

R903

**SYNTHESE DES DONNÉES SCIENTIFIQUES SUR
L'UTILISATION DES SULFATES DE MORPHINE
DANS LE TRAITEMENT DES PERSONNES
DÉPENDANTES AUX OPIACÉS**

**RAPPORT RÉALISÉ A LA DEMANDE DE
Monsieur le Professeur Lucien ABENHAIM, Directeur Général de la Santé
par le Groupe de Travail présidé par
le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC**

Septembre 2001

**Commission consultative des traitements de substitution de la toxicomanie
du 27 septembre 2001**

505464



R903

INTRODUCTION

En date du 18 janvier 2001, Monsieur le Professeur Lucien ABENHAIM, Directeur Général de la Santé, a adressé la lettre suivante au Professeur Jean-Louis MONTASTRUC :
« Les sulfates de morphine à libération prolongée sont utilisés dans le cadre de la prise en charge des toxicomanes dépendants aux opiacés en dehors des indications de l'AMM. La note d'information DGS du 27 juin 1996 fixe un cadre d'exception fragile « tolérant » ces prescriptions sous certaines conditions.

Ce cadre doit aujourd'hui être revu compte tenu de sa fragilité et des dysfonctionnements constatés dans les pratiques des professionnels.

Afin de proposer un nouveau cadre, il est aujourd'hui nécessaire de réaliser une synthèse des connaissances scientifiques.

En conséquence, j'envisage de constituer un groupe de travail chargé de faire une synthèse bibliographique sur les données pharmacologiques et cliniques des sulfates de morphine et je souhaite vous en confier la présidence.

Ce groupe serait chargé de mettre en forme les connaissances disponibles, ce document me permettant d'élaborer des propositions pour préciser la place des sulfates de morphine à libération prolongée dans la prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés ».

(La lettre de mission figure en annexe 1)

A la suite de la réception de cette lettre, le groupe de travail a été constitué. Ce groupe de travail est formé de pharmacologues cliniques, pharmacovigilants, épidémiologistes et pharmaciens connaissant bien les divers aspects de la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et l'utilisation des médicaments de substitution utilisés dans le traitement des personnes dépendantes aux opiacés. La responsable de l'Unité Stupéfiants et Psychotropes de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) ainsi que des représentants de la Direction Générale de la Santé (DGS) ont également participé au groupe.

(La composition du groupe figure en annexe 2).

Ce groupe s'est réuni deux fois : les 14 février et 31 mai 2001. Lors de la première réunion, un plan de travail a été proposé. Au cours de la rencontre de travail du 31 mai 2001, une première présentation des rapports a été soumise à la discussion avant finalisation.

Le sulfate de morphine se trouve dans les spécialités suivantes :

- Actiskénan® 5, 10, 20, ou 30 mg par gélule (libération immédiate LI)
- Kapanol LP® 20, 50 ou 100 mg par gélule
- Moscontin® 10, 30, 60, 100 ou 200 mg comprimés LP
- Sevredol® 10 ou 20mg par comprimé (LI)
- Skénan® LP 10, 30, 60, 100 ou 200 mg par gélule

Ce document concerne les seules formes à libération prolongée (LP).

En préambule, nous souhaitons rappeler les documents de juin 1996 rédigés par Monsieur le Professeur Jean-François GIRARD, alors Directeur Général de la Santé. Il avait été estimé à cette époque que les traitements de substitution étaient devenus suffisamment accessibles, notamment avec la mise sur le marché de la buprénorphine haut dosage et que l'utilisation des sulfates de morphine, antérieurement « tolérés » dans le traitement des toxicomanes devait devenir exceptionnelle. Il s'agit :

- d'une part, d'une note d'information du 27 juin 1996 à Messieurs les Préfets de Région, Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales, et Messieurs les Préfets de Département, Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales, ayant pour objet « le traitement de substitution pour les toxicomanes » et,
- d'autre part, une lettre du 28 juin 1996 destinée à Monsieur le Médecin Conseil National CMANTS ENSM, Docteur BENECH, précisant les cas où « la prescription de sulfates de morphine à des fins de substitution peut être indiquée ».

(Ces deux textes figurent en annexe 3).

Les aspects suivants ont été étudiés par le groupe ::

1. *Eléments de Pharmacocinétique du sulfate de morphine* (Professeur Philippe ARNAUD, Faculté de Pharmacie, Service de Pharmacie de Rouen)
2. *Pharmacodynamie, mécanisme d'action, effets pharmacologiques et essais cliniques du sulfate de morphine dans le traitement de la substitution aux opiacés* (Docteur Yvan BERLIN, Service de Pharmacologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris).
3. *Risques, effets indésirables et iatrogénie du sulfate de morphine dans le traitement de la substitution aux opiacés* (Docteur Michel MALLARET, C. Laboratoire de Pharmacologie et CEIP du CHU de Grenoble).
4. *Données concernant le sulfate de morphine dans des situations particulières (en particulier grossesse)*
(docteur Françoise HARAMBURU, Service de Pharmacologie et CEIP du C.H.U de Bordeaux)
5. *Données pharmacoépidémiologiques* (Docteur Xavier THIRION et Docteur Joëlle MICALLEF, Service d'Epidémiologie, Service de Pharmacologie et CEIP du CHU de Marseille et Docteur Christine BARBIER, DGS).
6. *Bilan et perspectives administratives des médicaments utilisés dans le traitement de substitution aux opiacés* (Madame Chantal GATIGNOL, responsable de l'Unité Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps).

DEFINITION D'UN TRAITEMENT DE SUBSTITUTION

Au vu de l'ensemble des données, le groupe a tenu à proposer une définition actualisée des caractéristiques minimales d'un médicament pouvant être prescrit dans le traitement des pharmacodépendances aux opiacés. Nous proposons les 6 critères suivants adaptés de la première définition proposée en 1966 par Dole, Nyswander et Kreek (Dole et al., Arch Int Med, 1966, 118, 304-309) :

1. *avoir les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le produit à substituer ;*
2. *avoir une durée d'action longue (minimum 24 heures, ne nécessitant pas plusieurs prises par jour) de façon à éviter les fluctuations d'effets et en particulier les signes et symptômes de manque ;*
3. *générer peu d'euphorie et avoir peu d'effet renforçateur pour le produit lui-même et les autres drogues ;*
4. *s'administrer par voie orale ou sublinguale et ne pas comporter d'attrait particulier pour les autres voies, en particulier intraveineuse ;*
5. *avoir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication, établie à partir d'un dossier d'enregistrement comportant à la fois des données d'activité thérapeutique (essais cliniques comparatifs) et de sécurité clinique ;*
6. *être compatible avec une qualité de vie sociale satisfaisante.*

SYNTHESE DES DONNEES

Les différentes contributions nous permettent de dégager les points suivants :

1. Pharmacocinétique.

Le sulfate de morphine possède une demi-vie courte (4 heures, qu'il s'agisse de la forme à libération immédiate ou des formes à libération prolongée) expliquant les caractéristiques de l'effet pharmacodynamique : effet « flash », « high ». De plus, la présence comme excipient du talc ou du stéarate de magnésium dans les formes LP pose le problème du risque thromboembolique potentiel de l'utilisation intraveineuse des formes orales.

2. Pharmacodynamie.

Le sulfate de morphine possède les effets pharmacodynamiques de tous les médicaments opiacés et, dans ce sens, il se rapproche de la buprénorphine ou de la méthadone, en raison de ses caractéristiques pharmacocinétiques (demi-vie), la durée d'action du sulfate de morphine est beaucoup plus courte que celle de la méthadone ou de la buprénorphine. Les syndromes de sevrage à la morphine sont plus marqués que ceux observés lors de l'arrêt de la buprénorphine. La morphine est une substance qui peut s'auto-administrer (chez l'animal comme chez l'homme) : elle détermine une appétence toute particulière à la différence de la méthadone. Un des éléments discutés concerne le risque de dépression respiratoire lorsque la morphine par voie orale est injectée par voie intraveineuse. La biodisponibilité (c'est-à-dire de façon schématique les quantités de morphine présentes dans le plasma) est multipliée par 4 par rapport à la voie orale conduisant à un risque léthal potentiel (les posologies de 100 ou 200 mg de sulfate de morphine qui correspondent aux conditionnements maxima de Skenan^o LP et Moscontin^o LP s'avèrent en ce sens potentiellement très dangereuses, et ce d'autant plus que ces produits sont souvent associés à d'autres dépresseurs respiratoires type benzodiazépines). Aucun essai clinique n'a été repertorié.

