

## 3.2 Traitements de substitution aux opiacés

---

Anne-Claire Brisacier, Agnès Cadet-Tairou

Au milieu des années 1990, l'épidémie de sida a fortement touché les usagers de drogues par voie injectable, amenant les pouvoirs publics à mettre en place une politique de réduction des risques incluant plusieurs options thérapeutiques et de soutien aux personnes dépendantes aux opiacés, parmi lesquelles les traitements de substitution aux opiacés (TSO), introduits tardivement en comparaison d'autres pays. La substitution consiste à prescrire des médicaments à base de dérivés morphiniques pour compenser les effets du manque lors de l'arrêt de la consommation d'héroïne (ou d'autres opiacés illicites). Ces traitements s'insèrent dans une prise en charge globale, médicale, psychologique et sociale. Malgré un démarrage très polémique en France, où le sevrage a longtemps été considéré comme la seule option thérapeutique, la substitution aux opiacés s'est développée rapidement. Après plus de quinze ans de prescription, l'impact socio-sanitaire est clairement positif. Les traitements de substitution permettent une rupture du cycle de dépendance au produit beaucoup plus rapide que par le passé ainsi qu'une amélioration des conditions de vie et de l'accès au soins [66, 181]. Enfin, le point le plus remarquable est la baisse importante du nombre des décès par surdoses, bien qu'à partir de 2004, on observe à nouveau une hausse du nombre de surdoses mortelles, sans toutefois atteindre les niveaux du milieu des années 1990 [65, 66, 133, 159] (voir chapitre 3.5).

## UN CADRE DE PRESCRIPTION MOINS SOUPLE POUR LA MÉTHADONE QUE POUR LA BUPRÉNORPHINE HAUT DOSAGE —

Le cadre de prescription mis en place en 1995 est structuré autour de deux médicaments : la méthadone, classée comme stupéfiant, et la buprénorphine haut dosage (BHD, dont le médicament princeps est le Subutex®), inscrite en liste I mais avec les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants (voir chapitre 8.4). En France, la méthadone se présente sous forme de sirop et depuis 2008 de gélule, la BHD sous forme de comprimés sublinguaux. Cette dernière est disponible sous forme de médicament générique depuis 2006. La buprénorphine en association avec la naloxone, un antagoniste opiacé (Suboxone®), a été mise sur le marché en janvier 2012 sous forme de comprimés sublinguaux. Cette association a pour objectif la prévention du mésusage de la BHD en provoquant des symptômes de sevrage en cas de recours à la voie injectable.

Les traitements par méthadone doivent être initiés par des médecins exerçant dans un centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou à l'hôpital. Le relais par un médecin de ville est possible une fois le patient stabilisé (patient capable de gérer de façon autonome son traitement, posologie de méthadone équilibrée, dosages urinaires négatifs aux opiacés). La BHD bénéficie d'un cadre plus souple de prescription, l'initiation du traitement

pouvant être pratiquée par tout médecin [181], car elle ne présente pas ou peu de risque de surdose en l'absence de consommation conjointe d'autres psychotropes. Par ailleurs, la méthadone peut être prescrite pour une durée maximale de 14 jours, alors qu'elle est de 28 jours pour la BHD. Les principaux prescripteurs de traitements de substitution en médecine de ville sont les médecins généralistes (98 %) [31, 42]. Les sulfates de morphine (Moscontin®, Skenan®), analgésiques majeurs, sont parfois prescrits comme substitutifs de l'héroïne, bien que ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication.

En juin 2004, après dix ans d'expérience d'une diffusion large des traitements de substitution en France, une conférence de consensus a permis de réaliser un bilan des connaissances, et une réflexion sur les pratiques a été menée à l'initiative de la Fédération française d'addictologie (FFA) [97]. Le jury de cette conférence a fixé trois objectifs principaux :

- élargir l'accessibilité aux personnes les plus précaires ;
- améliorer la prescription des traitements de substitution, notamment en donnant aux prescripteurs le choix de la molécule utilisée ;
- renforcer la sécurité de leur dispensation.

