthadone réduit de façon significative la mortalité due au sida (Brugal et coll., 2005). Chez les patients infectés par le VIH, la maintenance par la méthadone facilite l'initiation d'une multithérapie (Wood et coll., 2005) et augmente l'observance aux traitements antirétroviraux (Palepu et coll., 2006 ; Roux et coll., 2008a). Elle améliore également l'accès à la prophylaxie et l'observance aux traitements contre la tuberculose (Gourevitch et coll., 1996).

Une méta-analyse conduite sur 5 études montre que les sujets qui restent sous traitement ont une diminution du risque de décès de trois quarts par rapport à ceux qui sortent de traitement (Caplehorn et coll., 1996). Allant dans un même sens, deux études longitudinales ont également montré que la poursuite du traitement, même en présence d'interruptions, influence favorablement la survie des patients débutant un traitement à la méthadone (Esteban et coll., 2003 ; Kayman et coll., 2006).

En termes économiques, il a été calculé que donner accès à la méthadone possède un rapport coût/efficacité de 5 915 \$ par année de vie gagnée qui reste inférieur au rapport calculé pour d'autres thérapies médicales classiques en population générale (Barnett, 1999).

Impact sur les conditions médicales et sociales

En général, la littérature scientifique confirme une amélioration des conditions médicales et sociales des usagers de drogues chez des patients traités par la méthadone, notamment sur la criminalité. Les usagers de drogues qui

32. ACÍN GARCÍA EJ. A comprehensive approach to address HIV in the Spain prisons. IHRA Conférence 2007.

bénéficient d'une substitution par la méthadone diminuent de façon significative leur activité criminelle (Basu et coll., 2008) et retrouvent même un emploi (Rosenbach et Hunot, 1995).

Impact de la durée du traitement

Les premières études sur la méthadone ont rapidement mis en évidence que la durée du traitement joue un rôle crucial dans la réduction des pratiques d'injection et l'amélioration des conditions sociales (Dole et coll., 1968 ; Simpson, 1979 ; Des Jarlais et coll., 1981). En particulier, l'efficacité de la méthadone sur différents critères d'évaluation ne serait pas visible pour une durée de traitement inférieure à 90 jours (Simpson, 1981 ; Simpson et Savage, 1981). Les bénéfices sont d'autant plus manifestes que le maintien en traitement par la méthadone est prolongé (Kleber, 2008). Ainsi, pour les patients traités par la méthadone, la perspective d'émancipation à l'égard des opiacés est repoussée à plus long terme et les sorties de la maintenance ne sont pas évidentes (Dakis et Gold, 1992). Il est également important de souligner que la mortalité serait multipliée par 8 après un arrêt prématuré du traitement (Zanis et Woody, 1998).

Aujourd'hui, les revues *Cochrane* ont pointé deux résultats majeurs :

- la supériorité du traitement à la méthadone par rapport aux traitements non pharmacologiques (Mattick et coll., 2009) ;
- la comparabilité de la méthadone à la buprénorphine sur la base de plusieurs critères d'efficacité à l'exception du maintien en traitement qui rend la méthadone supérieure à la buprénorphine (Mattick et coll., 2008), en particulier pour les patients avec une dépendance plus sévère.

Concernant l'usage de cocaïne ou d'autres produits psychoactifs, une controverse existe dans la mesure où certains auteurs rapportent un effet positif de la méthadone sur la réduction de ces usages (Fairbank et coll., 1993), tandis que pour d'autres cet effet n'existerait pas (Grella et coll., 1997 ; Gossop et coll., 2003a). Pour ce type d'usagers de drogues, il est donc nécessaire d'accompagner le traitement par la méthadone par d'autres types d'interventions (Avants et coll., 2004 ; Gossop et coll., 2006).

Risques : les overdoses

On ne peut ignorer le fait que la méthadone induit un risque non négligeable d'overdose/intoxication, risque qui chez les patients sous méthadone est au moins quatre fois plus élevé qu'en population générale (Maxwell et coll., 2005). Ce risque est surtout présent pendant la phase d'initiation du traitement, la majorité des décès survenant au cours des deux premières semaines (Caplehorn et coll., 1999). Les facteurs associés au risque d'overdose, fatale ou non, sont des facteurs individuels, l'âge, la polyconsommation, l'alcool (van Ameijden et coll., 1999 ; Seal et coll., 2001), la non observance des horaires de prise (après 15 heures), l'usage d'héroïne pendant le traitement (Best et

coll., 1997). Par ailleurs, la durée du traitement par la méthadone se présente comme un facteur inversement associé au risque d'overdose (Davoli et coll., 1993 ; Darke et coll., 1996 ; van Ameijden et coll., 1999). Des travaux montrent une relation entre une expérience récente d'overdose non fatale et le risque d'overdose fatale (Powis et coll., 1999). En effet, pour les patients qui, à l'initiation d'un traitement par la méthadone, déclarent avoir eu une overdose à l'héroïne non fatale, une surveillance accrue doit être envisagée.

Le risque d'overdose n'a pourtant pas empêché la plupart des pays de développer une politique de substitution avant tout fondée sur des traitements par la méthadone accessibles en centres spécialisés ou en médecine de ville.

D'autre part, le risque d'overdose associé au traitement par la méthadone a permis la diffusion de la buprénorphine comme traitement de substitution dans un cadre moins restrictif grâce à son profil pharmacologique qui minimise le risque d'overdose.

Cadres de prise en charge par la méthadone : les expériences à l'étranger

En ce qui concerne les modalités de prise en charge, un rapide panorama des expériences étrangères nous montre qu'en pratique, il n'existe pas de modèle dominant mais une diversité de situations avec, dans de nombreux pays, une place non négligeable accordée à la médecine de ville.

Ainsi, par exemple, au Royaume-Uni depuis de nombreuses années, la méthadone est principalement prescrite en médecine de ville (Gossop et coll., 1999). Elle est délivrée en pharmacie pour une auto-administration avec un dosage variable selon les besoins. Plusieurs articles fondés sur la cohorte *National Treatment Outcome Research Study* (NTORS) ont permis de documenter l'efficacité de la méthadone dans ce cadre de délivrance (Gossop et coll., 2002a et b, 2003a et b, 2005) mais également les risques associés. En Écosse, les médecins ont reçu une rémunération pour suivre des patients sous méthadone et pour participer à une formation. Après la survenue d'un nombre inhabituel d'overdoses, une supervision des prises par le pharmacien a été instaurée : à Edimbourg, pendant les deux premières semaines d'initiation pour l'ensemble des patients et durant le temps du traitement pour les patients présentant des comorbidités psychiatriques, et à Glasgow, pendant la première année de traitement exception faite du dimanche (Greenwood, 1990 ; Weinrich et Stuart, 2000).