3. Pharmacovigilance.

Les observations issues des banques des CEIP et CRPV montrent clairement les risques d'injection intraveineuse et de syndrome de sevrage. Il semble que la morphine s'utilise comme « extra » dans le cas d'un traitement de substitution (c'est-à-dire en plus de la buprénorphine et/ou de la méthadone). Bien évidemment, la pertinence de ces banques de données pour décrire les effets indésirables de la morphine en général peut être discutée, en particulier ceux liés à l'utilisation de morphine obtenue par « deal ». Il faut par ailleurs souligner la classique sous-notification des effets indésirables dans ce type de banque. Néanmoins, l'expérience acquise par les CRPV et les CEIP depuis de nombreuses années, montre que ce système permet de donner l'alerte et de signaler des problèmes pertinents en matière de santé publique et de pharmacodépendance. Un exemple en est donné par le grand nombre d'observations venues du Centre de Montpellier.

4. Pharmacoépidémiologie :

Les données disponibles ne permettent d'obtenir qu'une image partielle de la réalité. Les banques de données ne reflètent que de façon très imparfaite la réalité. Il nous semble cependant possible de décrire quelques points forts de ce rapport : le nombre de sujets prenant du sulfate de morphine serait environ de 700 en France (hypothèse basse sous estimant les utilisateurs de « sulfates de morphine de rue ») à l'heure actuelle. (contre environ 10.000 sous méthadone et 75.000 sous buprénorphine). Il semble que depuis quelques années cette consommation soit en baisse. Le Skenan® est plus utilisé que le Moscontin®. D'après les données disponibles, le sulfate de morphine serait utilisé pour la « descente » après utilisation de psychostimulants. Le problème de l'utilisation des sulfates de morphine en « sniff » semble émerger. Nous disposons de peu de données sur ce sujet. Les posologies moyennes se situent autour de 300 mg. La fréquence de l'injection varie selon les populations. Une association à d'autres substances psychoactives. est souvent retrouvée

Il existe deux populations parmi ces 700 sujets recevant du sulfate de morphine :

- certains toxicomanes utilisent ce produit sur prescription médicale ;
- d'autre part, d'autres obtiennent le sulfate de morphine comme « drogue de rue ».

(l'ensemble des sources de données figure en annexe 4)

5. Cadre administratif :

Le sulfate de morphine n'a l'AMM dans aucun pays européen. En dehors de la méthadone et de la buprénorphine, la codéine ou la dihydrocodéine sont utilisées hors AMM dans certains pays dont la France. Il n'existe pas de perspective de diversification pour les traitements de substitution dans un avenir proche, hormis suboxone à 18 mois

CONCLUSION

Le tableau suivant applique les 6 critères aux 3 produits discutés dans ce rapport : méthadone, buprénorphine et morphine.

Critère	Méthadone	Buprénorphine	Morphine
1	+	+	+
2	+	+	-
3	+	+	-
4	+	-	-
5	+	+	-
6	±	±	±

+ : le médicament satisfait aux critères ; - : le médicament ne satisfait pas aux critères.

Rappel des critères

1. avoir les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le produit à substituer ;
2. avoir une durée d'action longue (minimum 24 heures, ne nécessitant pas plusieurs prises par jour) de façon à éviter les fluctuations d'effets et en particulier les signes et symptômes de manque ;
3. générer peu d'euphorie et avoir peu d'effet renforçateur pour le produit lui-même et les autres drogues ;
4. s'administrer par voie orale ou sublinguale et ne pas comporter d'attrait particulier pour les autres voies, en particulier intraveineuse ;
5. avoir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication, établie à partir d'un dossier d'enregistrement comportant à la fois des données d'activité thérapeutique (essais cliniques comparatifs) et de sécurité clinique ;
6. être compatible avec une qualité de vie sociale satisfaisante.

Pour le critère n° 6, il nous est apparu délicat de distinguer ce qui revenait directement au médicament, à son mode de distribution et aux modalités de prise en charge thérapeutique appliquées à chaque patient.

Au delà de ces critères, le groupe a également insisté sur la nécessité que le traitement s'inscrive dans une stratégie de prise en charge globale et multidisciplinaire.

*

En définitive, la synthèse des connaissances scientifiques présentées ci-dessus (données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, pharmacoépidémiologiques et de pharmacovigilance) permet de conclure au fait que le sulfate de morphine ne répond pas aux critères modernes d'un médicament de substitution tel qu'il peut être exigé à l'heure actuelle. Au vu des données présentes, il n'existe pas d'argument pour élaborer un dossier d'AMM qui pourrait être acceptable et recevable par l'Afssaps.

A la lumière des données de 2001, on peut discuter les termes de la lettre du Directeur Général de la Santé, Monsieur Jean-François GIRARD, de juin 1996 :

- Les contre-indications de la morphine sont sur le plan pharmacologique les mêmes que celles de la méthadone ou de la buprénorphine.
- Le cadre des femmes enceintes qui avait été privilégié en 1996 doit être discuté. En effet, les données sur le traitement de substitution pendant la grossesse sont désormais beaucoup plus fournies. La méthadone est assurément le traitement de référence avec un certain nombre d'études bien conduites. L'évaluation de la buprénorphine est en cours.
- La discussion du deuxième point de la lettre adressée au médecin conseil national [« certains toxicomanes relativement bien insérés socialement, qui privilégient l'aspect agoniste des opiacés et pour lesquels les tentatives de substitution par la méthadone ont échoué pour des raisons sociales (contraintes liées à la méthadone trop lourdes) ou psychologiques (réfutation de la méthadone en raison d'une représentation subjective fortement négative) »] doit être nuancée aujourd'hui. Il n'existe en 2001 aucune donnée sur l'efficacité dans cette sous-population. De même, le critère « insertion sociale » pourrait être discuté car dans tous les cas, il reste peu clair pour le prescripteur ou le médecin conseil. Le signataire de ces lignes a pu imaginer que cette recommandation avait été écrite dans le cadre d'une image relativement « négative » de la méthadone en 1996. Cette image a aujourd'hui considérablement évolué dans un sens plus favorable. Une piste pourrait être une meilleure prise en charge de la substitution par la méthadone au niveau national. Dans tous les cas, il n'existe aucun argument pharmacologique pour maintenir aujourd'hui une telle recommandation.

ON PEUT FORMULER QUELQUES REFLEXIONS-PROPOSITIONS :

- **Proposition**
- Devant le constat d'un accès insuffisant à la méthadone, il nous est apparu important de souligner que le développement de ce traitement doit être une priorité.

Proposition

- A l'occasion de l'examen de ce dossier, nous avons évoqué, une fois de plus, le problème de *l'évaluation de l'état de santé du toxicomane* en France et celui de la *quantification de sa morbidité* (risque infectieux, dépression respiratoire...) comme surtout de *sa mortalité*. A l'évidence, les outils de surveillance existent. Il ne sont malheureusement ni exhaustifs ni connectés. De meilleurs moyens doivent leur être donnés. L'absence de transmission des données venues des instituts de médecine légale comme de la justice s'avère, ici comme ailleurs, très préjudiciable à la qualité des résultats.