## UNE DISPONIBILITÉ CROISSANTE DES TRAITEMENTS

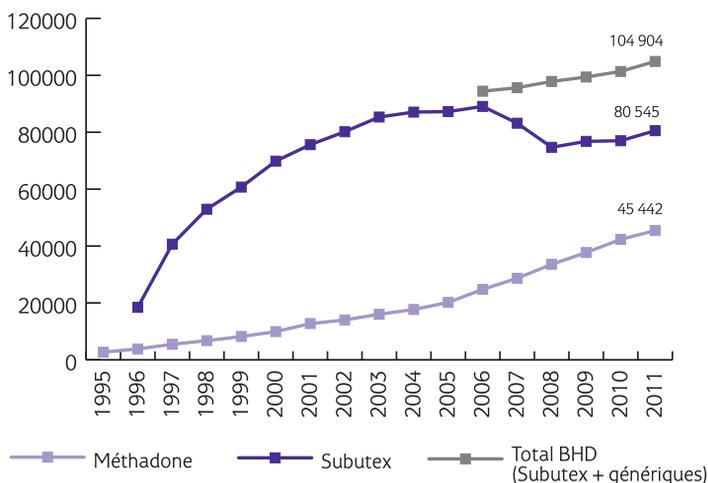
### La part prépondérante de la BHD

Le nombre de personnes ayant eu un remboursement ou une délivrance de traitement de substitution aux opiacés (TSO) en ville ou en centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ne cesse d'augmenter depuis le milieu des années 1990 et se situerait en 2010 autour de 170 000 [3, 193].

En 2011, d'après les données de vente, le nombre de patients théoriques recevant de la BHD est estimé à près de 105 000, contre 18 500 en 1996, année de son introduction. Il s'élève à plus de 45 000 pour la méthadone, contre 2 700 en 1995 (sous l'hypothèse d'une dose moyenne quotidienne de 8 mg pour la BHD et de 60 mg pour la méthadone tout au long de l'année). Le nombre de patients théoriques est moindre que celui de patients remboursés ou ayant eu une délivrance, ces derniers ne suivant pas nécessairement un traitement sur la totalité de l'année (graphique 1).

84

Graphique 1 - Estimation du nombre de personnes théoriques recevant un traitement de substitution, 1995-2011



## Vers un rééquilibrage au profit de la méthadone

Entre la méthadone, réputée pour apporter une meilleure satisfaction mais associée à un risque de surdose plus important, et la BHD, plus « mésusée », détournée et injectée, la Conférence de consensus sur les traitements de substitution de juin 2004 recommande que le choix thérapeutique soit, non pas contraint par le cadre réglementaire et l'offre de soins existante, mais orienté selon les contre-indications et indications préférentielles de chaque molécule. Ainsi depuis 2005, la tendance est à une augmentation plus rapide du nombre de patients sous méthadone que de celui des patients sous BHD. La part des premiers ne cesse donc d'augmenter : en 2010, 38 % des patients sous TSO reçoivent de la méthadone, que le traitement soit délivré en ville ou en CSAPA [3, 193]. Toutefois, la part des patients sous méthadone reste très inférieure par rapport à la plupart des pays de l'Union européenne (UE). Hormis en France, la BHD constitue le principal TSO dans cinq pays (République tchèque, Grèce, Chypre, Finlande et Suède) et au total, près des trois quarts des patients en traitement de substitution en Europe reçoivent de la méthadone [90, 179].

