

THÈSE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Sandrine MOERMAN

Présentée et soutenue publiquement le 5 juillet 2019

1996-2016 : Bilan sur les 20 ans des Traitements Substitutifs aux Opiacés

Président : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du jury :

Mme Caroline VIGNEAU, Maître de conférences de Pharmacologie et praticien hospitalier

Mme Marie GRALL-BRONNEC, Professeur des Universités et praticien hospitalier

Mr Paul BOLO, médecin généraliste

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse :

Mme Caroline Vigneau, maître de conférence de pharmacologie de la faculté de médecine de Nantes et praticienne hospitalier du CHU de Nantes, pour m'avoir fait l'honneur d'être ma directrice de thèse. Je tiens à vous remercier pour votre accompagnement et vos encouragements, principalement à la fin de mon travail. Merci d'avoir cru en mes capacités et d'avoir été autant disponible pour l'avancement de ce travail.

Mr Alain Pineau, professeur de toxicologie à la faculté de Nantes et praticien hospitalier, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je tiens à vous remercier pour l'intérêt que vous avez porté à cette thèse depuis déjà plusieurs années, pour avoir su m'orienter vers les bons professionnels lors de mes projets étudiants. Je tiens également à vous remercier pour la complétude des cours que vous avez dispensés.

Mme Marie Grall-Bronnec, professeur des universités et praticienne en addictologie au CHU de Nantes, pour m'avoir fait l'honneur de codiriger cette thèse. Votre disponibilité, vos encouragements et vos conseils m'ont beaucoup aidée tout au long de ce travail. Je tiens également à vous remercier pour m'avoir ouvert les portes de votre bureau afin d'assister aux consultations très enrichissantes d'addictologie au cours de mes stages.

Dr Paul Bolo. Je vous remercie sincèrement de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury. J'admire la passion que vous avez témoignée pour transmettre vos valeurs, ainsi que l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Je tiens également à vous remercier pour votre implication dans l'association AIDES.

Aux médecins ayant participé à ce travail.

Dr Jean-Yves Guillet. Je vous remercie de toutes les informations que vous m'avez données et de l'intérêt et l'implication que vous avez eu pour mon travail. Merci également pour le temps que vous m'avez consacré.

Dr Philippe Delorme. Je vous remercie pour les valeurs que vous m'avez transmises et l'intérêt que vous avez porté à cette thèse.

Dr Louis Jarnet, Dr François Meuret, Dr Philippe Panhaleux et Dr Michel Besnier. Je vous remercie pour le temps que vous m'avez consacré et les informations que vous m'avez données. Merci également de votre disponibilité et de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

A mes confrères,

Mr et Mme Jacques et Christine Grizet, pharmaciens titulaires à la Pharmacie des Coquillages, à Angoulins sur Mer (17). Je vous remercie pour les valeurs que vous m'avez transmises dès le début de mon parcours étudiant. Je remercie particulièrement Mme Grizet, qui m'a fait découvrir l'addictologie et sans qui mon intérêt et mon regard pour ce domaine auraient été bien différents.

Mr Jean-Pierre Schaeffner, pharmacien titulaire à la Pharmacie Gambetta à La Rochelle. Je vous remercie de m'avoir ouvert les portes de votre pharmacie afin de prendre mes premières marques avec les usagers de drogues et la dispensation de TSO. Merci également pour les valeurs et les connaissances que vous m'avez transmises, et pour la confiance que vous m'avez accordée.

Mme Marine Trehan-Siquet, pharmacienne titulaire à La Pharmacie du Centre, à Nantes. Je vous remercie pour l'opportunité que vous m'avez donnée de faire mon stage dans une pharmacie au contact des usagers de drogues. Je vous remercie surtout pour la confiance que vous m'avez accordée et que vous me renouvez régulièrement. Merci également pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises.

Je remercie également toute l'équipe de la pharmacie du Centre.

Aurélié, qui m'a beaucoup soutenue et encouragée tout au long de ce travail, mais aussi dans les difficultés de la vie professionnelle et privée. Sincères remerciements.

Laurence, qui a porté un regard attentionné à mon travail et a suivi son évolution.

Marie, qui m'a également motivée cette dernière année et qui a cru en l'accomplissement de cette thèse.

Wafa, à qui je souhaite plein de réussite professionnelle et personnelle.

A mes proches,

Mes grands parents, qui m'ont toujours soutenue et motivée dans ce long projet, et dans bien d'autres domaines. Merci vraiment pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour la famille.

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à cette thèse depuis des années, et votre soif de compréhension et de connaissances. Un grand merci à vous trois.

Ma mère, à qui je pense très régulièrement et que je souhaite rassurer quant à la suite de ma carrière, et de ma vie. Je souhaiterais tellement que les choses s'arrangent.

Mon père, qui m'a soutenue, même de loin, et qui s'est intéressé à l'évolution de mon travail et m'a toujours motivée dans mes choix professionnels.

Mon frère, Sylvain, qui a su me motiver lorsqu'il le fallait, m'encourager à poursuivre mes envies et surpasser des situations malheureuses. Merci pour cette belle leçon de vie et pour ton implication dans mon bonheur.

Alain, qui m'a été d'un grand secours pour la mise en page de ce document. Merci beaucoup pour ton soutien depuis le début de ce travail, et pour ton soutien en général.

Oscar, sans qui cette thèse ne serait toujours pas terminée. Merci pour ton intérêt pour mon travail, pour tes nombreux encouragements et pour le coup de fouet que tu m'as permis de donner à cette thèse.

A mes amis,

Elodie, bien-sûr, qui m'a accompagnée pendant toutes ces années de fac. Pour toutes nos confidences et les instants partagés. Pour tes encouragements, ta confiance, ton honnêteté, ton soutien... Pour nos soirées passées à la cafétéria, ou ailleurs, et tous les bons moments passés avec toi.

Camille, pour ton soutien de longue date, tes encouragements malgré les moments difficiles, et pour la confiance que tu m'as toujours témoignée, et que tu me témoignes à nouveau pour cette année toute particulière pour vous. Un grand merci pour avoir été là pour moi pendant toutes ces années.

Vincent, Edouard et Camille, pour avoir su trouver les mots, m'avoir soutenue et avoir cru en moi pendant toutes ces années. Un grand merci pour vos oreilles attentives et votre confiance perpétuelle.

Aux militants de l'association AIDES,

Merci d'abord à cette association, pour m'avoir offert un lieu dans lequel je me sens chez moi, et où j'aime beaucoup ce que j'y fais.

Un merci tout particulier à **Laurent**, qui a toujours eu une écoute empathique et de bons conseils, ou plutôt de bons outils. Merci pour toutes les connaissances et les compétences que tu m'as transmises, et ton intérêt évident pour cette thèse.

Je remercie également **Pascal, Jérémy et Koami**, qui m'ont aidée à me sentir à l'aise parmi eux.

Un merci tout particulier à **Tom, Paul et Stéphane**, avec qui j'ai passé de très bons moments. Merci également à **Sébastien** pour ton écoute empathique et pour les bons moments passés.

Je reviens très vite, encore plus déterminée et militante !

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	3
SERMENT DE GALIEN.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION.....	11
I. CONTEXTE.....	12
1) DEFINITIONS.....	12
a) Substance psychoactive.....	12
b) Opiacés.....	12
c) Dépendance.....	12
d) Syndrome de sevrage.....	14
e) Traitement de substitution.....	15
f) Réduction des risques et des dommages.....	15
2) HISTORIQUE DES OPIOIDES.....	15
a) L’opium.....	15
b) La morphine.....	15
c) L’héroïne.....	16
d) Traitements de Substitution.....	17
3) LES MECANISMES DE LA DEPENDANCE.....	18
4) ETAT DES LIEUX EN FRANCE.....	19
a) Quelques chiffres.....	19
b) Stratégies de Réduction des Risques et des Dommages (RDRD).....	20
c) Structures médicales et médico-sociales de 1996 et d’aujourd’hui.....	21
d) Premières prises en charge médicamenteuses des personnes dépendantes aux opiacés.....	22
5) TSO UTILISES DEPUIS 1995-1996.....	23
a) Méthadone.....	23
i) Découverte.....	23
ii) Pharmacologie (RCP).....	24
iii) Cadre législatif.....	26
b) Buprénorphine.....	26
i) Développement.....	26
ii) Pharmacologie (RCP).....	27
iii) Effets indésirables (RCP).....	28
iv) Cadre législatif.....	29
c) Buprénorphine-Naloxone.....	29
6) ETAT DES LIEUX A L’INTERNATIONAL.....	30

II. OBJECTIFS DES TRAITEMENTS LORS DE LA MISE SUR LE MARCHÉ ET ANALYSE DES BÉNÉFICES RAPPORTÉS DANS LA LITTÉRATURE.....	35
1) OBJECTIFS INDIVIDUELS.....	35
a) Empêcher le syndrome de sevrage et le craving.....	35
b) Diminution de la consommation des substances psychoactives.....	36
i) Opiacés.....	36
ii) Autres substances psychoactives.....	37
iii) Alcool.....	38
c) Diminution de la morbi-mortalité.....	39
i) Overdoses.....	39
ii) Comorbidités.....	40
iii) Suivi médical.....	43
iv) Particularités de la grossesse.....	44
2) Objectifs de santé publique.....	44
a) Diminution de la criminalité.....	44
i) Port, usage et trafic de stupéfiants.....	44
ii) Comportements délictueux.....	45
iii) Autres arrestations.....	45
b) Augmentation de l'intégration sociale.....	47
i) Aspect professionnel.....	47
ii) Aspects relationnels et familiaux.....	48
iii) Logement.....	48
c) Diminution des coûts.....	48
III. ENQUÊTE AUPRÈS DES PROFESSIONNELS DE TERRAIN TÉMOINS DE LA MISE EN PLACE DES TSO.....	50
1) Constat initial.....	51
2) Espoirs initiaux.....	53
a) Syndrome de sevrage et craving.....	53
b) Intégration dans le système de soins et prise en charge des comorbidités.....	54
c) Consommation d'opiacés et d'autres substances psychoactives.....	56
d) Intégration sociale.....	59
e) Problèmes judiciaires.....	61
f) Particularités de la grossesse.....	61
3) Difficultés et obstacles rencontrés.....	62
a) Manque de structures et de professionnels compétents.....	62
b) Particularités de la patientèle et stigmatisation.....	64
c) Barrières réglementaires.....	65
4) Nouvelles attentes.....	66
a) Substitution injectable.....	66
b) Primoprescription de méthadone en ville.....	67
c) Formations médicales et structures de soins adaptées.....	68
d) Évolution législative.....	69

DISCUSSION.....	70
CONCLUSION.....	73
BIBLIOGRAPHIE.....	74

LISTE DES ABREVIATIONS

AMANIT : Association des Médecins de l'Agglomération Nantaise Intervenant en Toxicomanie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risque pour Usagers de
Drogues

CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSST : Centre de Soins Spécialisés aux Toxicomanes

DSM-5 : Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (5ème édition)

ECG : Electrocardiogramme

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RDRD : Réduction des Risques et des Dommages

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SUD : Substance Use Disorders (Troubles liés à l'usage)

TSO : Traitements de Substitution aux Opiacés

INTRODUCTION

Les opiacés sont connus et consommés depuis des millénaires. D'abord utilisés comme anesthésiants et revigorants pour les travailleurs, ils sont actuellement consommés dans un but récréatif par une population souvent marginalisée, souffrant de désinsertion sociale, de manque d'accès aux soins et de stigmatisation.