- Au cours de ce travail, deux questions latérales ont été évoquées :
- d'une part, celle des *utilisations émergentes* (sniff, milieux festifs...)
- d'autre part, celui de la *prescription du sulfate de morphine dans le traitement de la douleur aiguë* du toxicomane. Un antagonisme certain, expliqué par les propriétés pharmacodynamiques existera lorsque le toxicomane est traité par la buprénorphine. Certains membres du groupe ont discuté la place du sulfate de morphine chez les toxicomanes souffrant de douleur aiguë sous méthadone. Il n'existe pas de données sur ce sujet qui mériterait d'être investigué. La place du sulfate de morphine dans les douleurs chroniques de tels patients doit également être évaluée puisqu'on connaît par ailleurs les propriétés antalgiques de la méthadone. Tout ceci rentre également dans le cadre la réflexion sur la rotation des opioïdes.

Toulouse, le 12 septembre 2001

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

ANNEXE 1



MINISTÈRE DE L'EMPLOI
ET DE LA SOLIDARITÉ

REPUBLIQUE FRANÇAISE
PARIS, le 18 JAN. 2001

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

1160...*

Le directeur général de la santé

A

Monsieur le Professeur Montastruc

Les sulfates de morphine à libération prolongée sont utilisés dans le cadre de la prise en charge des toxicomanes dépendants aux opiacés en dehors des indications de l'A.M.M. La note d'information DGS du 27 juin 1996 fixe un cadre d'exception fragile « tolérant » ces prescriptions sous certaines conditions.

Ce cadre doit aujourd'hui être revu compte tenu de sa fragilité et des dysfonctionnements constatés dans les pratiques des professionnels.

Afin de proposer un nouveau cadre, il est aujourd'hui nécessaire de réaliser une synthèse des connaissances scientifiques.

En conséquence, j'envisage de constituer un groupe de travail chargé de faire une synthèse bibliographique sur les données pharmacologiques et cliniques des sulfates de morphine et je souhaite vous en confier la présidence.

Ce groupe serait chargé de mettre en forme les connaissances disponibles. ce document me permettant d'élaborer des propositions pour préciser la place des sulfates de morphine à libération prolongée dans la prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés

Mr le Professeur MONTASTRUC
Faculté de médecine
37, allée Jules Guesde
31073 TOULOUSE CEDEX

Substit/Letmismontastruc.doc

Ce groupe pourrait se réunir une ou deux fois. Mes services ont travaillé à la composition de cette instance et la soumettent à votre appréciation. Vos suggestions seront les bienvenues.

Je vous transmets également une liste de questions que vous pouvez évidemment compléter.

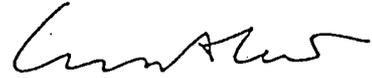
Si vous en êtes d'accord, je vous engage à prendre attache avec le chef du bureau des pratiques addictives (Katherine CORNIER) qui sera chargé de vous assister dans cette mission.

Je souhaite être destinataire de votre rapport et des propositions du groupe avant le 30 avril 2001.

En vous remerciant très vivement par avance, je vous prie de croire, Monsieur le Professeur, à l'assurance de toute ma considération

Br à ms.

Le directeur général de la santé



Professeur Lucien ABENHAIM

ANNEXE 2

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Président

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
Service de Pharmacologie Clinique
Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Information
sur les Pharmacodépendances
Faculté de Médecine
37, allées Jules Guesde, BP 7202
31073 Toulouse Cedex 7

Membres du groupe

Professeur Georges LAGIER
Hôpital Fernand Widal
200, rue du Faubourg Saint-Denis
75475 Paris Cedex 10

Docteur Françoise HARAMBURU
Département de Pharmacologie
Centre Régional d'Evaluation et d'Information
sur les Pharmacodépendances de Bordeaux
Hôpital Pellegrin
33076 Bordeaux Cedex

Docteur Michel MALLARET
Laboratoire de Pharmacologie
Centre Régional d'Evaluation et d'Information
sur les Pharmacodépendances de Grenoble
B.P. 217
38043 Grenoble Cedex 9

Madame Chantal GATIGNOL
Unité Stupéfiants et Psychotropes
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé – AFSSAPS
143-147, boulevard Anatole France
93200 Saint Denis

Docteur Ivan BERLIN
Service de Pharmacologie
Hôpital Pitié-Salpêtrière
47, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris Cedex 13

synthèsecontributionsmontastruc

Docteur Xavier THIRION
Laboratoire de Santé Publique
Centre d'Evaluation et d'Information
sur les Pharmacodépendances de Marseille
27, boulevard Jean Moulin
13385 Marseille Cedex 5

Professeur Philippe ARNAUD
Service de Pharmacie
Hôpital Charles Nicole
1, rue Germont
76031 Rouen Cedex

Madame Soheila LEGER
Ministère de l'Emploi et de la Solidarité
Direction Générale de la Santé - Bureau du Médicament
8, avenue de Ségur
75007 Paris

Coordination

Docteur Christine BARBIER
Direction Générale de la Santé
Sous-Direction de la Santé et de la Société
Bureau des Pratiques Addictives
8, avenue de Ségur
75350 PARIS 07

ANNEXE 3



MINISTÈRE DU TRAVAIL
ET DES AFFAIRES SOCIALES

REPUBLIQUE FRANÇAISE

PARIS, le 27 JUIN 1996

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

6 8 5 - - - . 4

Ministère du Travail et des
Affaires Sociales

à
Messieurs les Préfets de Région
Direction Régionale des Affaires
Sanitaires et Sociales

Messieurs les Préfets de Département
Direction départementale des Affaires
Sanitaires et Sociales

NOTE D'INFORMATION

OBJET : Traitement de substitution pour les toxicomanes.

Réf : Note d'information des 15 février et 14 décembre 1995.

Circulaire du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants majeurs aux opiacés.

Conformément à mes notes citées en référence, je vous rappelle que la poursuite de traitements utilisant le sulfate de morphine, dans le cadre de traitement de substitution, n'est tolérée que jusqu'au 30 juin 1996 pour assurer un relais par les médicaments validés pour cette indication : la METHADONE et le SUBUTEX.

Cependant à titre exceptionnel, en cas de nécessité thérapeutique (contre-indications, inadaptation des traitements à la METHADONE et au SUBUTEX aux besoins des patients), lorsque l'état du patient l'impose, la prescription de médicaments utilisant le sulfate de morphine à des seules fins de substitution, peut être poursuivie après concertation entre le médecin traitant et le médecin conseil, conformément aux dispositions de l'article L 324-1 du code de la sécurité sociale.

L'ordonnance extraite du carnet à souches devra porter la mention manuscrite : "concertation avec le médecin conseil".

Le comité départemental de suivi des traitements de substitution sera informé du nombre de patients concernés.

Enfin, je vous rappelle qu'en aucun cas, le PALFIUM ne doit être prescrit comme traitement de substitution.

Je vous remercie de votre collaboration active et vigilante.

Le Directeur Général de la Santé

J. Girard

Jean-François GIRARD

Paris, le 28 JUIN 1996

Sous-Direction de la Santé
des Populations

8, avenue de Ségur - 75350, PARIS SP
Tél. 46 62 40 00

Bureau SP3

608/9 - - - /SP3

Personne chargée du dossier :

Coëlle VOIRIN

Tél: 46.62.45.27

Tax: 46.62.45.32

lectopha

Monsieur le Médecin Conseil National,

Une concertation entre nos services a permis d'établir une procédure encadrant les prescriptions de sulfate de morphine à des fins de substitution. Je vous prie de trouver ci-joint, pour communication aux médecins conseils des Caisses d'assurance maladie, copie de la note retraçant cette procédure.

Ainsi que l'indique cette note, la prescription de sulfate de morphine à des fins de substitution peut être indiquée dans certains cas. Je vous précise que ces cas concernent :

- d'une part, certaines femmes enceintes qui ne parviennent pas à se sevrer totalement, pour éviter un risque de souffrance in utéro. De plus, la demi-vie du sulfate de morphine étant très inférieure à celle de la méthadone, la durée du sevrage de l'enfant est minorée ;
- d'autre part, certains toxicomanes relativement bien insérés socialement, qui privilégient l'aspect agoniste des opiacés et pour lesquels les tentatives de substitution par la méthadone ont échoué pour des raisons sociales (contraintes liées à la méthadone trop lourdes) ou psychologiques (réfutation de la méthadone en raison d'une représentation subjective fortement négative).