En Suisse, la plupart des patients traités par la méthadone, principalement par voie orale, sont suivis en médecine de ville dans un objectif de maintien. Afin d'éviter les doubles prescriptions, les patients sous méthadone sont inscrits dans un registre. Toutefois, aucune directive nationale à l'attention des médecins n'a été produite (Pelet et coll., 2005).

En Belgique, la délivrance de la méthadone est d'une grande libéralité. Des différences existent notamment entre les Flandres et la Wallonie. Dans les

Flandres, la méthadone est essentiellement fournie sous forme de sirop avec une supervision importante tandis qu'en Wallonie la méthadone se retrouve conditionnée en gélule avec une supervision quasi inexistante (Ledoux, 2004).

C'est aux Pays-Bas qu'ont été mis en œuvre les premiers programmes de délivrance de la méthadone dans les structures de première ligne, destinés à faire accéder au traitement une population d'usagers de drogues particulièrement vulnérables appartenant à des groupes marginalisés (Reisinger, 1997).

Aux États-Unis, la méthadone est délivrée depuis plus de 40 ans par des centres spécialisés ; les patients traités doivent s'y rendre quotidiennement pour consommer sur place leur dose journalière. Il y a encore peu d'expérience de prescription de la méthadone en médecine de ville tandis qu'au Canada voisin ou en Australie, la méthadone est accessible en médecine de ville.

Néanmoins, l'arrivée de la buprénorphine semble contribuer à l'évolution des cadres de prescription en générant une plus large contribution de la médecine de ville au traitement de la dépendance aux opiacés par la méthadone (Krantz et Mehler, 2004), comme c'est aujourd'hui le cas dans certains pays d'Europe (OEDT, 2006).

Il est important de souligner que l'effet positif du traitement sur les comportements à risque de transmission du VIH ainsi que du VHC, est visible seulement lorsque les programmes de substitution sont accessibles et correspondent à l'évolution des besoins des usagers de drogues (Metzger et coll., 1998).

Les recommandations autour de la prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés restent encore très divergentes d'un pays à un autre. Plus particulièrement, la prescription de TSO et surtout l'approche fondée sur la réduction des risques ne fait pas consensus partout. En revanche, de plus en plus d'études s'interrogent sur la pratique clinique et son impact sur la santé des personnes dépendantes aux opiacés. L'une d'entre elles montre que l'observance par les soignants des recommandations a un impact positif sur la prise en charge (Strike et coll., 2007 ; Trafton et coll., 2007).

L'étude menée par Trafton et coll. (2007) révèle en effet que lorsque les médecins appliquent au mieux les recommandations liées à la prescription de la méthadone, les patients obtiennent de meilleurs résultats d'efficacité du traitement en termes de réduction de consommation d'héroïne et de cocaïne ainsi que de santé mentale (Trafton et coll., 2007). C'est pourquoi la recherche dans ce domaine doit s'orienter vers l'identification des modèles de prise en charge susceptibles d'assurer la présence de recommandations et leur observance, et d'optimiser l'accès et le maintien en traitement.

Cadres de prise en charge par la méthadone : les besoins en France

Aujourd'hui, l'accès à la méthadone se fait principalement par l'intermédiaire des Csapa et des établissements de santé. Pour certains usagers, le recours à une structure identifiée comme réservée aux usagers de drogues peut constituer un obstacle soit du fait de la stigmatisation soit à cause de la distance d'accès, parfois importante dans certaines régions.

Actuellement, la prescription de méthadone en France se réalise autour de 3 cadres possibles :

- le sevrage progressif rapide (traitement sur 15 jours à 1 mois à doses dégressives), très peu utilisé en France ;
- dans une perspective de maintenance, l'accès aux soins et aux outils de réduction des risques pour des populations en grandes difficultés développés par quelques centres en France ;
- le traitement de la dépendance aux opiacés sur un temps limité mais indéterminé (modèle le plus utilisé).

En absence de recommandations et de modalités de prescription et de soins clairement définies, la prise en charge en Csapa comme en ville s'est davantage orientée vers un principe d'amélioration de l'état de santé psychique et physique – avec une certaine tolérance concernant la consommation parallèle de produits – que vers un arrêt de la consommation. En 2001, le rapport Augé-Caumon sur l'accès à la méthadone en France présentait un premier bilan des recommandations et identifiait que les barrières à l'élargissement de l'accès à la méthadone demeuraient du fait de l'absence de consensus « sur les conditions d'accès, la durée du traitement, les modalités de relais en ville, la fréquence d'utilisation des analyses urinaires et la conduite à tenir selon leurs résultats ».

L'efficacité des traitements de substitution repose, outre sur la qualité de la prise en charge, sur l'accessibilité et la sécurité. Dans plusieurs pays, le cadre d'utilisation de la méthadone privilégie la sécurité sur l'accessibilité, et en France jusqu'à aujourd'hui, la primo-prescription de méthadone est possible seulement dans les Csapa ou en établissements de santé, avec un relais possible en médecine de ville après stabilisation des dosages. La répartition n'est pas uniforme et un certain nombre d'aires géographiques ne sont pas pourvues de structures susceptibles de prescrire la méthadone.

Une étude expérimentale (étude ANRS Méthaville) est actuellement en cours dans plusieurs régions françaises avec l'objectif d'évaluer la faisabilité de la primo-prescription de méthadone en médecine de ville. Dans le cadre de l'étude, des recommandations sur la primo-prescription de méthadone sont disponibles. L'intérêt de promouvoir la méthadone en médecine de ville est double : il s'agit de proposer aux médecins une alternative thérapeutique au Subutex® et de rendre plus facilement accessible ce traitement aux usagers de drogues, notamment à ceux qui ne sont pas suivis dans un centre spécialisé quelle qu'en soit la raison. De cette façon, la méthadone pourrait devenir un

traitement de première intention et permettre d'augmenter l'accès à la substitution des patients nécessitant ce traitement ou en échec de traitement à la buprénorphine. Sans donner de réponse sur la sécurité (domaine de la pharmacovigilance), cette étude apportera des indications sur l'acceptabilité et l'efficacité.