Cette population a connu une révolution aux Etats-Unis puis en Europe par la commercialisation des Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO), des médicaments qui visaient à diminuer les consommations d'opioïdes, et permettaient d'améliorer les conditions de vie et d'insertion des patients, ainsi que d'améliorer leur état de santé global.

C'est devant la recrudescence de l'épidémie de VIH dans les années 1980, que les politiques françaises, avec le soutien de certains professionnels de santé, ont souhaité mettre en place des outils pour protéger les populations les plus vulnérables. C'est en 1995 que la méthadone a obtenu son AMM comme TSO, et en 1996 pour la buprénorphine.

La prescription s'est démocratisée, et concerne environ 180 000 personnes en 2018 selon l'Office Français des Drogues et Toxicomanies, chiffre stabilisé depuis plusieurs années.(1)

La dispensation des TSO fait partie intégrante du métier de pharmacien en France. Elle est l'objet d'une pratique quotidienne dans certaines pharmacies, et doit s'accompagner de conseils appropriés et d'une attention toute particulière auprès d'une patientèle atypique.

La prise en charge des usagers de drogues est complexe, et les TSO sont un outil, parfois pris à vie, de réduction des risques et des dommages. Leur posologie peut être fluctuante avec le temps, et est fonction des allers-retours effectués par les usagers auprès du système de santé et de ses offres médicales. Ces médicaments n'ont pas pour objectif (en tout cas actuellement) l'abstinence des opiacés, mais ils se substituent à la prise des opioïdes, évitant les risques liés à la consommation de substances de mauvaises qualités dans des conditions parfois déplorables.

Dans quel contexte ont été développés les TSO ? Quelles étaient les attentes des autorités de santé et des praticiens prescripteurs quant à ces traitements ?

Après avoir présenté la problématique de la dépendance aux opiacés, nous détaillerons l'anamnèse de la commercialisation des traitements de substitution en France et dans le monde. Nous étudierons dans la bibliographie les objectifs et les bénéfices obtenus.

A partir d'une enquête réalisée sur le terrain, nous évaluerons ensuite les attentes et la satisfaction des prescripteurs vis à vis de ces traitements par rapport à ce qu'ils en attendaient, ainsi que les problématiques persistantes vingt ans après leur commercialisation.

I. CONTEXTE

1) DEFINITIONS

a) Substance psychoactive

Selon l’OMS, une substance psychoactive est une *substance qui, lorsqu’elle est ingérée ou administrée, altère les processus mentaux, comme les fonctions cognitives ou l’affect.*

b) Opiacés

Les opiacés sont des substances dérivées de l’opium agissant sur les récepteurs aux opiacés (μ , δ , κ).

La fixation des agonistes opioïdes (morphine, codéine, héroïne, oxycodone, hydromorphone, fentanyl et méthadone (dérivés de synthèse)) sur les récepteurs provoquent des effets sur le système nerveux central tels qu’une euphorie puis de l’apathie, une analgésie, un myosis, une dépression respiratoire (qui diminue avec la tolérance du produit), une inhibition du réflexe de la toux, des nausées, une agitation ou un ralentissement moteur, voire des convulsions et un coma. On retrouve aussi parmi leurs effets une constipation systématique, une rétention urinaire, une légère hypotension orthostatique, une bronchoconstriction par libération d’histamine, ainsi qu’un hypogonadisme réversible.

Parmi les agonistes partiels, on va retrouver la buprénorphine et la nalbuphine. La buprénorphine est un agoniste partiel de forte affinité pour les récepteurs μ , et antagoniste des récepteurs κ .

Parmi les antagonistes, on trouve la naloxone et la naltrexone.

c) Dépendance

Depuis la publication du DSM-5 en 2013, on ne parle plus d’abus ou de dépendance mais de troubles liés à l’utilisation d’une substance. Les critères diagnostiques sont les suivants :

- *besoin irrépressible de consommer la substance (craving)*
- *perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance*
- *beaucoup de temps consacré à la recherche de substances*

- *augmentation de la tolérance au produit addictif*
- *présence d'un syndrome de sevrage, c'est à dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation*
- *incapacité de remplir des obligations importantes*
- *usage même lorsqu'il y a un risque physique*
- *problèmes personnels ou sociaux*
- *désirs ou efforts persistants pour diminuer les doses*
- *activités réduites au profit de la consommation*
- *poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques*

La présence de deux à trois critères atteste d'un SUD (Substance Use Disorders) d'intensité faible, quatre à cinq d'un SUD d'intensité modérée, et six critères ou plus témoignent d'un SUD sévère.

On retrouve une définition similaire selon la Classification Statistique Internationale (CIM-10) établie par l'OMS.

Pour faire ce diagnostic, au moins 3 des manifestations suivantes doivent avoir été présentes en même temps, au cours de la dernière année :

- *un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive*
- *difficultés à contrôler l'utilisation de la substance [...]*
- *syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive*
- *mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré*
- *abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets*
- *poursuite de la consommation de la substance malgré ces conséquences manifestement nocives [...]*

Les critères de la dépendance regroupent donc des signes physiques, une centration sur le produit, une perte de contrôle ainsi que les dommages associés.

Olievenstein a répertorié (1983) les facteurs de risques et de vulnérabilité liés à la dépendance des substances psychoactives : elle est au cœur d'une vision multidimensionnelle entre un individu, un produit, et son environnement. (2)

Parmi les facteurs liés au produit, on retrouve le statut du produit, son pouvoir addictogène, ainsi que les complications sanitaires, sociales et psychologiques qu'il est susceptible d'entraîner.

Les facteurs individuels de vulnérabilité et de résistance sont basés sur des critères génétiques, biologiques, psychologiques et psychiatriques.

Les facteurs de risques liés à l'environnement sont familiaux (fonctionnement familial, consommations familiales), sociaux (groupe social, consommation nationale, marginalité) et liés aux pairs.

d) Syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage est associé à des mécanismes de neuroadaptation : lors de l'administration de doses massives d'agonistes, on observe une down-regulation des récepteurs. En cas d'arrêt brutal, il y a donc peu d'agonistes et une quantité anormalement faible de récepteurs. Les signes cliniques qui en résultent sont à l'inverse des signes observés lors de l'administration, soit dans le cas des opioïdes, un mal être (dysphorie, dépression, anxiété).

Dans le cas du sevrage aux opioïdes, on peut observer une rhinorrhée, des larmoiements, des frissons, des diarrhées ainsi que des douleurs abdominales ou musculaires, des sueurs fréquentes, une irritabilité, des paniques, des vomissements, une mydriase, des insomnies, voire des convulsions.

En cas de syndrome de sevrage faisant suite à une consommation d'héroïne, les symptômes apparaissent en 6 à 12 heures, alors qu'ils peuvent survenir jusqu'après quatre jours pour la méthadone (demi-vie longue).

Dans le cadre spécifique d'un syndrome de sevrage aux opioïdes, on retrouve les critères suivants, d'après le DSM-5 :

Présence de l'un ou l'autre des éléments suivants :

- *cessation (ou réduction) d'une utilisation d'opioïdes qui a été importante et prolongée (plusieurs semaines)*
- *administration d'un antagoniste des opioïdes après une période d'utilisation d'opioïdes*

Trois (ou plus) des éléments suivants se développent en quelques minutes ou quelques jours après le critère A :

- *humeur dysphorique*
- *nausées ou vomissements*
- *douleurs musculaires*
- *larmoiement ou rhinorrhée*
- *dilatation pupillaire, piloérection ou transpiration*
- *diarrhée*
- *bâillement*
- *fièvre*
- *insomnie*

Les signes ou symptômes du critère B entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Les signes ou symptômes ne sont pas attribuables à une autre affection médicale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, dont l'intoxication à une autre substance ou le sevrage d'une autre substance.

e) Traitement de substitution

Les Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO) sont des médicaments qui agissent sur les mêmes récepteurs. Ils limitent le syndrome de sevrage.

f) Réduction des risques et des dommages

La réduction des risques est une politique de santé publique qui vise à limiter les risques et les dommages liés à la poursuite de la consommation d'une substance psychoactive, qu'ils soient d'ordre toxicologiques, infectieux ou sociaux.

2) HISTORIQUE DES OPIOIDES

a) L'opium

L'opium est extrait du pavot somnifère (*Papaver somniferum*). Il était déjà connu des égyptiens, des grecs, des romains, et des chinois, et était obtenu par incision des capsules de la plante, pour en faire sortir le latex, puis par précipitation aqueuse acide. L'opium ainsi obtenu contient environ 10% de morphine, et d'autres alcaloïdes (parmi lesquels la codéine).

b) La morphine

La morphine est un dérivé de l'opium.

Les premiers isollements de morphine ont été réalisés en 1802 par les frères Derosne, des pharmaciens parisiens. F.W. Sertürner, un autre pharmacien, a réussi à l'obtenir sous forme cristallisée en 1817.(3) Cet alcaloïde issu de l'extraction hydroalcoolique de l'extrémité de la tige et de la capsule égrainée du pavot somnifère est aujourd'hui produit de manière synthétique.