Vous remerciant pour votre collaboration, je vous prie d'agréer, Monsieur le Médecin Conseil National, l'expression de mes salutations distinguées.

Pour le Ministre et par délégation
Le Directeur Général de la Santé,

J. Girard

Jean-François GIRARD

Monsieur BENECHÉ
Médecin Conseil National
CNAMTS ENSM
66, avenue du Maine
75 694 PARIS cedex 14

ANNEXE 4

I Outils de surveillance du réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)

I.1 OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

Chaque année, une enquête nationale décrit les modalités d'utilisation de produits psychoactifs licites ou illicites consommés par les patients dépendants pris en charge au sein de structures spécialisées (*Thirion et al, European Addiction Research 2001*).

La base de données nationale OPPIDUM interrogée de 1995 à 1999 retrouve la description de 181 déclarations de substances psychoactives mentionnant le sulfate de morphine

- 84 fiches « Moscontin » et 97 fiches « Skénan ».

Le Moscontin (n=84)

Les modalités de consommations étaient les suivantes :

- 62 fois par voie orale, 24 fois par voie IV et 1 fois par voie nasale (réponses choix multiples)
- Prise de façon quotidienne dans 81% des cas, de façon occasionnelle dans 15% et de façon hebdomadaire dans 4%
- Dose moyenne journalière de 335 mg (rang = 40 mg à 800 mg)
- Notion d'augmentation des doses dans 31% des cas
- Consommation remontant à quelques années dans 42%
- Mode d'obtention par prescription médicale dans 80% des cas, par "deal" dans 10% des cas,
- Prise associée d'héroïne dans 38%
- Prise associée de benzodiazépines dans 36%
- Prise associée de méthadone dans 14%
- Prise associée de codéine dans 10%
- Prise associée de cocaïne dans 8%
- Prise associée de Subutex® dans 4%,

Les patients sous du Moscontin® présentent les caractéristiques socio-démographiques suivantes :

- Consommation de Moscontin® dans 48% dans le cadre d'un protocole de substitution
- Homme dans 73%,
- 2 femmes en cours de grossesse (sur les 23 sous Moscontin)
- Niveau d'étude supérieur au baccalauréat dans 11% des cas
- Vie en couple dans 44%
- Enfants à charge dans 20%
- Activité professionnelle dans 27%
- Revenus réguliers dans 26%
- Notion de dépendance alcoolique dans 7%

Répartition géographique des cas rapportés:

31 cas (Toulouse, Bordeaux, Montpellier)
 3 cas (Caen, Nantes)
 7 cas (Grenoble, Lyon)
 25 cas (Marseille)
 1 cas (Nancy)
 17 cas (Paris)

Nombre de signalements de Moscontin par année

Année	Moscontin	Autres produits médicamenteux
1995*	37 (3.2%)	1129 (96.8%)
1996	15 (3.2%)	451 (96.8%)
1997	14 (2.2%)	613 (97.8%)
1998	10 (1.2%)	837 (98.8%)
1999	8 (0.7%)	1181 (99.3%)

*2 enquêtes réalisées la même année

Données préliminaires de l'année 2000 (enquête octobre 2000)

Cinq observations concernant la consommation de Moscontin sont rapportées (1 par le CEIP de Nancy, 1 par le CEIP de Marseille, 1 par le CEIP de Montpellier, 2 par le CEIP de Paris)

Le Skénan (n=97)

Les modalités de consommations étaient les suivantes :

- 53 fois par voie orale, 55 fois par voie IV et 2 fois par voie nasale (réponses choix multiples)
- Prise de façon quotidienne dans 77% des cas, de façon occasionnelle dans 16% et de façon hebdomadaire dans 7%
- Dose moyenne journalière de 396 mg (rang = 40 mg à 2400 mg)
- Notion d'augmentation des doses dans 43% des cas
- Consommation remontant à quelques années dans 41%
- Mode d'obtention par prescription médicale dans 69% des cas, le reste ("deal" : 24%, donné : 3%, fausse ordonnance : 3%)
- Prise associée de benzodiazépine dans 24%
- Prise associée de méthadone dans 22%
- Prise associée d'héroïne dans 22%

- Prise associée de cocaïne dans 15%
- Prise associée de Subutex® dans 10%
- Prise associée de codéine dans 8%

Les patients sous Skénan® présentent les caractéristiques socio-démographiques suivantes :

- Consommation dans 42% dans le cadre d'un protocole de substitution
- Homme dans 64%,
- 2 femmes en cours de grossesse (sur les 34 sous Skénan)
- Niveau d'étude supérieur au baccalauréat dans 11% des cas
- Vie en couple dans 25%
- Enfants à charge dans 21%
- Activité professionnelle dans 21%
- Revenus réguliers dans 21%
- Notion de dépendance alcoolique dans 10%

Répartition géographique des cas rapportés

31 cas (Toulouse, Bordeaux, Montpellier)

6 (Caen, Nantes)

12 cas (Grenoble, Lyon)

11 cas (Marseille)

37 cas (Paris)

Nombre de signalements de Skénan par année

Année	Skénan	Autres produits
1995	13 (1.1%)	1153 (98.9%)
1996	3 (0.6%)	463 (99.4%)
1997	18 (2.9%)	609 (97.1%)
1998	24 (2.8%)	823 (97.2%)
1999	39 (3.3%)	1150 (96.7%)

*2 enquêtes réalisées la même année

Données préliminaires de l'année 2000 (enquête octobre 2000)

Trente six observations concernant la consommation de Skénan sont rapportées (dont 15 par le CEIP de Paris, 8 par le CEIP de Montpellier, 5 par le CEIP de Caen, et 4 par le CEIP de Lyon)

I.2 OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible)

Le réseau français des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance a mis au point une méthode issue du recueil d'informations sur des ordonnances falsifiées, permettant de mettre en évidence un taux de détournement par produit comme indicateur du potentiel de dépendance des médicaments commercialisés (*Lapeyre-Mestre et al, Eur J Clin Pharmacol 1997 ; Baumevielle et al, Ann Pharmacother 1997*)

En 2000, 1036 pharmacies d'officine réparties dans 8 régions (Aquitaine, Ile de France, Languedoc Roussillon, Midi-Pyrénées, Nord-Est, Provence Alpes Côte d'Azur et Rhône Alpes) ont recueilli 304 ordonnances falsifiées. Le sulfate de morphine **est cité sur 10 ordonnances**. Il occupe la **7^{ème} position** dans le « palmarès » des produits détournés

Sur les 10 :

- 5 fois : Skénan à des hommes en Languedoc Roussillon
- 1 fois : Moscontin à une femme en Languedoc Roussillon
- 2 fois : Skénan en Midi-Pyrénées

1 fois : Skénan en Région Nord-Est

1 fois : Skénan en Région Ile de France

Les taux de détournement (nombre d'ordonnances falsifiées d'un médicament rapporté à ses ventes) obtenus, soit à partir des données de vente des pharmacies ayant participé à l'étude, soit à partir des données de vente des grossistes-répartiteurs de la région Midi-Pyrénées ont été comparés : **bien que les données de vente des pharmacies soient plus précises que celles obtenues par les grossistes, les deux valeurs de taux de détournement calculés pour chaque médicament sont comparables.** Le Skénan® apparaît dans cette enquête avec un taux de détournement élevé (45 pour 1000 mois de traitement).

Lors de l'enquête réalisée en 1999, aucun signalement d'ordonnance falsifiée avec le sulfate de morphine.

En 1998, le CEIP Languedoc-Roussillon avait signalé deux ordonnances falsifiées mentionnant le Skénan®.

En 1997, 3 ordonnances falsifiées mentionnant le Skénan® avaient été signalé par le CEIP Languedoc-Roussillon (n=1) et le CEIP de Marseille (n=2).

En 1996, le CEIP de Montpellier avait signalé 2 cas avec du Skénan LP 100, et 2 cas avec le Moscontin.