Cependant, bénéficiant d'une large diffusion en France, la BHD est également, bien plus que la méthadone, prise dans un usage non thérapeutique (pour gérer le manque d'autres opiacés ou obtenir un effet psychoactif, souvent en association avec d'autres produits) et fait l'objet d'un trafic. En marge des patients en traitement régulier (délai entre deux délivrances de moins de 45 jours), qui représentent les trois quarts des personnes recevant des prescriptions de BHD, environ un quart des personnes reçoivent des prescriptions de manière discontinue, voire ponctuelle [31]. Enfin, les consommateurs qui se procurent de la BHD uniquement sans prescription sont difficiles à dénombrer. De ce fait, la part des patients traités par méthadone parmi ceux réellement insérés dans un processus de soins est probablement plus élevée que ne l'indiquent les données de vente ou de remboursement.

## Une plus grande implication des médecins généralistes

En 2009, la moitié des médecins généralistes a reçu au moins un usager de drogues dépendant aux opiacés par mois. En moyenne, les médecins recevant des usagers de drogues dépendants aux opiacés en voient 3,6 par mois. Parmi ces médecins, la part de ceux prescrivant un TSO n'a pas significativement évolué entre 2003 et 2009 (90 %) ; en revanche, la proportion de praticiens prescrivant de la méthadone est passée de 26 % à 38 % sur cette période [110]. En 2011, les prescriptions pro-

viennent exclusivement de généralistes libéraux pour 79 % des patients ayant eu des remboursements de BHD en ville et 55 % s'ils sont sous méthadone [31].

En 2010, on estime que près de 24 500 patients ont eu une prescription de méthadone dans un CSAPA et 13 000 une prescription de BHD. Ainsi, en CSAPA, les patients sous TSO reçoivent, pour les deux tiers, des prescriptions de méthadone [193].

### **UNE ACCESSIBILITÉ QUI PROGRESSE EN MILIEU CARCÉRAL MAIS NE LAISSE PAS TOUJOURS LE CHOIX DU TSO**

Tandis que la proportion de consommateurs d'opiacés illicites chez les entrants l'année précédant une incarcération a diminué de moitié entre 1997 et 2003, passant de 14,4 % à 6,5 % (et n'est plus renseigné depuis) [166], la part de détenus sous TSO ne cesse, elle, d'augmenter.

Parmi les détenus, la part des bénéficiaires d'un traitement de substitution est estimée en 2010 à 7,9 %, soit environ 5 000 personnes, dont 68,5 % sous BHD. Elle est significativement plus élevée chez les femmes [82]. La part des personnes sous TSO est en augmentation par rapport à 1998 et 2004 (elle était alors respectivement à 2,2 % et 6,6 %).

En 2010, l'expertise collective de l'INSERM relative à la réduction des risques

infectieux chez les usagers de drogues recommandait que le principe d'équité d'accès aux soins et aux mesures de réduction des risques entre prison et milieu libre soit appliqué [126].

L'accès aux TSO est désormais effectif dans tous les établissements pénitentiaires, ce qui n'était pas le cas en 2004 [171]. En outre, pour 31 % des détenus sous TSO, le traitement a été initié durant l'incarcération [82]. Néanmoins, la diversité de l'offre est insuffisante : 5 % des établissements ne proposent que l'une des deux molécules. Enfin, la continuité des soins à la sortie de prison doit être améliorée en généralisant des procédures formalisées pour les patients sous TSO. Celles-ci n'existent que dans 55 % des établissements [82].

### **DES TRAITEMENTS PRIS AU LONG COURS**

La plupart des personnes recevant un traitement de substitution sont des hommes (77 % pour la BHD, 75 % pour la méthadone) [31]. Leur moyenne d'âge se situe entre 35 et 36 ans (qu'elles soient sous BHD ou

sous méthadone et qu'elles aient acquis leur traitement en pharmacie de ville ou soient suivies en CSAPA) [31, 182]. Les TSO s'inscrivent dans la durée, compte tenu des risques de rechute à l'arrêt du traitement : les patients suivis en CSAPA ont débuté leur traitement depuis cinq ans en moyenne et 35 % d'entre eux le prennent depuis plus de cinq ans [182]. Compte tenu du faible nombre de patients arrêtant leur traitement, la population sous TSO vieillit.