Depuis peu, une nouvelle formulation de la méthadone (méthadone gélule) est disponible mais seulement pour les patients déjà stabilisés par la méthadone en sirop ayant bénéficié de ce traitement depuis au moins un an. L'initiation de ce traitement s'effectue également en centre de soins pour toxicomanes. Il n'y a pas encore d'étude sur l'observance à la méthadone gélule et la satisfaction du patient.

Buprénorphine

Comme pour la méthadone, l'évaluation de l'impact de la buprénorphine (à haut dosage) comme traitement de substitution sur différents indicateurs est une étape nécessaire afin de suggérer des recommandations pour améliorer l'accès et la prise en charge.

Impact du traitement par la buprénorphine

La buprénorphine a des caractéristiques pharmacologiques assez différentes par rapport à la méthadone. L'article qui a suggéré la possibilité d'utiliser la buprénorphine comme TSO est paru en 1978 quand Jasinski et coll. (1978) ont pu mettre en évidence les propriétés pharmacologiques du produit par rapport à la morphine et la méthadone. Il s'agit d'un agoniste partiel, avec une activité opiacée intrinsèque faible, qui présente une haute affinité pour les récepteurs μ (*mu*) aux opiacés et qui est également un antagoniste des récepteurs κ (*kappa*) aux opiacés. Même si la buprénorphine produit des effets semblables aux opiacés, elle empêche le manque et diminue le *craving*, à cause de la composante antagoniste, et au contraire de la méthadone, elle réduit les effets de la prise d'autres opiacés. Elle ne produit pas d'euphorie marquée et possède un effet « plafond » ce qui signifie que toute augmentation du dosage au-delà d'un certain seuil ne produit plus d'effet. De plus, le risque de dépression respiratoire et d'overdose est extrêmement réduit.

La France a été le premier pays à introduire la buprénorphine pour le traitement de la dépendance aux opiacés et possède actuellement l'expérience la plus longue dans ce domaine. Celle-ci a permis de montrer les premiers bénéfices individuels et en santé publique de l'accès élargi à la buprénorphine

(Carrieri et coll., 2006), en particulier à travers la médecine générale, bénéfices mis en évidence pendant la conférence de consensus sur les TSO de 2004³³ et dans une revue de littérature (Carrieri et coll., 2006).

Impact sur les comportements à risque

Deux études françaises (Duburcq et coll., 2000 ; Bilal et coll., 2003), l'une basée sur un suivi de deux ans et l'autre sur des données recueillies de façon rétrospective, ont mis en évidence une diminution générale des pratiques d'injection pendant le traitement et une amélioration des conditions sociales. L'étude rétrospective a également montré que les patients traités par buprénorphine haut dosage augmentaient le nombre de relations avec des personnes sans problème d'alcool ou de drogues, passaient plus facilement le temps seuls qu'avec d'autres usagers de drogues, présentaient un nombre moindre de jours d'hospitalisation et une diminution des activités criminelles.

Une étude longitudinale chez des patients atteints par le VIH traités par la buprénorphine (Carrieri et coll., 2003) a permis de mettre en évidence dans cette population une diminution des consommations d'opioïdes et de l'injection au cours du temps mais aucune diminution de la consommation d'alcool et de cocaïne.

Une analyse longitudinale (Sullivan et coll., 2008) conduite sur 166 patients traités par buprénorphine (buprénorphine/naloxone) en médecine de ville a pu mettre en évidence une diminution significative des comportements à risque de transmission du VIH par injection à partir des 12-24^e semaines de traitement.

Impact sur la mortalité

L'impact le plus significatif a été celui de la baisse des overdoses fatales et non fatales. Un essai randomisé (méthadone *versus* buprénorphine) basé sur 405 participants suivis pendant 10 ans (Gibson et coll., 2008) a montré que le maintien en traitement par buprénorphine réduit de façon significative la mortalité et que cette réduction est comparable à celle obtenue avec un traitement par méthadone.

Impact sur les conditions médicales et sociales

Ponizovsky et coll. (2010) ont montré une amélioration de plusieurs dimensions de la qualité de vie suite à un meilleur support social reçu et une meilleure perception d'efficacité chez 157 patients traités par buprénorphine évalués après 16 et 32 semaines de traitement. Une autre étude observationnelle conduite en Ukraine avec les deux traitements (méthadone N=140, buprénorphine N=191) a mis en évidence un maintien en traitement à 6 mois

33. Conférence de consensus : Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. 23 et 24 juin 2004, Lyon (École normale supérieure).

comparable (85 % dans chaque cohorte) mais aussi une réduction de la consommation de produits illicites, d'actes criminels, des comportements à risque, des problèmes psychiatriques et une amélioration de l'insertion sociale (Schaub et coll., 2010).

L'étude de Kakko et coll. (2003) montre dans le cadre d'un essai randomisé à deux bras (méthadone *versus* buprénorphine+naloxone) un maintien en traitement à 6 mois comparable entre les deux bras (autour de 85 %), et montre également que seulement 46 % des patients traités par buprénorphine ont continué le traitement alors qu'un certain nombre de ces patients a été transféré à un traitement par méthadone.

Plusieurs évaluations économiques montrent que l'accès à la buprénorphine est coût/efficace : le rapport coût/efficacité est estimé à moins de 45 000 \$ par QALY (*Quality-Adjusted Life Year*) gagné (Barnett et coll., 2001), équivalent à celui de la méthadone (Doran et coll., 2003).

Impact de la formulation et de la galénique du traitement

Une autre formulation de la buprénorphine, la Suboxone® (chlorhydrate de buprénorphine et chlorhydrate de naloxone) est également un comprimé sublingual, distribué en deux dosages : 2 mg de buprénorphine/0,5 mg de naloxone et 8 mg de buprénorphine/2 mg de naloxone. La naloxone est un antagoniste opiacé à courte durée d'action, habituellement administré par voie intraveineuse en cas d'overdose aux opiacés. Quand la naloxone est administrée par voie sublinguale, elle n'a peu ou pas d'effet mais en cas d'injection, elle peut provoquer une crise de manque (chez un patient sous l'effet d'opiacés agonistes). L'efficacité de la naloxone pour décourager l'injection du produit n'est pas encore prouvée car certaines études montrent des résultats qui sont contradictoires avec un risque d'augmentation de la fréquence d'injection du produit chez des personnes traitées par buprénorphine/naloxone (Alho et coll., 2007 ; Bruce et coll., 2009). D'ailleurs, Jasinski et coll. (1978) avaient mis en évidence l'inefficacité de la naloxone même à doses élevées pour provoquer une crise de manque chez des personnes déjà stabilisées par la buprénorphine. En même temps, la combinaison buprénorphine/naloxone reste une option thérapeutique supplémentaire qui permet d'élargir la palette des TSO disponibles pour les personnes dépendantes aux opiacés.