Elle a d'abord été utilisée par voie digestive et endermique, puis par voie injectable après l'invention de l'aiguille hypodermique en 1853.

On décrit les premiers cas de morphinisme dès 1871, après les usages massifs pendant la guerre de 1870 pendant laquelle la morphine était utilisée lors des amputations et pour « encourager » les soldats. A cette époque, de nombreuses préparations contiennent de la morphine.

En 1906, aux États-Unis, l'Opium Act prend des mesures restrictives pour réserver la morphine aux usages médicaux spécifiques.

Depuis, la morphine et certains de ses dérivés ont des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement de la douleur.

c) L'héroïne

L'héroïne (ou diacétylmorphine) a été obtenue pour la première fois par C.R. Alder Wright en 1874 par acétylation de la morphine, mais les effets constatés chez le chien le poussèrent à en arrêter l'exploitation. En Europe, elle a été considérée comme potentiel traitement contre l'addiction à la morphine, à la cocaïne et à l'opium. Elle sera par la suite utilisée par Dreiser en 1897, testeur pour le laboratoire allemand Bayer, qui lui trouve des propriétés intéressantes pour le traitement des troubles respiratoires (bronchites, asthme, ainsi que tuberculose). Elle a d'ailleurs été nommée « héroïne » car les chercheurs pensaient qu'elle permettrait de soigner la dépendance à la morphine. Bayer en arrêta la production en 1913, après la découverte de ses propriétés addictogènes.(4)

En 1926, le Royaume-Uni fut le seul pays européen à braver la prohibition sur tout le continent et recommanda l'utilisation de l'héroïne chez les patients dépendants aux opiacés.(5) L'héroïne a peu à peu été remplacée par la Méthadone dans ce pays, à partir de 1968.

En 1961, l'héroïne est interdite aux États-Unis, excepté dans un but scientifique.

L'héroïne, comme tout opioïde, est un dépresseur du système nerveux central, ayant une activité antalgique (supérieure à celle de la morphine) et sédative.

Actuellement, elle est essentiellement produite dans le « croissant d'or »: l'Iran, le Pakistan mais surtout l'Afghanistan qui en est le premier producteur mondial. Elle est aussi produite dans le « triangle d'or » (Birmanie, Thaïlande, Laos). Notons que jusque dans les années 1970, la « French Connection » était la filière qui fournissait une grande partie des pays (principalement sur le continent américain) en héroïne.

L'héroïne pure est une poudre blanche. Sous une forme impure, elle peut se présenter comme une poudre brune, des cailloux (forme compressée) ou une pâte.

L'héroïne brune est un produit basique, auquel les consommateurs ajoutent de l'acide ascorbique (disponibles en petits sachets), ou du jus de citron (qui favorise le risque infectieux car il est utilisé pour plusieurs injections). Ainsi acidifiée, elle devient soluble.

L'héroïne blanche est un sel soluble, elle n'a donc pas besoin d'être acidifiée.

Elle peut aussi se consommer par voie nasale via une paille.

La fumer est aussi prisé. Cette méthode (« chasser le dragon ») consiste à inhaler les vapeurs d'héroïne, chauffée sur une feuille d'aluminium.

d) Traitements de Substitution

Les traitements de substitution aux opiacés (ou Médicaments de Substitution aux Opiacés) sont des médicaments dont l'indication est « le traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique » (RCP). Notons que les traitements de substitution font partie d'une prise en charge globale du patient dépendant, incluant aussi des interventions psychologiques et sociales. Cependant, nous ne traiterons ici que de l'approche pharmacologique.

Chappard, en 2009, indique que «ce sont des traitements mis à disposition des usagers dépendants des opiacés pour réduire les risques liés à la consommation d'opiacés illicites. Réduire les risques voulant dire ici, soit arrêter ou baisser la consommation de produits illicites, arrêter ou baisser l'injection, ou aider à gérer l'usage de drogues. Au final, c'est pour aider ces usagers à aller mieux et à pouvoir gérer leur vie.»(6)

La méthadone a été commercialisée en 1963 comme traitement substitutif aux opiacés aux Etats-Unis. En France, on la trouve dès 1972 dans un but expérimental, et elle y obtient son autorisation de mise sur le marché en 1995. La circulaire DGS/SP3/95 n°29 du 31 mars 1995 établit les conditions de prescription de la méthadone et la décrit comme un outil utilisé dans le traitement des pharmacodépendances aux opiacés.

La buprénorphine, est utilisée comme antalgique depuis 1978 au Royaume-Uni et a été commercialisée en 1987 en France sous le nom de Temgesic®. Dès 1988, elle était détournée par les héroïnomanes. Le Subutex® (dont l'indication est le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes) est commercialisé en France depuis février 1996.

La Suboxone® (buprénorphine associée à la naloxone, pour éviter le mésusage de la buprénorphine par voie intraveineuse) est commercialisé en France depuis 2012.

3) LES MECANISMES DE LA DEPENDANCE(7,8)

Toutes les substances addictives agissent sur une partie du système limbique : le **système de récompense**. Celui-ci est composé, entre autres, de l'aire tegmentale ventrale et du noyau accumbens. L'aire tegmentale ventrale reçoit les informations de satisfaction sur les besoins fondamentaux, fournies par les autres parties du système limbique, puis les envoie au noyau accumbens.

Le neurotransmetteur en jeu est la dopamine. C'est un précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline, qui est synthétisé à partir de la phénylalanine ou de la tyrosine. Elle est impliquée entre autres dans la voie mésocorticale, entre le système limbique et le cortex préfrontal.

Lorsque le taux de dopamine dans les neurones dopaminergiques impliqués dans le système de récompense est supérieur au seuil basal, il y a du plaisir ressenti (avec une mémorisation du contexte). Lorsque le taux de dopamine est inférieur au seuil basal, il y a une sensation de mal-être. Cela entraîne l'individu dans un comportement qui permettra de faire revenir la sécrétion de dopamine à son seuil basal.

En effet, le système de récompense génère un signal d'apprentissage pour inciter l'individu à reproduire le comportement ayant des conséquences positives, c'est le **renforcement positif**.

A l'inverse, lorsque le comportement évite un état désagréable (manque, émotions négatives), il est appris et se répète. C'est le **renforcement négatif**.

Le système dopaminergique est d'autant plus activé que la récompense est inattendue.

La théorie des **processus opposants** (ou allostasie hédonique) consiste en la préparation de l'organisme à recevoir la substance (selon le contexte dans lequel il se trouve). Ce phénomène peut être à l'origine d'overdoses si le sujet dépendant consomme une quantité d'opiacés habituelle, dans un environnement inhabituel.

Lors des premières prises de substances psychoactives, il y a une augmentation durable de libération de dopamine dans le noyau accumbens.

Si un sujet dépendant est face à un contexte dans lequel il a l'habitude de consommer mais qu'il n'a pas la substance psychoactive à laquelle il est dépendant, il y a d'abord une décharge de dopamine (liée à l'anticipation de la récompense), puis une déplétion (liée à l'absence de la récompense attendue). On peut donc dire que ce système est un système de prédiction ou d'attente de récompense.

Le système de récompense comporte le cortex préfrontal (siège du centre décisionnel), l'amygdale (qui gère les angoisses et les émotions), l'hippocampe (qui a un rôle de mémorisation, en particulier du contexte).

Chez les personnes souffrant d'addiction, le cortex préfrontal est affecté: il est incapable de rechercher des récompenses naturelles et ne peut empêcher la recherche des récompenses induites par les substances psychoactives. Il y a également une perte du contrôle inhibiteur, des difficultés de planification, des biais attentionnels et une préférence pour les récompenses immédiates.

Des phénomènes de neuroadaptation accompagnent ces consommations de substances. Parmi eux, on retrouve la **tolérance**, qui est liée à une désensibilisation des récepteurs ou à une diminution de leur expression (une diminution des récepteurs dopaminergiques D2 dans le striatum par exemple, zone dans laquelle se trouve le noyau accumbens). Ceci incite le consommateur à augmenter la fréquence et la dose des prises. On retrouve aussi une altération du métabolisme glucidique dans le cortex préfrontal, qui entraîne une altération des comportements (agressivité, compulsions).

Un émoussement affectif apparaît lors d'une prise chronique de substances psychoactives : c'est la **dysrégulation allostasique**. Elle est liée à une augmentation du seuil basal de la dopamine, ce qui implique d'augmenter les doses de substances pour augmenter la quantité de dopamine libérée, afin que son taux dépasse le seuil basal. Lorsque la substance n'est plus administrée, la quantité de dopamine s'effondre et repasse sous le seuil basal.

La Noradrénaline joue aussi un rôle dans les phénomènes addictifs. Elle participe à la synchronisation des neurones produisant la dopamine. Le système noradrénergique traite et amplifie les informations extérieures et le système sérotoninergique protège le système nerveux central de l'excès d'informations extérieures. Les substances psychoactives entraînent un découplage de ces deux systèmes.(9)

Lors du sevrage en agonistes, on observe une augmentation du nombre de récepteurs pour compenser la déplétion en substance psychoactive, ce qui entraîne un mal-être car ces récepteurs ne sont pas occupés.

Au niveau des neurotransmetteurs, le sevrage provoque une diminution de la sécrétion de dopamine (dysphorie), une diminution de la sérotonine (dépression, douleur, dysphorie), une diminution du GABA (anxiété, attaques de panique), une augmentation de la sécrétion de CRF (stress), une augmentation de la noradrénaline (agitation, tremblements, sueurs, tachycardie, larmoiements, rhinorrhée), et une augmentation du glutamate (mort neuronale).

4) ETAT DES LIEUX EN FRANCE

a) Quelques chiffres

Au début des années 1990 en France, on dénombre entre 150 000 et 300 000 consommateurs d'héroïne, soit entre 0,25 et 0,51% de la population. On estime parmi eux un taux de contamination par le VIH de 30%.(10)

En 1993, on dénombre 52 patients sous méthadone à Paris. L'année suivante, le gouvernement ouvre 5000 places dans des centres de traitement par la méthadone. En 1996, 5 000 patients sont traités par méthadone, et 6 000 en 1999. En 1999, 50 000 patients sont sous buprénorphine.