## DÉTournEMENT ET MÉSUSAGES

S'il a contribué à améliorer l'état de santé et les conditions de vie des personnes dépendantes aux opiacés, le développement des TSO s'est accompagné de détournements des médicaments et d'usages non conformes aux prescriptions [21, 127]. Ceux-ci ont surtout été rapportés à propos de la BHD mais concernent également la méthadone, au fur et à mesure que se développe sa prescription [37].

Le détournement désigne la revente des produits prescrits sur le marché noir local, voire international, à Paris et dans les régions frontalières. Il a connu une croissance importante au début des années 2000. Fin 2002, entre 21 % et 25 % des doses prescrites étaient revendues [36]. La part de BHD détournée a diminué depuis la mise en place en 2004 d'un plan de contrôle de l'Assurance maladie relatif aux consommations de médicaments de substitution aux opiacés (MSO) suspects de mésusage : la part des patients recevant un dosage moyen quotidien supérieur à 32 mg/j (posologie très supérieure à la dose maximale, fixée à 16 mg/j) a été divisée par plus de trois entre 2002 et 2007, elle est stable depuis (1,7 % des patients remboursés de BHD en 2011) [34, 42]. Cependant, les observations qualitatives montrent que la BHD est toujours facilement accessible au marché noir, soutenu par une activité diffuse de « petite revente » d'une part et par une activité de trafic plus centralisée d'autre part, organisée par des personnes souvent non usagères de drogues. Le marché parallèle de la méthadone a progressé depuis 2005, mais reste toutefois limité le plus souvent à des pratiques d'échanges et de dépannage entre usagers [37].

Le terme « mésusage » recouvre en fait différentes pratiques :

- l'autosubstitution : il s'agit d'un usage de type « thérapeutique » où le médicament vient se substituer pour tout ou partie à une consommation antérieure d'héroïne, dans le but d'en arrêter ou d'en réduire la consommation, mais en dehors de tout protocole médical. Cette étape précède fréquemment la demande « officielle » de traitement ;

■ l'usage « toxicomaniaque » : le médicament, le plus souvent la BHD, est alors utilisé comme une drogue parmi d'autres. De nombreuses personnes fréquentant les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) recherchent une « défonce » avec la BHD, en marge de sa finalité thérapeutique, en particulier les usagers les plus précarisés. Cette pratique peut concerner des personnes préalablement dépendantes à un opiacé, mais aussi d'autres pour lesquelles la BHD est le premier opiacé consommé ou le premier à l'origine d'une dépendance (usage non substitutif) [93]. La part des usagers des CAARUD qui indiquent consommer ces médicaments hors suivi médical atteint 21 % pour la BHD comme pour la méthadone [33]. Cependant, à l'échelle de la population française, cette pratique paraît très rare ;

■ le recours à une voie d'administration autre que sublinguale : l'injection est pratiquée par 35 % des consommateurs de BHD vus dans les CSAPA et par 51 % de ceux rencontrés dans les CAARUD. Même bien insérés dans un processus de soins, certains usagers de drogues ne parviennent pas à renoncer à la pratique de l'injection. Le sniff concerne 24 % des consommateurs de BHD (que ce soit dans les CSAPA ou les CAARUD) [33, 182]. La « chasse au dragon » est utilisée plus rarement (6 % des usagers dans les CAARUD) [33]. Or l'utilisation de voies d'administration autres que sublinguale augmente la dose nécessaire durant la journée et l'injection de la BHD – théoriquement non injectable – entraîne de très fréquentes complications (voir chapitre 3.5). L'injection de la méthadone après dilution du sirop dans de l'eau reste une pratique très marginale ;

■ l'association problématique à d'autres produits (benzodiazépines à doses non thérapeutiques, alcool) qui majore le risque d'effets indésirables, en particulier la survenue de détresse respiratoire.