Parallèlement, d'autres formes galéniques de buprénorphine existent telles que la forme injectable, ou sont en cours de développement comme la buprénorphine inhalable. Afin d'adapter les traitements disponibles aux différents profils de personnes dépendantes aux opiacés, il est important de mettre à disposition ces traitements avec de nouvelles voies d'administration.

Risques : détournement de la buprénorphine, mésusage, non observance

Le « détournement » de la buprénorphine est très vite apparu comme un des problèmes associés au traitement de la même façon que les overdoses le sont pour la méthadone.

Le possible détournement de la buprénorphine se décline en 3 volets :

- le détournement vers le marché noir (trafic) ;
- la non observance aux recommandations du médecin prescripteur (caractérisée par un usage détourné du produit par injection ou sniffing ou un usage non recommandé d'autres substances actives) ;
- le mésusage ou utilisation « non médicale » de la buprénorphine non prescrite (par voie sublinguale, par injection, par sniffing ou fumée).

En ce qui concerne le marché noir, il est important de souligner que les données suisses (Nordt et Stohler, 2006) et hollandaises (van Ameijden et Coutinho, 2001) ont pu mettre en évidence que des hauts niveaux de couverture des usagers de drogues par une palette élargie des TSO (y compris l'héroïne médicalisée) et des mesures de réduction des risques permettent de réduire le nombre de nouveaux injecteurs d'héroïne et d'agir sur le marché noir des stupéfiants. Cependant, à l'inverse, on observe également une diffusion de la buprénorphine vers différents pays d'Europe où elle est utilisée comme drogue, en particulier par les populations précaires.

En France, la buprénorphine est la première drogue consommée par les populations précaires (Escots et Fahet, 2004 ; Toufik et coll., 2010).

Chez les patients traités, probablement à cause du profil agoniste/antagoniste de la buprénorphine et l'impossibilité d'utiliser d'autres opioïdes (comme l'héroïne ou la morphine) pour en amplifier l'effet, l'injection de buprénorphine s'est présentée comme un acte de non observance capable d'augmenter rapidement la biodisponibilité du produit (surtout en cas de sous-dosage de la prescription) et d'augmenter les effets du traitement. Il ne faut pas également oublier la dépendance à l'injection.

L'injection de buprénorphine pendant le traitement est une pratique dont la fréquence a été souvent surestimée à cause du fait que la proportion d'injecteurs n'est pas calculée que chez les personnes traitées par buprénorphine (Obadia et coll., 2001 ; Jenkinson et coll., 2005). Plusieurs études (Duburcq et coll., 2000 ; Carrieri et coll., 2003 ; Guichard et coll., 2003 ; Roux et coll., 2008b) montrent que cette pratique depuis le début du traitement ne concerne que 14-15 % des patients. D'autres études rapportent que chez les usagers vus par les Caarud en 2008, 56,4 % de ceux qui ont consommé de la buprénorphine au cours du mois précédent l'ont injectée (Cadet-Taïrou et coll., 2010).

Les études sur les facteurs associés à l'injection de buprénorphine pendant le traitement montrent qu'il s'agit d'une population ayant une dépendance plus

sévère, polyconsommatrice de produits, souvent dépendante à l'alcool, présentant des symptômes dépressifs et percevant leur dosage comme inadéquat (Duburcq et coll., 2000 ; Carrieri et coll., 2003 ; Guichard et coll., 2003 ; Roux et coll., 2008b). En effet, la prescription de dosages inadéquats ou insuffisants de buprénorphine contribue au nomadisme médical pour obtenir des dosages supérieurs (Feroni et coll., 2005).

Une population particulièrement exposée au risque d'injection de la buprénorphine est la population des usagers de drogues sans domicile fixe. Cette population est plus à risque de contamination par le VHC (Kim et coll., 2009). Elle est souvent affectée par des comorbidités psychiatriques et une dépendance à l'alcool, deux facteurs de risque majeurs associés à la pratique d'injection de la buprénorphine. Une étude récente (Alford et coll., 2007) montre cependant que les patients sans domicile fixe peuvent être efficacement pris en charge par la buprénorphine dans un cadre de médecine de ville. Blanchon et coll. (2003) ont conduit une étude transversale, entre 1998 et 1999, chez 779 usagers de drogues recrutés dans des Csapa, des réseaux de soins, des centres d'hébergement et des prisons. Deux tiers (67 %) ont déclaré avoir injecté la buprénorphine et, dans cette population, les patients sans domicile fixe étaient à risque accru de complications médicales pendant leur première injection de buprénorphine.

Ces résultats montrent que des cadres particuliers de délivrance des traitements, probablement supervisés et associés à une prise en charge globale, sont nécessaires pour cette population. Dans plusieurs contextes socioculturels, un dispositif mobile a montré son efficacité (Rosenblum et coll., 2002 ; Altice et coll., 2005), comme celui des Bus Méthadone à Paris et Marseille³⁴ à l'initiative de Médecins du monde. Ce dispositif permet à la fois une délivrance quasi-quotidienne supervisée de méthadone et de buprénorphine, accompagnée d'une prise en charge des autres comorbidités, de conseils et de distribution de matériel d'injection à usage unique.

D'autre part, l'injection de buprénorphine en France est considérée comme une pratique qui pourrait être responsable de la persistance de la circulation du VHC. En considérant que les dosages prescrits de buprénorphine sont souvent inadéquats pour certaines personnes ayant une dépendance sévère et restent encore bien inférieurs aux dosages disponibles à l'étranger, l'injection de buprénorphine pendant le traitement reste le seul moyen pour une personne dépendante aux opiacés de gérer les crises de manque en augmentant la biodisponibilité du produit. Il existe un certain nombre d'usagers de drogues qui ne répondent pas aux traitements par la buprénorphine et la méthadone et qui continuent les pratiques d'injection en contribuant à la circulation du VHC. Même s'il s'agit d'un nombre réduit de personnes, celles-ci sont responsables de la majorité des crimes liés à l'usage de drogues. Un accès élargi à la méthadone et d'autres options thérapeutiques pourraient pallier cette situation.