En 1994, 28% des personnes séropositives ont été contaminées suite à des injections de drogues. Ce pourcentage s'élève à 50% pour la population carcérale. 505 overdoses ont eu lieu cette année.(11)

Au milieu des années 1990, il y a entre 150 000 et 200 000 héroïnomanes (soit 0,25 à 0,33% de la population française), dont 10% seraient atteints par le VIH et 75% par le VHC.(10)

En 1995, les autorités déplorent 3 329 arrestations pour trafic d'héroïne et 17 356 pour consommation.(11)

D'après des estimations en 1999 concernant la France, on compte 160 000 héroïnomanes, dont 40% sont sous traitement (soit 68 300: 7 000 sous méthadone, 60 000 sous buprénorphine, 300 sous naltrexone et 1000 sous morphine). Pour les héroïnomanes non traités, 21 000 utilisent de la codéine (non prescrite) et 71000 consomment de l'héroïne.(11)

b) Stratégies de Réduction des Risques et des Dommages (RDRD)

L'AMM des TSO a participé à la politique de RDRD.

L'épidémie de VIH a été à l'origine d'une démocratisation de l'usage des préservatifs dans les années 1980. En 1987, leur publicité est autorisée. Le préservatif interne (improprement appelé « féminin ») a été mis sur le marché en 1998.(12)

Par un décret de la ministre de la santé en 1987, Michèle Barzach, la vente de seringues et d'aiguilles en pharmacie devient libre, dans un but de réduction de la transmission du VIH.

Le décret n°88-61 du 18 janvier 1988 établit l'instauration des consultations de dépistage anonyme et gratuit dans les CDAG (Centres de Dépistage Anonyme et Gratuit) pour le VIH. Ces centres ont par la suite dépisté également les autres infections sexuellement transmissibles. Depuis 2016, ils sont appelés CeGIDD (Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic).

Parmi les techniques de Réduction des Risques (RDR), on trouve du matériel stérile à usage unique dans les Steribox (vendus en pharmacie au prix conseillé de 1€ , disponibles depuis 1992),

les Kit Expert et les Kits + (disponibles dans certaines pharmacies et dans des associations pour les usagers de drogues). Ces kits contiennent le nécessaire pour deux injections. Ils contiennent (selon les différents kits) : deux aiguilles de 1mL (seringues à insuline), deux filtres en coton (ou une flûte ou une toupie), un préservatif, deux cups, deux flacons d'eau PPI (Pour Préparations Injectables), deux tampons secs, deux lingettes d'alcool.

c) Structures médicales et médico-sociales de 1996 et d'aujourd'hui

Les établissements hospitaliers prennent en charge les intoxications aiguës (overdoses), certains sevrages et les soins complexes. Les services d'addictologie, en plus de leur mission de prise en charge de la dépendance et des dommages liés aux troubles de l'usage, gèrent les comorbidités psychiatriques et les troubles cognitifs induits par l'usage de substances. Ils peuvent aussi gérer les soins de suite et de réadaptation (SSR) et les hospitalisations de jour. On y trouve aussi les ELSA (Équipes de Soins et de Liaisons en Addictologie) : des équipes pluridisciplinaires en lien avec tous les services qui ont besoin d'une expertise. Elles évaluent les patients et leur problématique addictive, font un conseil minimal, du repérage précoce et intervention brève.

Les CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques aux Usagers de Drogues), structures associatives, sont portés par des associations indépendantes (AIDES par exemple). Ils assurent un suivi psychosocial des usagers, en ayant un temps infirmier, social (afin de favoriser l'accès aux soins, aux droits communs et à la citoyenneté), mais ont aussi un rôle accompagnateur concernant la réduction des risques et des dommages.

Les CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie, anciennement CSST: Centre de Soins Spécialisés aux Toxicomanes) sont des structures médico-sociales qui proposent des traitements médicaux, un suivi psychologique et une prise en charge sociale. Les centres spécialisés travaillent en collaboration avec les centres de vaccination et les maisons de santé pluriprofessionnelles, ainsi que les services de psychiatrie, afin d'optimiser la prise en charge.

Les Communautés Thérapeutiques sont des ensembles de patients regroupés dans un hébergement collectif ayant un programme thérapeutique basé sur la vie en communauté (activité de groupe, reconnaissance et expression des sentiments...).

d) Premières prises en charge médicamenteuses des personnes dépendantes aux opiacés

Avant les TSO, les usagers de drogues utilisaient le Néocodion® et le Temgesic® hors AMM.(13)

La naltrexone (antagoniste) a été étudiée pour son potentiel usage en traitement addictolytique ou de substitution. Avec sa demi-vie longue (72 heures), sa fréquence de prise aurait été d'une prise trois fois par semaine. En tant qu'antagoniste, elle n'a pas de potentiel addictogène, et donc pas de risques d'être détournée, et n'entraîne pas de risques de surdosage.(14)

Cette substance provoquant un syndrome de sevrage aux opiacés lorsqu'elle est concomitamment administrée avec des agonistes (car la naltrexone est plus affine pour les récepteurs aux opiacés que les agonistes), il faut attendre que l'agoniste consommé soit totalement éliminé (le délai d'attente dépend de la demi-vie de l'opiacé consommé).

Certains programmes de sevrage ultra-rapides ont utilisé la naltrexone et la clonidine. Elles étaient accompagnées d'une co-médication avec du midazolam, de l'ondansétron, et un anti-diarrhéique pour éviter les effets secondaires importants en termes de diarrhées et de vomissements. Le taux de rechute était de 80% à six mois.(15)

La clonidine (agoniste α -adrénergique) permet d'atténuer les signes de sevrage et de faciliter le processus de sevrage.(14)

Elle n'agit pas sur les récepteurs aux opiacés, donc ne provoque pas d'euphorie, ni de dépendance physique donc son sevrage brutal est possible. Elle a été utilisée par voie orale ou transdermique. Son rôle est limité aux premières semaines de sevrage, et elle ne suffit pas seule car le taux de rechute est élevé. Elle était utilisée lorsque la méthadone était contre-indiquée, ou actuellement dans le cadre d'un sevrage médicalisé.

Le lévo-alpha-acetyl-méthadol (LAAM) a été commercialisé initialement au Portugal en 1994. C'est un agoniste synthétique de longue durée d'action. Il a ensuite été commercialisé en Espagne et au Danemark en 1997 et 1998 respectivement.

La dihydrocodéine, un faible agoniste de demi-vie courte, a été utilisée lorsque la méthadone était interdite ou mal tolérée, dans certains pays. Elle était surtout indiquée pour les personnes ayant développé une faible dépendance.

L'héroïne est aussi utilisée dans certains pays sous surveillance médicale stricte. Aux Pays-Bas, elle est autorisée depuis 2006 pour les patients ayant une réponse insuffisante à la méthadone (mésusages ou poursuites des consommations). En Allemagne, c'est aussi le cas depuis 2008. Les études effectuées dans ces pays ont montré, entre autres bénéfices, une diminution de la consommation illégale d'héroïne, une augmentation de l'emploi, une diminution des activités criminelles et une amélioration globale de la santé des usagers.(5)

La morphine est aussi utilisée hors AMM en France (depuis avant la commercialisation des TSO, selon plusieurs médecins), et a été utilisée dans certaines cliniques spécialisées en Autriche depuis les années 1990, pour les patients tolérant mal la méthadone.

La méthadone était limitée à trois programmes expérimentaux en France de 1993 jusqu'à l'obtention de son AMM en 1996, ce qui limitait le nombre de patients pris en charge à 50 par an.

5) TSO UTILISES DEPUIS 1995-1996

La France a été le premier pays à commercialiser la buprénorphine comme TSO (Subutex®), et est le seul pays où il y a plus d'usagers sous buprénorphine que sous méthadone. En 2000, 90% de la population européenne sous TSO était sous méthadone.(16)

a) Méthadone

i) Découverte

Dans les années 1950, Vincent Dole a travaillé sur l'addiction à l'héroïne sur le plan médical, et non légal. Son équipe a testé plusieurs substances dans le but de sevrer les personnes dépendantes aux opiacés. Parmi elles, la méthadone, développée pendant la Seconde Guerre Mondiale par l'Allemagne comme antalgique. Ils ont découvert que cette substance diminuait le craving sans provoquer les effets euphorisants de l'héroïne, d'où son intérêt comme traitement de substitution. Dole postula que la méthadone était un agoniste des récepteurs à l'héroïne, ce qui fut confirmé plus tard.(17)

Vincent Dole, associé avec Marie Nyswander, a recommandé l'utilisation de la méthadone comme traitement de substitution par voie orale dès 1965, en vue d'arrêter toute consommation d'opiacés illicites (en particulier de l'héroïne).

Lors de la première phase de l'étude, les patients (exempts de toute comorbidité psychiatrique et de co-addiction) étaient placés sous méthadone dans un cadre hospitalier. Pour les patients présentant un syndrome de sevrage lors de l'instauration, des anxiolytiques et des traitements symptomatiques étaient prescrits en concomitance avec la méthadone. Les dosages suivaient une augmentation progressive, afin d'éviter tout effet indésirable (rétention urinaire, sédation, douleurs abdominales) et le syndrome de sevrage. La deuxième phase de l'étude consistait en une délivrance quotidienne

avec prélèvement urinaire, les patients étant sortis du cadre hospitalier. Il y a eu, par la suite, un espacement des prélèvements et des délivrances.

Les premiers effets constatés (et attendus) furent la suppression du craving. Les patients étaient plus tolérants à la frustration (et ne recherchaient pas l'héroïne face à ces circonstances), ne rêvaient plus de la substance. Les prélèvements urinaires étaient presque tous négatifs quant à la présence d'opiacés. Ils ont aussi constaté un manque d'euphorie lorsqu'il y avait une administration concomitante d'héroïne avec le traitement par méthadone.

Cette première étude étant réalisée sur un faible nombre de patients (22), Dole et Nyswander ont souligné l'importance de continuer leurs recherches pour confirmer leurs résultats.

Notons que les participants à l'étude étaient probablement des usagers de longue date et très motivés au sevrage.(18)

ii) Pharmacologie (RCP)

La méthadone est un agoniste des récepteurs μ aux opiacés, ce qui entraîne des propriétés d'analgésie, d'euphorie et de dépression respiratoire.