## LES PERCEPTIONS DES TSO

Largement connus des Français (7 sur 10), les traitements de substitution recueillent également une adhésion massive : en 2008, près des trois quarts d'entre eux se montraient favorables à leur prescription [68]. Cette appréciation positive était pourtant en léger recul par rapport à 2002.

Concernant les patients sous TSO, leur point de vue est peu documenté en France. Une étude qualitative récente menée en 2009/2010 auprès de personnes suivant un traitement dont l'ancienneté était variable apporte toutefois un éclairage sur l'expérience de la substitution.

Ces patients oscillent dans leur perception des MSO entre médicament et drogue. Le phénomène est davantage marqué pour la BHD que pour la méthadone, dont le mode de dispensation est plus contrôlé, qui est rarement injectée et qui jouit d'une image thérapeutique plus affirmée. Cette vision des MSO peut amener les patients à douter de leur finalité, entre projet exclusivement thérapeutique et substitution comme outil de contrôle social.

L'efficacité des traitements est globalement reconnue par les patients, notamment en ce qui concerne le manque et la douleur. Au moment de l'entrée dans la substitution, la relation thérapeutique est centrée sur la question du dosage. Puis le rapport au traitement évolue et le mésusage s'estompe. Quant à la sortie de la substitution, bien qu'espérée par les patients, cette perspective s'amenuise au fil du temps, tandis qu'une partie d'entre eux ne l'envisage même plus. Finalement, entre une attitude plus ou moins conformiste ou « déviante » par rapport aux règles inhérentes à ces traitements, différents profils émergent, entre lesquels les patients recevant un TSO peuvent évoluer [39, 64, 151].

### Repères méthodologiques

Baromètre santé médecins généralistes ; Données de remboursement de l'Assurance maladie (SNIIRAM/EGB) ; ENaCAARUD ; EROPP ; ESCAPAD ; Étude « Les traitements de substitution vus par les patients » ; OEDT ; Prévacar ; SIAMOIS ; Rapports d'activité des CSAPA ; RECAP ; TREND.

## 3.3 Morbidity et mortalité liées à l'alcool

Christophe Palle

La consommation d'alcool peut être à l'origine de dommages pour la santé, avec un risque qui augmente suivant les quantités et la durée d'usage. La consommation chronique est particulièrement cancérigène, favorisant l'apparition de cancers des voies aérodigestives supérieures (bouche, pharynx, œsophage et larynx), du côlon-rectum, du sein et du foie. Cette toxicité atteint également le système cardio-vasculaire, provoquant notamment de l'hypertension artérielle et des accidents vasculaires cérébraux. L'alcool est aussi toxique pour le foie (cirrhoses), pour le système nerveux (troubles des fonctions intellectuelles, atteintes du cerveau, atteintes des nerfs et polynévrites touchant surtout les membres inférieurs). Une absorption ponctuelle excessive provoque des troubles du comportement, responsables notamment d'une multiplication des erreurs lors de l'exécution de tâches, et d'un effet désinhibiteur pouvant induire des prises de risques. L'alcool est ainsi fréquemment impliqué dans les accidents (de la route, professionnels ou de la vie courante), dans les suicides et lors des rixes. La consommation d'alcool par la mère au cours de la grossesse expose l'enfant à des risques de troubles du développement. Une diminution de la mortalité par pathologies cardiovasculaires et par diabète de type 2 est observée pour de faibles consommations quotidiennes, le rôle exact de l'alcool dans cette baisse de la mortalité restant cependant encore discuté [122].

### **MORTALITÉ : LES HOMMES PRÈS DE TROIS FOIS PLUS CONCERNÉS**

Pour un certain nombre de maladies, la consommation d'alcool est le seul facteur de risque et la totalité des décès observés lui est attribuable.