34. Évaluation du dispositif Bus méthadone. 2000, 1-142.

À cause des excipients associés à la buprénorphine (amidon de maïs dans le Subutex®, talc dans les génériques), l'injection de buprénorphine peut s'accompagner de complications autour du site d'injection telles que abcès, nécrose tissulaire, dégradation massive du réseau veineux, œdèmes indurés des avant-bras et mains appelés « syndrome de Popeye » (Decocq et coll., 1997 ; Andresz et coll., 2006 ; Ho et coll., 2009a), mais aussi de conséquences sanitaires graves qui varient de l'hépatite aiguë (Berson et coll., 2001), à l'hypertension et l'embolie pulmonaire (Ho et coll., 2009b ; Lim et coll., 2009).

L'utilisation de filtres à usage unique permet de filtrer une proportion considérable des excipients et en particulier les particules de diamètre élevé responsables des événements sanitaires fatals³⁵ et de minimiser les risques associés à cette pratique. Ces outils doivent donc rentrer dans la panoplie de mesures réduction des risques disponibles pour les usagers de drogues qu'ils soient traités pour leur dépendance ou non.

Perceptions des traitements de substitution en France

Des travaux français de type qualitatif (Guichard et coll., 2006 et 2007) ont montré que les TSO n'étaient pas un traitement comme les autres. Les attitudes et conceptions des médecins vis-à-vis des TSO, de la toxicomanie et des drogues en général répondent souvent à des modèles divers : réduction des risques, maintenance au long cours, traitement de l'addiction auxquels sont associés des objectifs spécifiques (stabilisation de la santé et de la situation sociale, arrêt des consommations, insertion sociale et professionnelle...). Dans ce contexte, les usagers peinent à percevoir les objectifs du traitement qui, de leur point de vue, sont rarement explicités, et souvent peu réajustés pour s'adapter à des besoins évolutifs au cours de ce traitement de longue durée. Cette absence de clarification des objectifs sur le long terme, et des étapes pour y parvenir peut, dans le temps, mettre à mal la relation soignant-soigné, qui se heurte à l'instabilité des situations des usagers dans la durée du traitement. Cette situation peut conduire l'utilisateur à tenter de trouver par lui-même ses propres modes de régulation avec le TSO. Dans ce contexte, la mise en place d'un véritable projet thérapeutique clarifiant, avec les usagers, la dimension chronique de la dépendance (ou du traitement) et des étapes de la prise en charge est susceptible d'optimiser le potentiel des traitements.

En conclusion, la méthadone et la buprénorphine sont deux médicaments essentiels qui ont joué un rôle majeur sur le contrôle du VIH chez les usagers de drogues et sur l'amélioration des conditions de vie des personnes traitées.

35. ROUX P, CARRIERI MP, KEIJZER L, DASGUPTA N. Pulmonary disease in IDUs: time to use novel tools for reducing harm from filler particles during injection of pharmaceutical products. Paper presented at the IHRA's 21st International Conference, Liverpool, England, 2010.

Ils ont également le potentiel d'être efficaces contre le VHC s'ils sont intégrés dans une panoplie de mesures de réduction des risques dont l'objectif final est d'atteindre toutes les populations qui en ont besoin, surtout les plus marginalisées.

BIBLIOGRAPHIE

ALFORD DP, LABELLE CT, RICHARDSON JM, O'CONNELL JJ, HOHL CA, et coll. Treating homeless opioid dependent patients with buprenorphine in an office-based setting. *J Gen Intern Med* 2007, **22** : 171-176

ALHO H, SINCLAIR D, VUORI E, HOLOPAINEN A. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend* 2007, **88** : 75-78

ALTICE FL, BRUCE RD, WALTON MR, BUITRAGO MI. Adherence to hepatitis B virus vaccination at syringe exchange sites. *J Urban Health* 2005, **82** : 151-161

ANDRESZ V, MARCANTONI N, BINDER F, VELTEN M, ALT M, et coll. Puffy hand syndrome due to drug addiction: a case-control study of the pathogenesis. *Addiction* 2006, **101** : 1347-1351

AUGE-CAUMON MJ, BLOCH-LAINE JF, LOWEINSTEIN W, MOREL A. L'accès à la méthadone en France. Bilan et recommandations. Rapport réalisé à la demande de Bernard Kouchner, Ministre Délégué à la Santé. Paris, 2001

AVANTS SK, MARGOLIN A, USUBIAGA MH, DOEBRICK C. Targeting HIV-related outcomes with intravenous drug users maintained on methadone: a randomized clinical trial of a harm reduction group therapy. *J Subst Abuse Treat* 2004, **26** : 67-78

BALL J, ROSS A. The effectiveness of Methadone maintenance treatment. Springer. New York, 1991

BARNETT PG. The cost-effectiveness of methadone maintenance as a health care intervention. *Addiction* 1999, **94** : 479-488

BARNETT PG, ZARIC GS, BRANDEAU ML. The cost-effectiveness of buprenorphine maintenance therapy for opiate addiction in the United States. *Addiction* 2001, **96** : 1267-1278

BASU A, PALTIEL AD, POLLACK HA. Social costs of robbery and the cost-effectiveness of substance abuse treatment. *Health Econ* 2008, **17** : 927-946

BERSON A, GERVAIS A, CAZALS D, BOYER N, DURAND F, et coll. Hepatitis after intravenous buprenorphine misuse in heroin addicts. *J Hepatol* 2001, **34** : 346-350

BEST D, GOSSOP M, MARSDEN J, FARRELL M, STRANG J. Time of day of methadone consumption and illicit heroin use. *Drug Alcohol Depend* 1997, **49** : 49-54

BILAL S, MENARES J, DE LA SELLE P, TOUFIK A, PERDRIEUX Y. Impact des traitements de substitution aux opiacées sur la vie sociale. *Ann Med Interne* 2003, **154** (Hors série II) : 2S6-2S14

BING EG, BURNAM MA, LONGSHORE D, FLEISHMAN JA, SHERBOURNE CD, et coll. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2001, **58** : 721-728

BLANCHON T, BOISSONNAS A, VARESEON I, VIDAL-TRECAN G. Homelessness and high-dosage buprenorphine misuse. *Subst Use Misuse* 2003, **38** : 429-442

BRUCE RD, GOVINDASAMY S, SYLLA L, KAMARULZAMAN A, ALTICE FL. Lack of reduction in buprenorphine injection after introduction of co-formulated buprenorphine/naloxone to the Malaysian market. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2009, **35** : 68-72