Elle est prescrite en France pour les patients présentant une dépendance sévère, des difficultés à renoncer à l'injection, en état de précarité ou ayant des co-consommations ou des comorbidités psychiatriques importantes.(19)

La dose initiale est comprise entre 10 et 40 mg/j, avec une augmentation progressive par paliers de 5 à 10 mg tous les deux à trois jours. La première prise de méthadone doit être effectuée au moins dix heures après la dernière prise d'un opiacé.

L'arrêt du traitement doit se faire progressivement, selon les souhaits du patient, par paliers de 5 à 10 mg hebdomadaires (a minima). En pratique, il est beaucoup plus progressif.

La méthadone est un médicament à marge thérapeutique étroite. La dose létale chez un patient naïf est de 1 mg/kg. Il est donc absolument essentiel d'être vigilant notamment en ce qui concerne le risque d'intoxication pédiatrique.

La méthadone est susceptible d'entraîner des torsades de pointe. Lorsque sa posologie est supérieure à 120 mg/jour, un ECG et une surveillance hydroélectrolytique sont indispensables lorsque les patients présentent un risque d'allongement de l'intervalle QT (notamment en cas de traitement par d'autres traitements allongeant cet intervalle, comme des anti-arythmiques, certains antipsychotiques, certains antidépresseurs, certains anxiolytiques, certains macrolides...). Une vigilance particulière sera portée lorsqu'on prescrira des bradycardisants et des hypokaliémiants aux patients sous méthadone.

En raison de la présence d'éthanol et de saccharose, une vigilance devra être accrue chez les patients diabétiques.

Le patient devra éviter la consommation d'alcool associée, afin d'éviter la majoration de la sédation.

La méthadone peut être à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses et d'overdoses, en particulier avec les autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (benzodiazépines et apparentés, antitussifs morphine-like et morphiniques, antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs, antihypertenseurs centraux...).

Elle peut subir un effet inducteur enzymatique par des anticonvulsivants et des antirétroviraux principalement.

Tout traitement allongeant l'intervalle QT est à éviter, voire contre-indiqué en cas de prise de méthadone. L'hydroxyzine, le citalopram et l'escitalopram et la dompéridone sont contre-indiqués formellement.

Les agonistes partiels et les antagonistes du récepteur mu ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec la méthadone.

Parmi les effets indésirables principaux, on retrouve des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation, surtout à l'instauration du traitement), des vertiges, une somnolence, une hypersudation.

Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire sévère (liée à son activité pharmacologique) et chez les mineurs de moins de 15 ans.

L'utilisation de la méthadone est possible quel que soit le terme de la grossesse, et même conseillé (rapport bénéfice-risque favorable par rapport à l'absence de traitement). Toutefois, il peut être nécessaire d'augmenter les posologies en fin de grossesse.

Un syndrome de sevrage néonatal est possible, avec une apparition retardée de quelques heures à quelques jours.

L'allaitement peut prévenir ce syndrome de sevrage, mais il prolonge l'exposition du nouveau-né aux opiacés.

En cas de surdosage ou d'intoxication (myosis, dépression respiratoire, somnolence voire coma, bradycardie, hypotension artérielle), l'administration d'un antagoniste opiacé (naloxone) est recommandée. Il faudra être vigilant cependant à sa courte durée d'action et au risque de dépression respiratoire secondaire, qui apparaît lorsque la naloxone a été éliminée et qu'il reste de la méthadone pour se fixer aux récepteurs (la demie-vie de la méthadone est de 36 à 48 heures en cas de prises répétées, de 12 à 18 heures en cas de prise unique).

iii) Cadre législatif

La méthadone est listée comme stupéfiant en France. Elle n'est pas utilisable par voie intraveineuse. Elle est réservée aux patients de plus de 15 ans, volontaires pour accepter les conditions de prescription et de dispensation, ainsi que se soumettre à des analyses urinaires afin de confirmer la consommation d'opiacés et la non consommation préalable de méthadone (dans le but d'éviter les doublons de prescription). Les dosages urinaires pourront être réitérés, à l'évaluation du prescripteur.

Le prescripteur initial doit exercer dans une structure spécialisée (CSAPA, établissement de santé) et la prescription est effectuée pour une durée maximale de quatorze jours pour la forme sirop et vingt-huit jours pour la forme gélule, avec une délivrance fractionnée de sept jours (sauf mention expresse du prescripteur). Il y a une possibilité de dispensation quotidienne (notamment en début de traitement).

Lorsque le délai de carence est dépassé (trois jours), le pharmacien décomptera la quantité restante à délivrer et ne pourra délivrer plus.

Les renouvellements peuvent se faire en médecine de ville après rédaction par le primo-prescripteur d'une ordonnance d'habilitation à l'attention du médecin prenant le relais, précisant les posologies et modalités de prises. Cela se produit lorsque le patient est stabilisé.

Lors de l'instauration d'un TSO, le prescripteur veille à créer une alliance thérapeutique en trio (patient, médecin, pharmacien). Il devra prévenir le pharmacien choisi par le patient, ainsi que préciser le nom de la pharmacie dispensatrice sur l'ordonnance.

b) Buprénorphine

En France, la buprénorphine a été utilisée à l'état expérimental dès 1992, a eu son AMM en juillet 1995 et a été commercialisée en 1996.(10)

i) Développement

En 1994, dans un contexte où la France est réticente à la commercialisation des traitements de substitution, la méthadone est dispensée dans trois centres qui prennent en charge moins de 50 patients par an. Une étude effectuée sur 12 patients avec de la buprénorphine souligne les améliorations sur les aspects psychologiques et physiques, de l'observance, les liens familiaux et la

prise de poids. Les auteurs ont aussi constaté une diminution nette de la consommation d'héroïne. Ainsi, les bénéfices constatés aux Etats-Unis concernant la buprénorphine semblent intéressants et l'étude atteste que ce médicament pourrait être utilisé en France, malgré un contexte social très différent.(20)

ii) Pharmacologie (RCP)

La biodisponibilité de la buprénorphine est de 30 à 60% par voie sublinguale, et elle atteint un pic plasmatique au bout de 200 minutes.(21)

La voie sublinguale évite le premier passage hépatique, mais est à l'origine de variations inter et intra-individuelles.

C'est un agoniste partiel des récepteurs μ (principalement situés au niveau du tronc cérébral), et cette fixation est responsable des effets recherchés.

C'est un antagoniste des récepteurs κ .

La première prise devra s'effectuer dès les premiers signes du syndrome de sevrage aux produits opioïdes qui justifient la prescription. Celui-ci apparaît au moins six heures après la consommation d'héroïne et au moins 24 à 48 heures après la prise de méthadone ou d'un autre opiacé à demi-vie longue.

Son effet agoniste partiel permet d'éviter les overdoses et de créer un effet plafond quant à son efficacité.

La buprénorphine a une longue durée d'action (ce qui limite la fréquence des prises).

La dose initiale est souvent entre 4 et 8 mg/j, avec une augmentation de 1 à 2 mg tous les deux à trois jours si nécessaire. Elle est déconseillée au-delà de 16 mg/j mais a une AMM jusqu'à 24 mg/j depuis 2018 (16 mg/j auparavant). Il est conseillé, lors des premières prises, de contrôler quotidiennement l'administration afin de s'assurer que la voie utilisée est bien sublinguale (et non orale). En effet, le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution complète (environ cinq à dix minutes). Si le patient l'avale, ou prend des aliments ou des boissons alors que le comprimé est placé sous la langue, son absorption sera diminuée. Notons que si la posologie contient plus d'un comprimé, ceux-ci peuvent être placés simultanément sous la langue ou successivement, lorsque le précédent est totalement dissout.

Depuis Novembre 2017, l'Orobupré® a obtenu son AMM en France. C'est une spécialité composée de buprénorphine en lyophilisat oral (à faire fondre SUR la langue), ce qui limite les variabilités d'efficacité quant à la mauvaise utilisation de la voie sublinguale.

Dès 1978, une étude avait montré que la buprénorphine était moins toxique que la méthadone et la morphine, qu'elle était moins addictogène que la codéine et que l'arrêt du

traitement était plus aisé.(22) En effet, elle entraîne moins d'euphorie que les agonistes complets, mais elle est peut aussi être à l'origine d'une dépendance physique.

La buprénorphine est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire sévère et en cas d'insuffisance hépatique sévère. En effet, elle subit une forte métabolisation hépatique et l'insuffisance hépatique conduit à un surdosage potentiel. C'est également le cas chez les patients insuffisants rénaux, chez qui l'élimination est plus lente.

Une surveillance particulière est nécessaire lorsqu'elle est associée aux antifongiques azolés ou aux inhibiteurs de protéases (effet inhibiteur enzymatique) qui peuvent diminuer la métabolisation de la buprénorphine et augmenter sa toxicité. L'inverse est aussi à surveiller pour les inducteurs enzymatiques des cytochromes CYP3A4 (carbamazépine, rifampicine...). Ces cytochromes métabolisent la buprénorphine.

Son association est contre-indiquée avec tous les opioïdes (agonistes ou antagonistes), et l'alcool (augmentation de la sédation). Les benzodiazépines peuvent être utilisées avec la buprénorphine, avec précaution. Il en est de même pour les autres déprimeurs du système nerveux central (antidépresseurs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques...).

Le rapport bénéfices-risques de la buprénorphine pendant la grossesse est favorable, mais il faut être vigilant au risque retardé d'un syndrome de sevrage néonatal (comme pour la méthadone). Celui-ci se manifeste par des cris aigus, une mauvaise succion, des tremblements, une irritabilité, une hypertonie voire des convulsions. Le syndrome de sevrage n'est pas évité par l'allaitement car la substance passe très peu dans le lait maternel.

iii) Effets indésirables (RCP)

La buprénorphine ralentit le transit intestinal, provoque une bradycardie et une bradypnée. L'effet déprimeur respiratoire est potentialisé par la co-administration de benzodiazépines et autres déprimeurs (sédatifs, hypnotiques...). De par sa fixation aux récepteurs μ , elle provoque une sédation voire une somnolence. Elle est parfois à l'origine d'une agitation psychomotrice, de vertiges, de nausées, de céphalées et d'euphorie.

On peut aussi observer une hypotension orthostatique et une augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien, qui peut être à l'origine de crises épileptiques.