I.3 DRAMES (Décès en Relation avec Abus de Médicament et/ou de Substance)

La banque de données DRAMES est un système de recueil national. La collecte des cas est anonymisée et est réalisée à partir des observations signalées aux CEIP.

Deux cas mentionnant le sulfate de morphine sont rapportés dans la base de données (qui comporte actuellement 74 cas).

Il s'agit d'un cas rapporté par le CEIP de Paris (1998) d'une patiente de 30 ans sous Skénan LP 100 mg (6/jour) dans le cadre d'une substitution. Le traitement est pris par voie orale et en partie par voie IV. Au décours d'une injection IV, elle fait un malaise qui sera suivi du décès (Autopsie : signes d'anoxie et de congestion polyviscérale ; Analyses toxicologiques + dextromoramide et cocaïne). Autres produits associés : Tranxène®.

Le deuxième cas rapporté par le CEIP de Marseille (1995) concerne un patient de 41 ans, décédé 2 heures après la prise de 5cp de Moscontin 100 mg associé à la prise d'alcool (résultats autopsie et analyses toxicologiques non transmis).

De plus trois cas ont été signalés par le CEIP de Montpellier (non encore rentrés dans la Base DRAMES) :

En janvier 2000, un homme de 34 ans est retrouvé mort à son domicile. Les circonstances de découvertes (accessoires d'injection près du corps, boîtes de Skénan et de Tranxène), et les résultats toxicologiques sont en faveur d'une intoxication opiacée.

En février 2000, un homme de 42 ans est découvert mort à son domicile. Il s'agit d'un toxicomane connu pour consommer et s'injecter de façon régulière du Skénan (300 mg/j). Les circonstances de découverte (seringue près du corps), les lésions autopsiques et les analyses toxicologiques (sang, urines) sont en faveur d'une intoxication par morphine et cocaïne.

En août 2000, les lésions autopsiques et les analyses toxicologiques (sang, urines) d'une femme de 38 ans (sous Skénan) sont en faveur d'une intoxication opiacée.

I.4 NOTS (NOTifications Spontanées)

NOTs représente l'ensemble des cas de dépendance, abus et mésusage, rapportés aux CEIP par les professionnels de santé, les pharmaciens, appels Centre Antipoisons. A ce jour, 7 CEIP (Caen, Toulouse, Lyon, Nancy, Marseille, Montpellier, et Paris) nous ont signalé **131 observations** dont les caractéristiques sont présentées en annexe.

I.5 Autres données des CEIP

A/ Travaux réalisés par le CEIP de Montpellier : Mise au point d'un indice de détournement en analysant la répartition des ventes selon le dosage (*Blayac et al, Thérapie, 2000*)
Ce travail décrit les ventes de sulfate de morphine (Skénan®) par département en analysant la répartition par dosage (10, 30, 60 et 100 mg) de l'ensemble des données de ventes d'avril 1997 à septembre 1998. Dans les départements où les ventes de 100 mg sont supérieures à 10, 30 ou 60 mg, on peut suspecter un mésusage. Dans le département de l'Hérault et de la Seine, le dosage à 100 mg représente plus de 60% des ventes de Skénan® (15% France entière).

En synthèse

- Le Sulfate de morphine (Skénan®, Moscontin®) est un produit retrouvé **dans les 4 outils de surveillance des CEIP**.
- Les cas rapportés concernent **tout le territoire national**.
- Concernant le Skénan®:
apparition en 7^{ème} position sur OSIAP 2000 avec indice de détournement **le plus élevé** augmentation du nombre signalement, **voie IV** autant que per os, "**deal**" (près de 24%) (Base de données OPPIDUM)
- Concernant le Moscontin® :
en **diminution constante**, plus per os qu'IV (OPPIDUM, NOTs) et non rapporté dans OSIAP
- Caractéristiques des patients : Femme enceinte très rare, et ressources faibles le plus souvent (OPPIDUM), polytoxicomanie (NOTs)

Références

M Lapeyre-Mestre, C Damase-Michel, P Adams, P Michaud, JL Montastruc and community pharmacists of the Midi-Pyrénées. Falsified or forged medical prescriptions as an indicator of pharmacodependence : a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 1997 ; 52: 37-39.

M Baumevielle, F Haramburu, B Bégau. Abuse of prescription medicines in southwestern France. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 847-850.

X. Thirion, J. Micallef, K. Barrau, S. Djeddar, J.L. Sanmarco, G. Lagier. Observation of psychoactive substance consumption: methods and results of the French OPPIDUM programme. *European Addiction Research* 2001, 7 (1) : 32-36.

JP Blayac, V Pinzani, D Hillaire-Buys, H Perrière, R Alric. An original method for estimating a possible geographic abuse : Application to morphine sulfate (Skénan®). *Thérapie* 2000 ; 55 :418 (Abstract Congrès de Pharmacologie de Rouen, 12-14 avril 2000)

II. Autres sources de données régulières

II.1 DOREMA Enquêtes périodiques sur un panel de médecins prescripteurs représentatifs qui permettent un suivi quantitatif et qualitatif en particulier les indications de traitement.)

Les données de 1998 montrent pour le Skénan un détournement limité : 8% des patients ont entre 20 et 39 ans et pour cette tranche d'âge 2/3 sont des femmes ce qui diffère notablement des caractéristiques de la population toxicomane. La toxicomanie et les dépendances représentent 7 % des indications.

Les données 1999 et 2000 ont été commandées.

II.2 Comités de suivi départementaux des traitements de substitution (Bilan annuel à partir de différentes sources de données à l'aide d'une grille standardisée)

Les données ne sont pas exhaustives : 88 départements sur 100 ont fourni la grille en 1998 et 87 en 1999), l'item « sulfates de morphine » n'est pas renseigné dans 15 départements en 1998 et 20 en 1999).

On note une poursuite des prescriptions dans 41 départements en 1998 et 30 en 1999.

Le nombre de patients connus par les comités de suivi peut être évalué à 700, avec une probable sous estimation et une tendance à la baisse entre 1998 et 1999.

Les départements diversement concernés, deux départements se distinguent nettement :

- l'Hérault avec 20 à 25 prescripteurs, environ 250 patients en 1998 et 200 en 1999 (évolution à la baisse) et seulement une quarantaine de dossiers soumis à la concertation du médecin conseil
 - Paris : le nombre de prescripteurs n'est pas connu, environ 400 patients seraient concernés en 1999, avec un faible nombre de concertations
- Dans les autres départements ayant répondu, le nombre de patients connus est généralement faible : entre 10 et 20 pour une dizaine de départements et inférieurs à 10 pour le reste.
- La concertation avec le médecin conseil est réalisée de façon disparate suivant les départements : on note cependant qu'un nombre important de patients sont traités sans concertation.
- De plus, ces données sont sous estimées, un certain nombre de patients ne sollicitent pas de remboursement auprès des caisses et à ce titre « échappent » à la concertation.

II.3 TREND (recueil qualitatif piloté par l'OFDT auprès d'observateurs sentinelles permettant un suivi des tendances de consommation)

Le rapport publié en juin 2001 (données de 2000) note que les sulfates de morphine sont dans une « phase descendante » d'utilisation dans le milieu urbain et ne sont pas utilisés en milieu festif.

On note une diminution de la disponibilité du Skénan entre 1999 et 2000, avec disparition ou rareté sur certains sites ; la disponibilité semble liée aux pratiques des médecins généralistes. Le prix de la gélule de 100 mg varie de 25 à 150 F (prix moyen à 75 F).

Le produit est essentiellement injecté, mais parfois en prise orale, la consommation en sniff semble se développer.

Il semble exister 3 profils de consommateurs :

- usagers très marginalisés, anciens consommateurs d'héroïne et fortement dépendants des opiacés
- usagers socialement insérés, substitués et stabilisés
- usagers de l'espace festif techno où, lorsqu'ils sont disponibles, les sulfates de morphine remplissent une fonction de régulation des stimulants.