BRUGAL MT, DOMINGO-SALVANY A, PUIG R, BARRIO G, GARCIA DE OP, et coll. Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction* 2005, **100** : 981-989

CAMACHO LM, BROWN BS, SIMPSON DD. Psychological dysfunction and HIV/AIDS risk behavior. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996, **11** : 198-202

CANARELLI T, COQUELIN A. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. *Tendances* 2009, **65** : 1-6

CAPLEHORN JR, DALTON MS, HALDAR F, PETRENAS AM, NISBET JG. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. *Subst Use Misuse* 1996, **31** : 177-196

CAPLEHORN JR, DRUMMER OH. Mortality associated with New South Wales methadone programs in 1994: lives lost and saved. *Med J Aust* 1999, **170** : 104-109

CARRIERI MP, REY D, LOUNDOU A, LEPEU G, SOBEL A, et coll. Evaluation of buprenorphine maintenance treatment in a French cohort of HIV-infected injecting drug users. *Drug Alcohol Depend* 2003, **72** : 13-21

CARRIERI MP, AMASS L, LUCAS GM, VLAHOV D, WODAK A, et coll. Buprenorphine use: the international experience. *Clin Infect Dis* 2006, **43** (suppl 4) : S197-S215

CONDELLI WS. Strategies for increasing retention in methadone programs. *J Psychoactive Drugs* 1993, **25** : 143-147

COSTES JM, CADET-TAIROU A, THIRION X, BELLO PY, PALLE C. Du point de vue de la santé publique, quels sont les résultats positifs que l'on peut attribuer aux traitements de substitution aux opiacés en termes de prise en charge médicale, psychologique et sociale des usagers et quels sont leurs effets défavorables ou non souhaités (mésusages...) ? *Alcoologie et Addictologie* 2004, **26** : 38S-54S

DAKIS C, GOLD M. Psychiatric hospitals for treatment of dual diagnosis. Substance abuse a comprehensive textbook. Baltimore, 1992

DARKE S, ROSS J, HALL W. Overdose among heroin users in Sydney, Australia: I. Prevalence and correlates of non-fatal overdose. *Addiction* 1996, **91** : 405-411

DAVOLI M, PERUCCI CA, FORASTIERE F, DOYLE P, RAPITI E, et coll. Risk factors for overdose mortality: a case-control study within a cohort of intravenous drug users. *Int J Epidemiol* 1993, **22** : 273-277

DECOCQ G, FREMAUX D, SMAIL A, COMPAGNON M, ANDREJAK M. Local complications after intravenous injection of dissolved tablets of buprenorphine. *Presse Med* 1997, **26** : 1433

DES JARLAIS D, JOSEPH H, DOLE VP. Long term outcomes after termination from methadone maintenance treatment. *Ann NY Acad Sci USA New York* 1981, **362** : 231-238

- DOLE VP, NYSWANDER ME, WARNER A. Successful treatment of 750 criminal addicts. *JAMA* 1968, **206** : 2708-2711
- DOLE VP, ROBINSON JW, ORRACA J, TOWNS E, SEARCY P, et coll. Methadone treatment of randomly selected criminal addicts. *N Engl J Med* 1969, **280** : 1372-1375
- DORAN CM, SHANAHAN M, MATTICK RP, ALI R, WHITE J, et coll. Buprenorphine versus methadone maintenance: a cost-effectiveness analysis. *Drug Alcohol Depend* 2003, **71** : 295-302
- DUBURCQ A, CHARPAK Y, BLIN P, MADEC L. Two years follow-up of a heroin users cohort treated with high dosage buprenorphine. Results of the SPESUB study (pharmacoepidemiologic follow-up of general practice Subutex). *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000, **48** : 363-373
- ESCOTS S, FAHET G. Usages non substitutifs de la buprénorphine haut dosage : investigation menée en France en 2002-2003. OFDT, Saint-Denis, 2004, 115p
- ESTEBAN J, GIMENO C, BARRIL J, ARAGONES A, CLIMENT JM, et coll. Survival study of opioid addicts in relation to its adherence to methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2003, **70** : 193-200
- FAIRBANK JA, DUNTEMAN GH, CONDELLI WS. Do methadone patients substitute other drugs for heroin? Predicting substance use at 1-year follow-up. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1993, **19** : 465-474
- FERONI I, PERETTI-WATEL P, PARAPONARIS A, MASUT A, RONFLE E, et coll. French general practitioners' attitudes and prescription patterns toward buprenorphine maintenance treatment: does doctor shopping reflect buprenorphine misuse? *J Addict Dis* 2005, **24** : 7-22
- GIBSON DR, FLYNN NM, MCCARTHY JJ. Effectiveness of methadone treatment in reducing HIV risk behavior and HIV seroconversion among injecting drug users. *AIDS* 1999, **13** : 1807-1818
- GIBSON A, DEGENHARDT L, MATTICK RP, ALI R, WHITE J, et coll. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality. *Addiction* 2008, **103** : 462-468
- GOSSOP M, MARSDEN J, STEWART D, LEHMANN P, STRANG J. Methadone treatment practices and outcome for opiate addicts treated in drug clinics and in general practice: results from the National Treatment Outcome Research Study. *Br J Gen Pract* 1999, **49** : 31-34
- GOSSOP M, MARSDEN J, STEWART D, KIDD T. Changes in use of crack cocaine after drug misuse treatment: 4-5 year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study (NTORS). *Drug Alcohol Depend* 2002a, **66** : 21-28
- GOSSOP M, MARSDEN J, STEWART D, TREACY S. Change and stability of change after treatment of drug misuse: 2-year outcomes from the National Treatment Outcome Research Study (UK). *Addict Behav* 2002b, **27** : 155-166
- GOSSOP M, MARSDEN J, STEWART D, KIDD T. The National Treatment Outcome Research Study (NTORS): 4-5 year follow-up results. *Addiction* 2003a, **98** : 291-303
- GOSSOP M, MARSDEN J, STEWART D, KIDD T. Reduction or cessation of injecting risk behaviours? Treatment outcomes at 1-year follow-up. *Addict Behav* 2003b, **28** : 785-793

GOSSOP M, TRAKADA K, STEWART D, WITTON J. Reductions in criminal convictions after addiction treatment: 5-year follow-up. *Drug Alcohol Depend* 2005, **79** : 295-302