Une augmentation de la fréquence des infections a été observée sous buprénorphine, ainsi que des insomnies, de fréquentes céphalées, migraines et paresthésies, des vertiges, des troubles gastro-intestinaux (constipation, nausées)...

Lors d'un mésusage par voie intraveineuse, la buprénorphine peut entraîner une hépatite aiguë, des lymphoedèmes et des nécroses cutanées.

iv) Cadre législatif

La buprénorphine appartient à la liste I des substances vénéneuses, mais est soumise à la réglementation des stupéfiants en ce qui concerne sa prescription, sa délivrance, et son stockage. Elle peut être instaurée et renouvelée par tout médecin.

Elle peut être prescrite pour une durée maximale de vingt-huit jours, avec une délivrance hebdomadaire (sauf mention expresse du prescripteur). Il n'y a pas de délai de carence quant à la présentation de l'ordonnance.

Elle est plus facilement mésusée par voie nasale ou intraveineuse que la méthadone. Depuis 2007, sa consommation par voie intraveineuse est stable et concerne 7% des patients pour lesquels elle a été prescrite, et 16% des usagers hors protocole médical.(19)

c) Buprénorphine-Naloxone

Commercialisée sous le nom de Suboxone® en France en janvier 2012, l'association buprénorphine-naloxone présente l'avantage de dissuader la consommation par voie intraveineuse. La naloxone, un antagoniste aux opiacés, se fixe sur les récepteurs μ et empêche l'action agoniste de la buprénorphine. Elle précipite ainsi le syndrome de sevrage. Lorsqu'elle est prise par voie orale ou sublinguale, la naloxone est presque entièrement métabolisée (via un important effet de premier passage) et seule la buprénorphine de l'association aura un effet pharmacologique.

Contenant de la buprénorphine, l'association fait partie des médicaments de la liste I, soumis aux règles de prescription des stupéfiants. Sa durée maximale de prescription est de vingt-huit jours, avec une délivrance fractionnée de sept jours (sauf mention expresse du prescripteur). Le nom de la pharmacie dispensatrice doit figurer sur l'ordonnance. Il n'y a pas de délai de carence pour la présentation de l'ordonnance. La prescription peut être instaurée par tout médecin.

Le risque potentiel de cette association sur la reproduction et sur l'allaitement est inconnu chez l'Homme.

Cette spécialité existe depuis 2003 aux Etats-Unis (commercialisée simultanément avec la buprénorphine seule), et depuis 2006 en Australie.(19)

En Nouvelle-Zélande, l'association buprénorphine-naloxone est commercialisée depuis 1991. Une étude publiée en 1993 constate que cette association est moins attractive par voie intraveineuse que la buprénorphine seule, mais qu'elle reste mésusée.(23)

6) ETAT DES LIEUX A L'INTERNATIONAL(16)

Une étude américaine de 1989 a été réalisée concernant les motivations et les peurs des usagers de drogues quant aux traitements de substitution. Avoir un besoin quotidien de drogues, se considérer malade, avoir un sentiment de déprime et d'avoir tout perdu, étaient les arguments des patients qui les orientaient vers le soin. Ils avaient aussi les motivations d'augmenter leur estime d'eux-mêmes, d'améliorer les relations sociales et d'éviter les contaminations au VIH.(24)

Aux Etats-Unis, c'est devant la nette recrudescence d'actes criminels opérés par des héroïnomanes que les pouvoirs publics ont opté pour une prise en charge médicale de ces personnes, en particulier par la méthadone dans les années 1960, plutôt que de les emprisonner, ce qui était la coutume. Ils ont ainsi mis à disposition des usagers des programmes ayant pour objectif de retrouver le plein emploi parmi les usagers et faire cesser la criminalité et l'usage de substances illicites.(25)

Cet article de Dupont a d'ailleurs été vivement critiqué par Mathis dès sa publication, qui estimait que la méthadone n'était « pas un traitement contre l'addiction aux drogues, mais un traitement [...] des conséquences sociales de l'addiction aux narcotiques ». Il a aussi fait le rapprochement avec la morphine utilisée pour traiter la dépendance à l'opium dans les années 1800, puis l'héroïne indiquée pour la dépendance à la morphine au début des années 1990, et cite « maintenant, pour la troisième fois dans l'histoire, nous avons un narcotique indiqué pour traiter les effets d'un autre ».

En Europe, la méthadone a été autorisée comme TSO dès 1968 aux Pays-Bas et au Royaume-Uni, mais le premier pays d'Europe à l'avoir commercialisée est la Suède, en 1967. La méthadone a toujours été le premier TSO commercialisé dans chaque pays européen. La buprénorphine a parfois suivi, et la France a été la première à étendre son AMM à la substitution.

En Belgique, une conférence de consensus en 1994 a permis l'introduction des TSO (méthadone en première intention, puis buprénorphine). En 2000, les principaux objectifs étaient d'augmenter l'insertion professionnelle, de réduire la criminalité et de diminuer la propagation du VIH et des hépatites virales.

Au Danemark, la méthadone était déjà utilisée dans le cadre du sevrage aux opiacés à la fin des années 1960 par les médecins généralistes. Dès 1986, les pharmacies danoises dispensaient des seringues et des aiguilles. En 1998, la buprénorphine et le LAAM ont été commercialisés.

Les attentes des TSO en Allemagne étaient de stabiliser la situation socio-médicale des usagers de drogues, de les intégrer et les conserver dans le parcours de soins, et de les motiver à poursuivre un traitement. Dans les années 1970 et 1980, certains médecins généralistes prescrivaient, des opioïdes de substitution comme la codéine ou la dihydrocodéine, qui n'étaient pas sujettes à des restrictions légales. Au milieu des années 1980, devant la recrudescence du VIH/SIDA et de la mortalité, des crimes liés à la recherche et à la consommation de stupéfiants, et devant le manque d'attractivité des cures menant à l'abstinence, le gouvernement a autorisé la commercialisation de la méthadone.

Les études allemandes ont permis de constater que le traitement par méthadone favorisait l'observance, diminuait la séroconversion au VIH, diminuait la mortalité (d'un facteur trois à cinq comparé aux héroïnomanes non traités) et diminuait la consommation de produits illicites.

En Allemagne, la codéine et la dihydrocodéine sont utilisées pour les patients intolérants à la méthadone.

La buprénorphine, commercialisée depuis 2000, est d'un usage plus sporadique.

La politique néerlandaise estime depuis de nombreuses années que la réduction des risques, la prévention et le traitement des usagers de drogues est un meilleur moyen de contenir l'usage de drogues et les problèmes associés que la répression. La prise en charge des consommateurs repose sur quatre objectifs : la prévention et le traitement, la réduction des risques, la diminution de la disponibilité des drogues, et le maintien de l'ordre public. La prise en charge médicamenteuse des addictions par la méthadone a débuté en 1968 dans la capitale néerlandaise, dans un objectif d'abstinence d'héroïne. En 1976, de nombreux médecins généralistes ont poursuivi leurs prescriptions de méthadone aux usagers malgré un avis contraire du Conseil de Santé. En 1977, le Ministère de la Santé a ouvert de nouveaux programmes de méthadone, en remplaçant l'objectif d'abstinence par celui de « maintenance ».

En 1978, les politiques considéraient la méthadone comme étant plus un moyen de diminuer la criminalité que de traiter les personnes dépendantes aux opiacés. Après 1984, son objectif principal était tourné vers les usagers, afin de diminuer les effets délétères liés à l'usage des opiacés.(26)

En 1982, quatre centres régionaux ont été ouverts pour la prise en charge médicale (par la méthadone) des patients dépendants. Deux bus ont aussi été mis à disposition des consommateurs, restreints à la prescription de méthadone.

En Grèce, la substitution par la méthadone a été autorisée en juillet 1993, dans une loi régulant la consommation des substances psychoactives. Les objectifs fixés étaient la réduction des risques, une prise en charge médico-psycho-sociale intensive et une abstinence de tout opiacé. Dès leur instauration, les traitements n'étaient prescrits et dispensés que dans des unités de substitution (deux créées en 1993, deux supplémentaires en 1997...).

En Espagne, le développement des traitements de substitution ainsi que des programmes d'échanges de seringues et de réduction des risques ont été mis en place après 1990, en réponse à l'épidémie de VIH. La méthadone est commercialisée depuis 1983. Sa prescription et la dispensation se font dans des centres spécialisés.

Les pharmacies sont peu impliquées dans la délivrance de la méthadone, mais ont une importante mission de réduction des risques en mettant à disposition des seringues propres.

En Irlande, la méthadone a été commercialisée dès 1992, mais était déjà utilisée sporadiquement dans les années 1980.

En Italie, la méthadone a été autorisée dès 1975 dans un ensemble de lois qui avaient pour but de dépénaliser les personnes dépendantes pour les amener plus facilement vers les protocoles de soin. Elle était prescrite dans des centres spécialisés jusqu'en 1993. La prescription s'est étendue aux médecins généralistes par la suite.

Depuis 1999, les pharmacies peuvent vendre de la naloxone sans ordonnance dans l'objectif de santé publique de diminuer le nombre d'overdoses.

La buprénorphine est disponible en Italie depuis 1999.

Au Luxembourg, un programme de soins introduisant la méthadone et favorisant les échanges de seringues propres a été initié en 1989. Ce premier programme offrait 15 places, et s'est étendu à 25 places en 1992. Depuis, la méthadone peut être prescrite par des médecins généralistes et des psychiatres ayant signé une convention avec le Ministère de la Santé. La dihydrocodéine était aussi prescrite en quantité avant l'expansion du programme de méthadone. Depuis, elle est d'un usage plus sporadique.

La buprénorphine est aussi utilisée.

L'Autriche, lors de l'instauration des prises en charge des usagers de drogues, avait fixé pour objectifs la prévention, l'observance, la réduction des risques, la réintégration sociale, l'abstinence, et la répression. Les premières utilisations de méthadone en Australie se sont faites en 1985, limitées aux services hospitaliers de psychiatrie. La morphine et la buprénorphine (depuis 1999) sont aussi utilisées comme traitements de substitution. La répression est un mode de prévention très utilisé dans ce pays.