En conclusion, quoiqu'ils restent appréciés par les usagers, la place des sulfates de morphine parmi les opiacés, telle qu'elle est perçue par les observateurs TREND, semble être de moins en moins importante. Cela est du à la diminution des prescriptions médicales de ce médicament, qui le rend de plus en plus rare sur le marché parallèle.

II.4 Données de l'Office central de répression contre le trafic de stupéfiants OCRTIS

Overdoses

Années	1995	1996	1997	1998	1999
Décès	465	393	228	143	118

Médicaments	68 (14,6%)	49 (12,5%)	56 (24%)	41 (28%)	39 (33%)
Dont :					
Buprénorphine	5	6	13	11	11
Méthadone	3	7	4	6	11
Skénan	2	?	5	3	?
Moscontin	3	?	?	?	?

Parmi les médicaments, le détail par année n'est pas disponible sauf pour 1995, 1997 et 1998 avec respectivement 2, 5 et 3 décès liés au Skénan.

Vols de toxiques

Années	1995	1996	1997	1998	1999
Skénan	28	33	21	27	28
Moscontin	45	32	27	22	20
Buprénorphine	29	17	25	28	22

En 1999, sur 164 vols déclarés, les produits les plus fréquemment concernés sont : la morphine (44), le skénan (28), la buprénorphine haut dosage (22), le moscontin (20).

III Données issues d'enquêtes

III.1 Données des caisses de sécurité sociale (recueil auprès des échelons locaux par la CNAMTS à la demande de la DGS dans le cadre de la commission consultative des traitements de substitution en mars 2000.)

Dix neuf départements n'ont pas répondu dont Paris, l'Hérault et quelques départements importants dont le Nord, et le Pas de Calais. Ce recensement repère 340 patients dont 95 % entre 20 et 40 ans et 72 % sont des hommes (caractéristiques cohérentes avec celles de la population considérée)

L'impression générale est que le nombre de traitements baisse régulièrement, les indications retenues ne sont pas standardisées (essentiellement échec ou intolérance des traitements de substitution, situation géographique dans quelques cas)

III.2 L'enquête InVS/DGS auprès du public fréquentant les programmes d'échanges de seringues (1998)

Sur 1004 « injecteurs » fréquentant les structures « bas seuil », un quart (24%) a consommé des sulfates de morphine le mois précédent. La majorité (94%) l'injecte dont 42% quotidiennement. La proportion de consommateurs est particulièrement élevée dans l'Hérault (74 % sur 57), le Doubs et le territoire de Belfort (56% sur 9 et 50 % sur 6), à Lyon (54% sur 54) et à Paris (32% sur 260).

Les 247 consommateurs de sulfates de morphine décrits dans cette enquête ne se distinguent pas des autres consommateurs sur le plan socio-démographique. Par contre, ils présentent :

- un âge de début de consommation d'héroïne plus précoce et un niveau de dépendance probablement plus élevé
- une poly- consommation plus importante (avec plus grande fréquence de consommation de crack, de cocaïne et de benzodiazépines)

Le produit a pour origine une prescription dans 61 % des cas, dont 43 % associée avec une acquisition complémentaire sur le marché de rue, un achat sans prescription dans 28 % des cas ; l'achat de rue concerne donc 71 % de cette clientèle.

III.3 Enquête « coup de sonde » réalisée auprès du centre Planterose (Programme d'échanges de seringues géré par l'association CEID) à Bordeaux à l'initiative du CEIP de Bordeaux (F.Haramburu)

Sur un total de ? personnes fréquentant le centre, trente personnes sur une période de 2 mois au premier semestre 2001 consomment des sulfates de morphine .

Trois le consomment dans le cadre d'un protocole thérapeutique après concertation et accord du médecin conseil, les vingt sept autres usagers obtiennent le médicament sur le marché parallèle. La dose moyenne consommée varie de 100 à 300 mg , tous l'injectent. Le Skénan est préféré au Moscontin.

III.4 Enquête réalisée par l'association Act Up (non publiée, présentée à la commission consultative des traitements de substitution en 2000 et expertisée par le collège scientifique de l'OFDT)

Le recueil réalisé en 1997 auprès de 19 cabinets médicaux non représentatifs permet par un double questionnaire (médecin/patient) de décrire les pratiques

L'étude décrit quarante patients dont 68 % d'hommes. La moitié présente une séropositivité VIH (il s'agit probablement d'un biais de recrutement). Cette clientèle est relativement bien insérée (75 % ont un logement indépendant). La posologie varie entre 80 et 800 mg, la moitié des personnes consomme entre 150 et 300. Un quart seulement l'injectent quotidiennement. Le recours à l'injection n'est pas corrélé aux doses. Les consommations associées concernent la moitié de cette clientèle, notamment avec des benzodiazépines.

Cette étude présente des limites (biais de sélection, absence de recul) ; cependant, devant l'intérêt du sujet, l'OFDT préconise le développement d'études : quantitative sur un échantillon plus large, d'une étude comparative entre les traitements, comparative entre les pratiques (CSST et ville)

III.5 Etude de l'association AIDES (conseil scientifique par F.Lert INSERM) portant sur 506 usagers recrutés dans 5 régions à partir de CSST, cabinets libéraux et comités locaux AIDES.

Etude réalisée par AIDES-Fédération, résumé rédigé par France Lert en juillet 2001 (rapport en cours de finalisation pour septembre)

L'étude menée par AIDES s'est déroulée de décembre 2000 à février 2001 dans 5 régions (Paris, Mulhouse, Montpellier, Brest Clermont-Ferrand) ; ces régions ont été choisies en fonction des données SIAMOIS pour leurs caractéristiques contrastées en terme de niveaux de la 'toxicomanie' et de leur profil d'offre de soins (en particulier accès ou non à la méthadone en cabinet de ville). Les sujets ont été recrutés dans des centres de soins et des cabinets libéraux avec un échantillon complémentaire d'individus fréquentant les programmes de l'association AIDES. L'étude s'intéressait à l'évaluation par les usagers de leur traitement de substitution par la méthadone, le Subutex®, ou le sulfate de morphine dans ses deux présentations Moscontin® et Skénan®.

C'est donc 506 sujets au total qui ont répondu au questionnaire mis au point par AIDES (Jérôme Soletti, Hind Gaigi, Christine Caldéron) avec l'aide de l'unité 88 de l'INSERM (France Lert, Anne Guichard).

Ces 506 individus se répartissent en :

- 36,6 % à Paris, 23,9 % à Mulhouse, 19,2 % à Montpellier, 8 % à Brest et 12,3 % à Clermont-Ferrand ;
- 43,7 % sous méthadone, 46,3 % sous Subutex® et 9,9 % sous sulfate de morphine ;
- 61 % étaient recrutés en cabinet de ville, 32 % en CSST et 7,3 % dans le réseau AIDES.

Les analyses ont été faites systématiquement en étudiant la relation des différentes dimensions mesurées avec les 3 substances et avec les 3 cadres de recrutement des patients. Puis des analyses multivariées ont été réalisées pour définir des profils de patients autour des grands thèmes de l'étude :

Profil démographique des différents groupes

Consommation et mode d'administration des substances consommées
Impact du traitement sur la vie de la personne
Définition du traitement idéal.

Le rapport final est en cours de rédaction et AIDES a autorisé la mise à disposition de la DGS d'informations concernant l'impact du traitement par le sulfate de morphine par comparaison aux autres groupes. 51 sujets sont concernés, c'est donc relativement peu pour dégager des associations significatives.

Profil démographique

Les USSM (usagers sous sulfate de morphine) sont plus âgés (34,4 ans) que ceux sous Subutex® mais ont le même âge que ceux sous méthadone. Ils ont un niveau scolaire plus élevé (46 % ont fait des études jusqu'au bac ou après) que ceux sous les autres traitements. Si l'on prend cependant l'ensemble des autres variables (logement, emploi, ressources) il n'y a pas de différence. Ils sont par contre beaucoup plus souvent séropositifs (43% versus 26 % en moyenne).

Le traitement et son suivi

La dose moyenne est de 343 mg/jour.