GOSSOP M, STEWART D, MARSDEN J. Effectiveness of drug and alcohol counselling during methadone treatment: content, frequency, and duration of counselling and association with substance use outcomes. *Addiction* 2006, **101** : 404-412

GOUREVITCH MN, WASSERMAN W, PANERO MS, SELWYN PA. Successful adherence to observed prophylaxis and treatment of tuberculosis among drug users in a methadone program. *J Addict Dis* 1996, **15** : 93-104

GOWING L, FARRELL M, BORNEMANN R, SULLIVAN L, ALI R. Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 : CD004145

GREENWOOD J. Creating a new drug service in Edinburgh. *BMJ* 1990, **300** : 587-589

GRELLA CE, ANGLIN MD, WUGALTER SE. Cocaine and crack use and HIV risk behaviors among high-risk methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend* 1995, **37** : 15-21

GRELLA CE, ANGLIN MD, WUGALTER SE. Patterns and predictors of cocaine and crack use by clients in standard and enhanced methadone maintenance treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1997, **23** : 15-42

GUICHARD A, LERT F, CALDERON C, GAIGI H, MAGUET O, et coll. Illicit drug use and injection practices among drug users on methadone and buprenorphine maintenance treatment in France. *Addiction* 2003, **98** : 1585-1597

GUICHARD A, LERT F, BRODEUR JM, RICHARD L. Rapports des usagers au Subutex : de la reconquête de l'autonomie à la spirale de l'échec. *Sciences Sociales et Santé* 2006, **24** : 5-43

GUICHARD A, LERT F, BRODEUR JM, RICHARD L. Buprenorphine substitution treatment in France: drug users' views of the doctor-user relationship. *Soc Sci Med* 2007, **64** : 2578-2593

HALLINAN R, BYRNE A, AMIN J, DORE GJ. Hepatitis C virus incidence among injecting drug users on opioid replacement therapy. *Aust N Z J Public Health* 2004, **28** : 576-578

HO RC, HO EC, MAK A. Cutaneous complications among i.v. buprenorphine users. *J Dermatol* 2009a, **36** : 22-29

HO RC, HO EC, TAN CH, MAK A. Pulmonary hypertension in first episode infective endocarditis among intravenous buprenorphine users: case report. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2009b, **35** : 199-202

HUBBARD RL, RACHAL JV, CRADDOCK SG, CAVANAUGH ER. Treatment Outcome Prospective Study (TOPS). Client Characteristics and behaviors before, during and after Treatment. In : *Drug Abuse Treatment Evaluation: Strategies, Progress and prospects*. TIMMS FM, LUDFORD JP (eds). Rockville, 1984, 42-68

JASINSKI DR, PEVNICK JS, GRIFFITH JD. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry* 1978, **35** : 501-516

JAUFFRET-ROUSTIDE M, COUTURIER E, LE STRAT Y, BARIN F, EMMANUELLI J, et coll. Assessment of HIV and HCV seroprevalence and drug-users profiles, InVS-ANRS Coquelicot Study, France, 2004. *Bull Epidemiol Hebd* 2006, **33** : 244-247

JENKINSON RA, CLARK NC, FRY CL, DOBBIN M. Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue? *Addiction* 2005, **100** : 197-205

KAKKO J, SVANBORG KD, KREEK MJ, HEILIG M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003, **361** : 662-668

KAYMAN DJ, GOLDSTEIN MF, DEREN S, ROSENBLUM A. Predicting treatment retention with a brief "Opinions About Methadone" scale. *J Psychoactive Drugs* 2006, **38** : 93-100

KIM C, KERR T, KATHY L, ZHANG RUTH, MARK WT, et coll. Unstable housing and hepatitis C incidence among injection drug users in a Canadian setting. *BMC Public Health* 2009, **9**

KLEBER HD. Methadone maintenance 4 decades later: thousands of lives saved but still controversial. *JAMA* 2008, **300** : 2303-2305

KRANTZ MJ, MEHLER PS. Treating opioid dependence. Growing implications for primary care. *Arch Intern Med* 2004, **164** : 277-288

LEDoux Y. Evaluation of methadone dispensing in Belgium-study synopsis. *J Pharm Belg* 2004, **59** : 69-79

LIM CC, LEE SH, WONG YC, HUI F. Embolic stroke associated with injection of buprenorphine tablets. *Neurology* 2009, **73** : 876-879

MATTICK RP, KIMBER J, BREEN C, DAVOLI M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 : CD002207

MATTICK RP, BREEN C, KIMBER J, DAVOLI M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 : CD002209

MAXWELL JC, PULLUM TW, TANNERT K. Deaths of clients in methadone treatment in Texas: 1994-2002. *Drug Alcohol Depend* 2005, **78** : 73-81

MEANDZIJA B, O'CONNOR PG, FITZGERALD B, ROUNSAVILLE BJ, KOSTEN TR. HIV infection and cocaine use in methadone maintained and untreated intravenous drug users. *Drug Alcohol Depend* 1994, **36** : 109-113

METZGER DS, NAVALINE H, WOODY GE. Drug abuse treatment as AIDS prevention. *Public Health Rep* 1998, **113** (Suppl 1) : 97-106

NORDT C, STOHLER R. Incidence of heroin use in Zurich, Switzerland: a treatment case register analysis. *Lancet* 2006, **367** : 1830-1834

OBADIA Y, PERRIN V, FERONI I, VLAHOV D, MOATTI JP. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction* 2001, **96** : 267-272

OEDT (OBSERVATOIRE EUROPEEN DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES). Rapport annuel 2005. OEDT, Bruxelles, 2006

PALEPU A, RAJ A, HORTON NJ, TIBBETTS N, MELI S, et coll. Substance abuse treatment and risk behaviors among HIV-infected persons with alcohol problems. *J Subst Abuse Treat* 2005, **28** : 3-9

PALEPU A, TYNDALL MW, JOY R, KERR T, WOOD E, et coll. Antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes among HIV/HCV co-infected injection drug users: the role of methadone maintenance therapy. *Drug Alcohol Depend* 2006, **84** : 188-194

PELET A, BESSON J, PECOUD A, FAVRAT B. Difficulties associated with outpatient management of drug abusers by general practitioners. A cross-sectional survey of general practitioners with and without methadone patients in Switzerland. *BMC Fam Pract* 2005, **6** : 51

PONIZOVSKY AM, MARGOLIS A, HELED L, ROSCA P, RADOMISLENSKY I, et coll. Improved quality of life, clinical, and psychosocial outcomes among heroin-dependent patients on ambulatory buprenorphine maintenance. *Subst Use Misuse* 2010, **45** : 288-313