Au début de la substitution, en 1987, aucune règle ne régissait les traitements utilisés. Tous les opiacés indiqués dans le traitement de la douleur sévère pouvaient être prescrits. Onze ans plus tard, en 1998, la méthadone peut être prescrite par tout médecin généraliste et celle de morphine est réservée aux centres spécialisés. Les personnes traitées de longue date par méthadone se voient prescrire une ordonnance pour trente jours, qui est vue par un membre des autorités de santé qui contrôle l'authenticité et vérifie que le patient habite dans le même district. Ceci évite les doubles prescriptions.

Le pharmacien joue un rôle important en Autriche dans la dispensation des traitements de substitution. Celle-ci se fait quotidiennement sous son regard. Ainsi, il peut observer les changements comportementaux du patient et son observance.

Au Portugal, les programmes de substitution ont débuté en 1977, sous la responsabilité du Ministère de la Justice. Le LAAM a été utilisé dès 1994 dans un centre spécialisé, ce fut le premier en Europe. Cette substance n'étant prise que trois fois par semaine, elle procure un avantage par rapport aux autres traitements de substitution. Depuis 1993, les pharmacies portugaises proposent l'équivalent des Steribox. Les deux seuls TSO ayant une AMM au Portugal sont la méthadone et le LAAM. Les principaux objectifs sont l'observance, l'abstinence de toute substance illégale, l'intégration sociale et professionnelle, la diminution des comportements délictuels et l'amélioration globale de la santé.

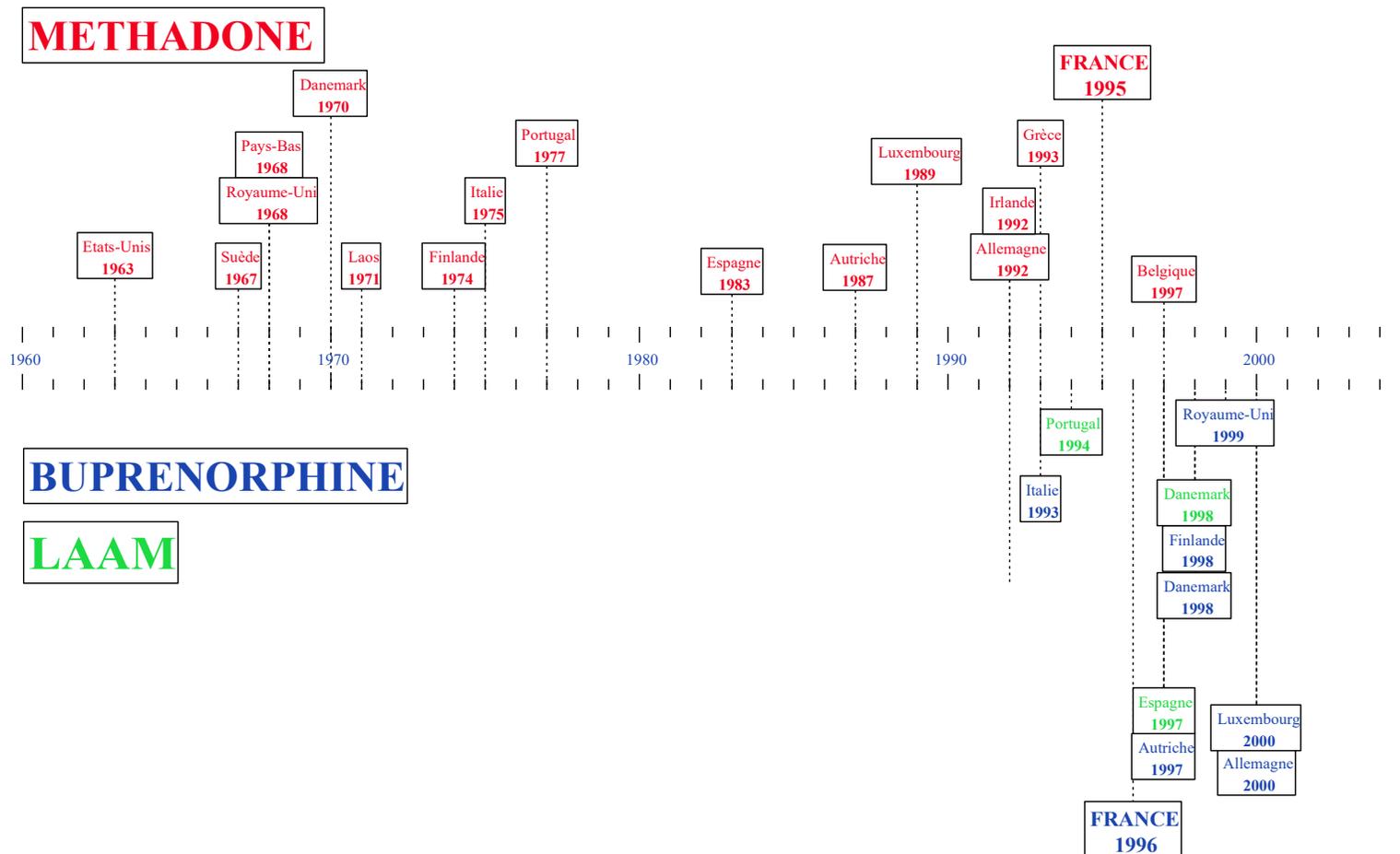
En Finlande, la méthadone a été commercialisée dès 1976, utilisée par un très faible nombre de patients jusqu'en 1996. Fin 1999, on comptait 70 patients sous méthadone et 20 sous buprénorphine.

La Suède a été le premier pays d'Europe à proposer la méthadone, en 1967, peu après la publication de l'étude de Dole et Nyswander. La buprénorphine y fait l'objet d'un usage plus

sporadique. Les études suédoises sur leurs programmes ont montré une amélioration quant au logement, à l'emploi, aux relations sociales et familiales, à la santé, et à la consommation d'alcool et de substances psychoactives.

Au Royaume-Uni, la méthadone, commercialisée depuis 1968, peut être prescrite par tout médecin généraliste. Elle est administrée par voie orale ou injectable.

Au Laos, la méthadone a été instaurée fin 1971 et dispensée dans des centres spécialisés, pour traiter les opiomanes, l'héroïne n'arrivant en grande quantité dans ce pays qu'entre 1973 et 1975. Même si quelques laboratoires clandestins produisant de l'héroïne ont été découverts dans les années 1960, elle était principalement destinée aux pays voisins.(27)



Autorisations de mise sur le marché des TSO dans le monde

II. OBJECTIFS DES TRAITEMENTS LORS DE LA MISE SUR LE MARCHE ET ANALYSE DES BENEFICES RAPPORTES DANS LA LITTÉRATURE

1) OBJECTIFS INDIVIDUELS

Les Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes (CSST) en France voyaient en les TSO des objectifs d'engagement des patients dans le processus de soin, de favoriser l'insertion sociale et d'éviter l'apparition de problèmes sanitaires liés à la consommation d'opiacés.(28) Ces objectifs sont détaillés ci-après, se basant sur des études et constats étrangers, notamment.

a) Empêcher le syndrome de sevrage et le craving

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ . Chez les patients non dépendants, elle entraîne une sédation voire une somnolence, des vertiges et nausées, une asthénie. Chez les patients dépendants aux opiacés, elle diminue la dysphorie, le stress et la fatigue, mais n'induit pas les effets de vertiges et nausées observés chez les patients naïfs. Cette étude souligne la nécessité, pour les traitements de substitution, de supprimer le craving pour améliorer l'observance des usagers.(29)

Plusieurs études mettent en évidence l'efficacité de la méthadone sur le craving, la première étant celle de Dole et Nyswander publiée en 1965.(18) L'étude de Lal et Singh, effectuée en Inde en 1974 sur un suivi de dix-huit mois, met en évidence la diminution des symptômes physiques du sevrage aux opiacés. Notons que le profil de patients est particulier, puisqu'il s'agissait des agriculteurs qui consomment de l'opium pour gagner en endurance et lutter contre la fatigue et les douleurs liées à la dureté du travail. L'étude comparait deux groupes sous méthadone, le premier auquel on appliquait une diminution progressive des doses, et le deuxième un arrêt brutal de méthadone au dixième jour de traitement. Une dépendance physique à la méthadone n'est pas mise en évidence après dix jours de traitement.(30) Dès 1974, une étude sur six patients évalue la baisse de « motivation » des héroïnomanes à rechercher des opiacés lorsqu'ils sont maintenus à une posologie suffisante de méthadone.(31)

b) Diminution de la consommation des substances psychoactives

i) Opiacés

A partir de 1970, de nombreuses études mettent en évidence la diminution de la consommation d'opiacés par les consommateurs dépendants recevant des traitements de substitution.

Quel que soit le pays dans lequel le TSO a été instauré, les résultats en matière d'abstinence totale ne sont pas obtenus. Cet objectif a été modifié avec le temps, évoluant vers une abstinence partielle. Celle-ci a été atteinte, en attestent ces nombreuses études. Les résultats sont variables selon les échantillons, les pays et les moyens de mesure. Ils témoignent d'une consommation persistante (au moins occasionnelle) sous traitement de 2,5% à 65% des patients.

Une revue de littérature publiée en 1998 insiste sur l'objectif de diminution des consommations **après** l'arrêt du traitement de substitution, et non sous TSO. Deux ans après la fin du traitement, 10 à 35% des patients (selon les études) sont sevrés en opiacés. Elle rappelle qu'aux débuts des commercialisations des TSO, l'objectif médical prôné en matière de consommation d'opiacés était une abstinence totale.(16,32)

Une étude sur 32 patients à partir de prélèvements urinaires met en évidence une diminution de la consommation d'héroïne de 70% chez des sujets recevant de la méthadone. Les 30% qui consomment le font occasionnellement.(33)

Une autre étude sur presque 200 patients sous méthadone fait état d'une poursuite régulière de consommation de substances psychoactives chez 7 à 8% des patients, occasionnelle chez 40% d'entre eux, et totalement interrompue chez 50% d'entre eux, quelle que soit leur posologie de méthadone.(34)

Tims et Ludford constatent qu'après trois mois de traitement, 14% des patients traités n'ont pas ou peu consommé de drogues, et 90% ont diminué leur consommation (dont 80% avec une diminution drastique). Ces résultats semblent les mêmes après un an de traitement. En moyenne, il y a eu une diminution de plus de 60% de la consommation d'héroïne et d'autres substances psychoactives.(35)

Une analyse sur 50 000 patients à New York retrouve une consommation de morphiniques chez les patients traités par Méthadone chez seulement 2,5% d'entre eux. Bien que ces prélèvements urinaires soient ponctuels, les auteurs soulignent la faible consommation d'opiacés sous Méthadone.(36) Ces résultats sont confirmés par une autre étude américaine de 1993.(37)

Cette tendance est confirmée par d'autres études réalisées dès 1970 en Israël, au Canada, en France, en Australie et au Royaume-Uni, attestant d'une diminution des consommations d'opiacés de 50 à 85%.(11,38-41)

Une étude évaluant le taux de séroconversion au VIH sous méthadone indique que 33% des patients sous traitement se sont injectés de l'héroïne dans les six derniers mois, alors que ce pourcentage s'élève à 70 chez les non traités.(42)

Un bilan sur des patients suivis sous méthadone aux Etats-Unis a été réalisé 22 ans après le début de leur prise en charge. 20% d'entre eux n'ont plus consommé d'héroïne le temps de leur traitement. 30% continuent d'en consommer actuellement alors qu'ils sont toujours sous méthadone (ce chiffre s'élève à 55% pour ceux qui ont arrêté leur TSO). 12% consomment d'autres opiacés (dont certains prescrits).