Les USSM sont plus nombreux que les autres à dire qu'ils ont consommé plus (28 %) ou moins (54%) que la dose prescrite au cours du dernier mois.

Ils se comportent comme les usagers de Subutex® quant à la variation des doses : 38 % ont diminué et 16 % ont augmenté dans le dernier mois. Beaucoup d'usagers essaient de se sevrer avec ou sans aide médicale : c'est moins souvent le cas des USSM (14% vs 36 % pour le Subutex® et 20 % pour la méthadone).

Dans le dernier mois, les visites chez le prescripteur sont plus fréquentes que chez les patients sous Subutex® mais moins que chez ceux sous méthadone. Il n'y a pas de différence pour les contacts avec le travailleur social, le suivi psychologique (17%) est aussi fréquent que celui des patients sous Subutex® mais moins qu'en méthadone compte tenu de la différence des types de suivi.

Les effets secondaires ressentis sont très liés aux produits : les USSM déclarent moins souvent une perte de poids (8%), des nausées (6%), de l'anxiété (10%), des troubles de l'humeur (16%). Ils sont en position intermédiaire pour la prise de poids (34%), la perte d'appétit (24%). D'une façon générale le Subutex® majore les effets secondaires ressentis par les usagers.

Profil d'utilisation des produits

Les USSM sont plus nombreux à s'injecter (60% vs 27%) la moitié injectant systématiquement. Les raisons mises en avant sont plus souvent que pour le Subutex®, la recherche d'effets plus rapides, les effets ressentis ; les facteurs psychologiques sont beaucoup plus cités par les injecteurs de Subutex®. Les USSM se déclarent un peu moins souvent que les autres devenus 'indépendants' de l'héroïne : 62 % vs 75 % pour le Subutex® et 82 % pour la méthadone. Il n'y a pas de différence pour la cocaïne.

Les autres consommations dans le dernier mois sont :

- un peu plus souvent le crack (16%) (mais c'est aussi un biais géographique de Paris où crack et sulfate de morphine sont plus disponibles) ;
- comme les patients sous méthadone moins d'héroïne (16%) vs 30 % pour le Subutex®,
- moins de Rohypnol® (8% vs 13 % pour les USS et 15% pour les USM), 14 % vs 24 et 31 % pour les autres benzodiazépines,
- moins de drogue de synthèse (6% versus 17 et 7)
- un peu moins d'alcool que les USM (68 % vs 75).

Impact sur le mode de vie

Concernant l'activité sexuelle, elle ne diffère pas entre les trois groupes mais la fréquence des rapports sexuels est déclarée un peu plus fréquente dans un sens positif, et leur qualité plus satisfaisante. Il n'y a pas de différence entre les groupes pour l'utilisation du préservatif.

Une série de questions étaient posées sur les effets sur la vie sociale et psychologique. Ces questions ont été analysées en uni et en multivarié : Globalement les usagers font part d'une très forte amélioration de leur situation dans tous les domaines (situations galère, violence subie, problème avec la police, délinquance, risque d'overdose, abcès). Il existe question par question des différences entre les groupes pour les risques liés à la consommation des produits : le sulfate de morphine est plus souvent perçu comme amenant moins de risque.

On note

- moins de « situation galère » (86% vs 64,3 pour les USS et 49 % pour les USM),
- moins de violences subies (66 % vs 38% et 53 %), moins de délinquance (72% vs 55% et 58 %) ;
- idem pour le risque d'overdose (76 % vs 41 % et 66 %)
- une meilleure gestion des produits (83 % vs 72 % et 82 %).

Cependant il s'agit sans doute avec les USSM d'individus qui avaient au départ plus de problèmes de cet ordre à cause justement de leur consommation. Pour eux, l'amélioration est donc plus nette. Par contre pour ce qui est de l'amélioration de la vie quotidienne, (s'occuper de soi, sentiment de solitude, ennui, projet etc.), on ne note pas de différence entre les groupes qui marquent un fort niveau d'amélioration. Concernant l'évaluation de la qualité de la relation avec les personnes intervenant dans le soin, il existe des différences selon les produits. L'amélioration pour la santé est plus nette pour les USSM qui ont aussi plus de problèmes de santé. Dans l'ensemble les USSM, sont plus satisfaits surtout par rapport au Subutex ® : du médicament lui-même (très satisfait : 32% vs 8,5 pour les USS et 25,8 pour les USM), de la forme, (16% vs 3 et 19), de la relation avec le médecin (66 % vs 33,6 et 44,8), avec le pharmacien (38% vs 27 % et 24,4 %), de l'information sur le médicament (30% vs 12,8 % et 20 %), du soutien moral (40% vs 23 % et 35 %). Globalement par rapport au produit les usagers sous méthadone sont les plus satisfaits (74%) suivis des USSM (70%) et 57 % pour les USS. On retrouve le même classement pour la satisfaction vis à vis du suivi (USM : 72 %, USSM : 67 %, USS : 55 %).

Dans l'analyse multivariée, globalement se distingue seulement et modérément la méthadone avec un groupe de sujets très satisfaits (autour de 15%): le profil de satisfaction le plus fréquent (43%) se caractérise par un fort niveau d'impact sur les situations sociales et une satisfaction modérée concernant le cadre de prise en charge.

Une question était posée sur la perception de la substitution, comme un traitement, un produit pire que la came, un piège, un produit qu'on ne peut pas arrêter : ce sont les usagers sous méthadone qui sont le plus en accord avec la notion de substitution.

Le traitement idéal

Le traitement idéal se définit pour les usagers à travers trois profils :

- un groupe (39%) qui voit la substitution sous l'angle d'un traitement avec une bonne qualité relationnelle avec le médecin autour de la santé vue globalement ce sont plutôt des femmes, plutôt des 30-40 ans, pas isolés et avec des problèmes de santé ;
- un groupe (44%) qui attend une offre diversifiée de médicaments et de cadres, qui veut pouvoir discuter des problèmes des produits avec le médecin mais voudrait un suivi global plus social et psychologique et un produit à effets psychotropes : ce sont ici des sujets plus jeunes, plus des hommes, plus souvent sous Subutex®,
- enfin un 3^e groupe (17%) cherche plus délibérément un produit 'drogue' avec des effets forts, un médecin qu'on peut choisir et prescrit ce qui est souhaité. C'est un groupe de sujets plus marginalisés, isolés, injecteurs, peu éduqués. Ainsi les usagers sous sulfate de morphine n'ont pas un profil particulier.

TABLEAU DE SYNTHÈSE (CAS RAPPORTÉS PAR CEIP)

Centre	Année	Sexe age	Terrain	Produits et dose	Voie Administration
CEIP de Caen	2000	F 70 ans	Céphalées	Skénan 10	PO
	2000	NP	NP	Skénan 100	NP
	2000	F 28 ans	NP	Solution de morphine	Per os
	2000	H NP	Toxicomane	Skenan	NP
CEIP de Toulouse	2000	F NP	Douleurs Drépanocytose	Skénan 300 mg/j	PO
	2000	H 27 ans	Toxicomane	Skénan 100 2/j	PO
	1997	H 32 ans	Douleurs neurogènes MI (AVP) Toxicomane (cocaine, THC,	Moscontin 80mg/j	PO

			OH)		
CEIP de Lyon	1999	H 29 ans	Toxicomanie	Moscontin 300 mg/j	PO
CEIP de Nancy	2000		Toxicomanie	Moscontin 150 mg/j	
	2000	29 ans	Toxicomanie	Skénan : 900 mg/j	PO
	2000	38 ans	Toxicomanie	Skénan : 140 mg/j	PO
	2000	26 ans	Toxicomanie	Skénan : 210 mg/j	PO
	1999	H 32 ans	Toxicomanie	Skénan : 5 gramme	PO