POWIS B, STRANG J, GRIFFITHS P, TAYLOR C, WILLIAMSON S, et coll. Self-reported overdose among injecting drug users in London: extent and nature of the problem. *Addiction* 1999, **94** : 471-478

REISINGER M. En Europe. In : Les traitements de substitution pour les usagers de drogues. TOUZEAU D, JACQUOT C (eds). Arnette, Paris, 1997, 225-235

ROSENBACH A, HUNOT V. The introduction of a methadone prescribing programme to a drug-free treatment service: implications for harm reduction. *Addiction* 1995, **90** : 815-821

ROSENBLUM A, NUTTBROCK L, MCQUISTION H, MAGURA S, JOSEPH H. Medical outreach to homeless substance users in New York City: preliminary results. *Subst Use Misuse* 2002, **37** : 1269-1273

ROUX P, CARRIERI MP, VILLES V, DELLAMONICA P, POIZOT-MARTIN I, et coll. The impact of methadone or buprenorphine treatment and ongoing injection on highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence: evidence from the MANIF2000 cohort study. *Addiction* 2008a, **103** : 1828-1836

ROUX P, VILLES V, BLANCHE J, BRY D, SPIRE B, et coll. Buprenorphine in primary care: risk factors for treatment injection and implications for clinical management. *Drug Alcohol Depend* 2008b, **97** : 105-113

SCHAUB M, CHTENGUELOV V, SUBATA E, WEILER G, UCHTENHAGEN A. Feasibility of buprenorphine and methadone maintenance programmes among users of home made opioids in Ukraine. *Int J Drug Policy* 2010, **21** : 229-233. Epub 2009 Nov 18

SEAL KH, KRAL AH, GEE L, MOORE LD, BLUTHENTHAL RN, et coll. Predictors and prevention of nonfatal overdose among street-recruited injection heroin users in the San Francisco Bay Area, 1998-1999. *Am J Public Health* 2001, **91** : 1842-1846

SIMPSON DD. The relation of time spent in drug abuse treatment to posttreatment outcome. *Am J Psychiatry* 1979, **136** : 1449-1453

SIMPSON DD. Treatment for drug abuse. Follow-up outcomes and length of time spent. *Arch Gen Psychiatry* 1981, **38** : 875-880

- SIMPSON DD, SAVAGE LJ. Client types in different drug abuse treatments: comparisons of follow-up outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1981, **8** : 401-418
- SORENSEN JL, COPELAND AL. Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: a review. *Drug Alcohol Depend* 2000, **59** : 17-31
- STARK K, MULLER R, BIENZLE U, GUGGENMOOS-HOLZMANN I. Methadone maintenance treatment and HIV risk-taking behaviour among injecting drug users in Berlin. *J Epidemiol Community Health* 1996, **50** : 534-537
- STRIKE C, WENGHOFER E, GNAM W, HILLIER W, VELDHUIZEN S, et coll. Physician peer assessments for compliance with methadone maintenance treatment guidelines. *J Contin Educ Health Prof* 2007, **27** : 208-213
- SULLIVAN LE, METZGER DS, FUDALA PJ, FIELLIN DA. Decreasing international HIV transmission: the role of expanding access to opioid agonist therapies for injection drug users. *Addiction* 2005, **100** : 150-158
- SULLIVAN LE, MOORE BA, CHAWARSKI MC, PANTALON MV, BARRY D, et coll. Buprenorphine/naloxone treatment in primary care is associated with decreased human immunodeficiency virus risk behaviors. *J Subst Abuse Treat* 2008, **35** : 87-92
- TAIROU A, GANDILHON M, LAHAIE E, CHALUMEAU M, COQUELIN A, TOUFIK A. Drogues et usages de drogues. État des lieux et tendances récentes 2007-2009 en France - Neuvième édition du rapport national du dispositif TREND. OFDT, Saint-Denis, France, 2010, 1-280
- THIEDE H, HAGAN H, MURRILL CS. Methadone treatment and HIV and hepatitis B and C risk reduction among injectors in the Seattle area. *J Urban Health* 2000, **77** : 331-345
- TOUFIK A, ESCOTS S, CADET-TAIROU A. La transformation des usages de drogues liée à la diffusion des traitements de substitution aux opiacés. In : Les usages de drogues illicites en France depuis 1999 vus au travers du dispositif TREND. COSTES JM (ed). OFDT, Saint-Denis, 2010, 10-25
- TRAFTON JA, HUMPHREYS K, HARRIS AH, OLIVA E. Consistent adherence to guidelines improves opioid dependent patients' first year outcomes. *J Behav Health Serv Res* 2007, **34** : 260-271
- VAN AMEIJDEN EJ, COUTINHO RA. Large decline in injecting drug use in Amsterdam, 1986-1998: explanatory mechanisms and determinants of injecting transitions. *J Epidemiol Community Health* 2001, **55** : 356-363
- VAN AMEIJDEN EJ, KROL A, VLAHOV D, FLYNN C, VAN HAASTRECHT HJ, et coll. Pre-AIDS mortality and morbidity among injection drug users in Amsterdam and Baltimore: an ecological comparison. *Subst Use Misuse* 1999, **34** : 845-865
- VAN DEN BERG C, SMIT C, VAN BG, COUTINHO R, PRINS M. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users. *Addiction* 2007, **102** : 1454-1462
- VANICHSENI S, DES JARLAIS DC, CHOOPANYA K, FRIEDMANN P, WENSTON J, et coll. Condom use with primary partners among injecting drug users in Bangkok, Thailand and New York City, United States. *AIDS* 1993, **7** : 887-891

VICKERMAN P, HICKMAN M, JUDD A. Modelling the impact on Hepatitis C transmission of reducing syringe sharing: London case study. *Int J Epidemiol* 2007, **36** : 396-405

WEINRICH M, STUART M. Provision of methadone treatment in primary care medical practices: review of the Scottish experience and implications for US policy. *JAMA* 2000, **283** : 1343-1348

WOOD E, HOGG RS, KERR T, PALEPU A, ZHANG R, et coll. Impact of accessing methadone on the time to initiating HIV treatment among antiretroviral-naive HIV-infected injection drug users. *AIDS* 2005, **19** : 837-839

ZANIS DA, WOODY GE. One-year mortality rates following methadone treatment discharge. *Drug Alcohol Depend* 1998, **52** : 257-260