Centre	Année	Sexe age	Terrain	Produits et dose	Voie Administration
CEIP de Marseille	1998	H 24 ans	NP	Skénan 100 Moscontin 100	IV
	2000	F 39 ans	NP	Skénan 460 mg/j Moscontin	NP
	2000	H 15 ans	Toxicomane	Skénan Moscontin	NP
	1996	H 33 ans	Toxicomane	Skénan	IV
	1995	F 23	Toxicomane	Skénan	NP
	1998	H NP	Toxicomane	Skénan	IV
	1998	NP	NP	Skénan 600 mg/j	NP
	1998	F 32 ans	Toxicomane	3 gélules	IV
	1998	F 25 ans	Toxicomane	Skénan	IV
	1998	H 26 ans	NP	120-270 mg/j	NP
	1998	F 34 ans	Toxicomane	Skénan 300 à 500 mg/j	IV
	1999	H 31 ans	Toxicomane	Skénan	per os
	1999	F 23 ans	Toxicomane	Skénan 100 mg 2-3/j	IV
	2000	H 27 ans	Toxicomane	Skénan 100 mg	IV
	1996	H NP	NP	Moscontin	IV
	2000	H 54 ans	NP	Skénan 30 mg (2 boîtes)	IV
	1996	H 35 ans	Toxicomane	Moscontin 30 mg 14 cp	NP
	1996	H 30 ans	Toxicomane	Moscontin 60 mg 14 cp	IV
	1996	F 44 ans	Leucémie	Moscontin 60 mg/j	NP
	1996	F NP	Toxicomane	Moscontin	NP
	1998	H 35 ans	Toxicomane	Moscontin 1200 mg/j	IV
	1999	H 30 ans	Toxicomane	Moscontin 60 mg/j	Per os
Centre	Année	Sexe âge	Terrain	Produits et dose	Voie Administration
CEIP de Montpellier	1999	H 35 ans	Toxicomanie	Skénan Moscontin	IV IV
	1996	F 30 ans	Toxicomanie	Moscontin	IV
	1999	H 37 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 500mg/j	IV
	1999	H 33 ans	Toxicomanie	Skénan : 200 mg/j	PO
	1999	H NP	Toxicomanie	Skénan	IV
	1999	H 46 ans	Toxicomanie	Skénan : 300 mg/j	NP
	2000	H 30 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 200 mg/j	IV
	2000	H 41 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 200 mg/j	PO

	1999	F 41 ans	Algies (brûlures) Toxicomanie	Skénan 100 : 600 mg/j	P0
	1999	H 53 ans	Toxicomanie	Skénan 100	IV
	1999	H 35 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 400-600 mg/j	IV
	1999	H 27 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 600-800 mg/j	IV
	1999	F 31 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 300-500 mg/j	Po, IV, Nas
	1999	H 32 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 300-500 mg/j	Po, IV, Nas
	1999	H 28 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 400 mg/j	IV
	2000	H 29 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 500 mg/j	IV
	2000	H 41 ans	Toxicomanie	Skénan 100	IV
	2000	H 36 ans	Toxicomanie	Skénan 100	IV
	1999	H 43 ans	Toxicomanie	Skénan : 600-800 mg/j	IV
	2000	H 42 ans	Toxicomanie	Skénan 100	P0
	2000	H 40 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 200 mg/j	P0
	1999	H 33 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 100 mg/j Moscontin : 800 mg/j	NP
Centre	Année	Sexe âge	Terrain	Produits et dose	Voie Administration
CEIP de Montpellier	1999	H 34 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 600 mg/j	IV
	1999	H 30 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 700 mg/j	IV
	2000	H 40 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 100 mg/j	IV
	2000	H 40 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 700 mg/j	IV
	2000	H 40 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 600 mg/j	IV
	1996	H 31 ans	Toxicomanie	Skénan 100	IV
	2000	F 28 ans	Toxicomanie	Moscontin : 700 mg/j	IV
	2000	H 33 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 300 mg/j	IV
	2000	H 39 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 300 mg/j	IV
	2000	H 24 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 800 à 1200 mg/j	IV
	2000	H 31 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 800 mg/j	IV
	2000	H 28 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 500 mg/j	IV
	1999	H 31 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 500 mg/j	Sniff
	1998	H 31 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 700 mg/j	IV
	2000	H 35 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 600 mg/j	IV
	2000	H 22 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 600 mg/j	IV
	2000	H 21 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 300 à 600 mg/j	IV
	2000	H 32 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 400 à 1400 mg/j	IV
	2000	F 42 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 800 mg/j	IV
	2000	H 28 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 400 mg/j	IV

<i>Centre</i>	<i>Année</i>	<i>Sexe âge</i>	<i>Terrain</i>	<i>Produits et dose</i>	<i>Voie Administration</i>
	2000	H 28 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 300 mg/j	IV
CEIP de Montpellier	2000	H 33 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 800 mg/j	IV
	2000	H 30 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 400 mg/j	IV
	2000	NP 30 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 200 à 600 mg/j	IV
	2000	H 32 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 200 à 600 mg/j	IV
	2000	H 32 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 500 à 600 mg/j	IV
	2000	H 33ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 800 mg/j	IV
	2000	H 36 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 100 mg par semaine	IV
	2000	F 28 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 900 mg /j	IV
	2000	F 28 ans	Toxicomanie	Skénan 50 à 100 mg /j	IV
	2000	F 40 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 300 mg/j	IV
	2000	F 31 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 100 mg/j	IV
	2000	H 47 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 600 mg/j	IV
	2000	H 51 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 200 mg/j	IV
	2000	H 36 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 400 mg/j	IV
	2000	H 36 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 600 mg/j	IV
	2000	H 28 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 600 à 800 mg/j	IV
	2000	H 27 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 800 mg/j	IV
	2000	H 45 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 400 mg/j	IV
	2000	H 37 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 600 mg/j	IV
	2000	F 28 ans	Toxicomanie	Skénan 100 : 500 mg/j	IV
<i>Centre</i>	<i>Année</i>	<i>Sexe age</i>	<i>Terrain</i>	<i>Produits et dose</i>	<i>Voie Administration</i>
CEIP de Montpellier	2001	F 27 ans	Toxicomanie	Skénan 300 à 400 mg/j	IV
	2001	H 28 ans	Toxicomanie	Skénan 700 mg/j	IV
	2001	H 32 ans	Toxicomanie	Skénan	IV
CEIP de Paris	2001	H NP	Toxicomanie	Moscontin	NP
	2001	H 23 ans	Toxicomanie	Moscontin 160 mg/j	PO
	2001	H 29 ans	NP	Skénan	PO
	2001	F 30 ans		Skénan : 60 mg	IV
	2000	H 56 ans		Moscontin 60 mg	PO

	2000	H		Moscontin	PO
	2000	H	Toxicomanie	Skénan	NP
	2000	H 21 ans	Toxicomanie	Skénan : 300 mg/j	IV
	2000	H 39 ans	Toxicomanie	Skénan : 60 mg/j	IV
	2000	H 36 ans	Toxicomanie	Skénan	IV
	2000	H 28 ans	Toxicomanie	Skénan	IV
	2000	H 41 ans	Toxicomanie	Skénan : 600 mg/j	PO
	1999	H 26 ans	Toxicomanie	Skénan	PO
	1999	H 23 ans	Toxicomanie	Skénan : 280 mg/j	IV
	1999	H 50 ans	DNID	Skénan : 80 mg/j	PO
	1998	H 36 ans	Toxicomanie	Skénan	IV
	1998	F 26 ans	Toxicomanie	Skénan	PO
Centre	Année	Sexe âge	Terrain	Produits et dose	Voie Administration
CEIP de Paris	1997	H 47 ans		Moscontin	PO
	1997	H 50 ans		Moscontin	PO
	1996	F 25 ans		Moscontin	IV
	1996	H 32 ans		Moscontin	IV
	1996	H 27 ans		Moscontin	IV
	1996	F 22 ans		Moscontin	IV
	1996	H 40 ans		Moscontin	IV
	1996	H 20 ans		Moscontin	IV
	1996	F 39 ans		Moscontin	IV
	1996	H 45 ans		Moscontin	PO
	1996	F 33 ans		Moscontin	PO
	1996	F 24 ans		Moscontin	PO
	1996	F 79 ans		Moscontin	PO
				Skénan	PO