Au total, 41% des patients inclus de l'étude (ayant arrêté ou poursuivant leur traitement) continuent de consommer des opiacés 22 ans après le début de leur prise en charge.(43)

Une méta-analyse réalisée à partir de prélèvements urinaires et d'entretiens avec des patients dans cinq pays de quatre continents confirment une diminution de la consommation d'héroïne sous méthadone.(44) Une autre méta-analyse portant sur onze études estime la diminution des usages de drogues de 67% pour les patients traités par méthadone.(45)

Dans une étude australienne de 1992 sur un échantillon de 95 patients sous Méthadone (65 mg/jour en moyenne) depuis plus d'un an, les deux tiers des patients avaient consommé de l'héroïne dans le mois précédant l'interview (dont 30% moins d'une fois par semaine, 19% plusieurs fois par semaine, et 18% tous les jours). 11% de cet échantillon avait aussi consommé des opiacés autres que l'héroïne dans ce même mois.(46)

Une publication française de 2013 a présenté un état des lieux sur les résultats obtenus chez des patients sous méthadone depuis plus de cinq ans. Leur consommation d'héroïne par voie intraveineuse a chuté de 84 (avant la prise du TSO) à 4% lors de la réalisation du questionnaire. L'usage par voie nasale a diminué de 80% des consommateurs à 2% sous traitement.(47)

Concernant la buprénorphine, une publication française de 2004, dont les résultats ont été repris en 2007 dans un autre article, souligne aussi la diminution de la consommation d'héroïne d'environ 50% chez des sujets bénéficiant d'une délivrance hebdomadaire.(10,48)

ii) Autres substances psychoactives

La diminution des consommations d'opiacés est un objectif évident, compte tenu des propriétés pharmacologiques des TSO, mais la prise en charge globale des patients recevant des traitements de substitution a pour objectif un changement de toutes les consommations du sujet. Cet objectif est plus contemporain en France.

Une étude de 1987 rapporte que 64% de patients sous méthadone ne consomment pas ou plus de cocaïne (comparé à 36% pour les sujets sans TSO). Ceci peut s'expliquer par la réduction d'utilisation de « speedball », une association héroïne-cocaïne afin d'atténuer les effets de la descente de l'héroïne.(49)

Une autre étude de 1994, comparant les comportements à risques infectieux de patients traités et non traités, met en évidence une diminution des consommations de cocaïne (par voie injectable notamment) chez les patients sous méthadone par rapport aux patients non traités (40% de baisse des injections de speedball, 60 à 70% pour la cocaïne seule).(50)
D'autres études rapportent un nombre d'injections de cocaïne trois fois plus élevé chez les non traités que chez les patients sous méthadone, et 1,5 fois plus d'injections de speedballs.(42)

Le suivi sur 22 ans d'une cohorte de patients américains souligne une persistance de la consommation de cocaïne chez 7% des patients pris en charge (versus 19% pour les patients qui ne sont plus sous méthadone).(43)

Une autre étude, réalisée sur plus de 500 patients sous méthadone depuis plus d'un an, confirme les résultats sur la diminution de la consommation d'autres substances psychoactives. En effet, la consommation de cocaïne chez ces patients a diminué de 40% (passant de 36% avant la mise sous traitement à 22% un an après).(51)

La diminution des consommations de cocaïne et de benzodiazépines a été confirmée en France et dans d'autres pays (Israël, Canada, Royaume-Uni, Australie).(11,48,52)

En France, on a constaté en 2013 la poursuite des consommations de substances psychoactives (22% consomment du cannabis, 90% du tabac).(47)

Ces études mettent en évidence le caractère addictolytique des TSO.

iii) Alcool

De nombreuses études ont été effectuées concernant la poursuite des consommations d'alcool, une des causes de mortalité non négligeable chez les usagers de drogues.

Beaucoup de ces études mettent en évidence une persistance de cette consommation pour les patients traités par méthadone, en particulier chez les gros consommateurs (plus de cinq verres par jour). Cette consommation persiste chez environ 25% des patients.(39,47,51,53)

Une étude a même mis en évidence une augmentation de la consommation d'alcool chez 25% des patients. Cependant, 34% ont réduit leur consommation, et 41% ont poursuivi une

consommation basse après leur traitement par méthadone. Un an après un traitement de plus de treize semaines, la consommation d'alcool a été multipliée par 3,5.(35)

Une autre publication démontre que 46% des patients ont une consommation problématique d'alcool, 37% ont été ivres la semaine précédant l'enquête et 9% le sont quotidiennement.(43)

Dans une autre étude, les résultats sont plus mitigés : 37% des patients ont une consommation problématique d'alcool (plus de cinq verres par jour). Et parmi eux, 75% avaient déjà ce niveau de consommation avant le traitement par méthadone, mais la survenue de la consommation excessive est associée avec la prise du traitement chez 25% d'entre eux.

On observe une augmentation des consommations quotidiennes d'alcool (de 23 à 34% des usagers) et des consommations occasionnelles (de 4 à 14%) après la mise sous traitement. Les abstinents étaient 73% avant l'instauration de la méthadone, ils ne sont plus que 52% après leur traitement. (54)

c) Diminution de la morbi-mortalité

i) Overdoses

En France et dans le monde, les overdoses d'opiacés sont un problème de santé publique. Une des attentes de la commercialisation des TSO était une diminution de cette mortalité.

Une étude montre une diminution des surdoses mortelles de 80% en quatre ans en France (de 505 en 1994 à 92 en 1999).(11)

La conférence de consensus, publiée en 2004, mentionne une diminution des overdoses de 80% entre 1994 et 2002.(55)

Cet effet en France serait lié en partie à l'accès facilité à la substitution par la buprénorphine dans un cadre libéral. Cela permet aux patients de rentrer rapidement dans le système de soins.(6)

Cette tendance est confirmée par d'autres publications.(32)

En Norvège, la mortalité par overdoses pendant le traitement par méthadone ou buprénorphine diminue de deux tiers par rapport aux overdoses précédant le traitement, et de plus de la moitié par rapport à celles qui surviennent après l'arrêt du traitement.

Le taux de mortalité par overdose est de 1,9% par an avant tout traitement alors qu'il est de 0,4% par an pendant la prise de méthadone. La persistance des overdoses sous traitement peut être liée à plusieurs facteurs, selon les auteurs. Une mauvaise classification de la cause du décès (aucune autopsie réalisée, suggestion d'overdose liée aux antécédents connus de consommation) ou une polyconsommation de substances (dont des médicaments).(56)

Le traitement par méthadone permet donc de diminuer la mortalité par overdoses.

ii) Comorbidités

- **VIH/SIDA**

Les TSO ayant été commercialisés en France en pleine apogée de l'épidémie de SIDA, la diminution des contaminations était un des objectifs majeurs. De nombreuses publications ont évalué la diminution du risque infectieux : diminution des injections, diminution des comportements à risques et diminution des pratiques sexuelles à risques.

En effet, en 1994, on constate que 24% des personnes séropositives aux Etats-Unis ont été contaminées par une consommation intraveineuse.(50)

Une étude publiée en 1998 sur des patients sous méthadone en Floride souligne une diminution de l'exposition au VIH par une diminution des comportements à risques.(38) Parmi ces comportements à risques, on retrouve des consommations par voie injectable en groupe, avec partage de seringues ou du petit matériel d'injection.

Cet article met en évidence un changement des conditions environnementales des injections : une baisse des consommations par voie intraveineuse (en particulier dans des lieux souillés), une diminution de 85% des consommations avec des inconnus ou des connaissances, une diminution de presque un tiers des consommations en famille ou entre amis, et une multiplication par quatre des injections solitaires.(38)

Des études australiennes, allemandes et américaines rapportent que les patients qui partagent (empruntent ou prêtent) leur matériel sont entre deux et quatre fois moins nombreux lorsqu'ils sont traités. Ceux qui partagent le font le plus souvent avec leur partenaire sexuel.(37,42,46,48,57,58) Lorsque les patients partagent leur seringue, ils la désinfectent plus fréquemment lorsqu'ils sont sous méthadone.(57)

Il semble qu'il n'y ait pas de corrélation entre la connaissance des modes de transmission du VIH et la diminution des comportements à risques. Une étude australienne souligne que l'éducation et l'approvisionnement en matériel de Réduction des Risques et des Dommages n'est pas suffisant pour limiter les pratiques à risques vis-à-vis du VIH.(46)

Une publication australienne de 1995 rapporte que la méthadone diminue d'un tiers les prises de risque par rapport au VIH (diminution de la fréquence des injections, du partage de seringues de 50%), tout en soulignant la persistance des consommations intraveineuses et la nécessité de proposer des seringues aux usagers, même sous traitement.(59)

Une méta-analyse basée sur huit études effectuées sur les risques d'exposition au VIH rapporte une diminution des comportements à risques chez les patients sous méthadone de 61% en moyenne.(45)

L'incidence des contaminations au VIH est trois fois inférieure lors du traitement par méthadone. Elle diminue avec le temps sous traitement (5% par an dans les six premiers mois, moins de 2% par an au 18^e mois). Au total, au bout de 18 mois, il est rapporté 5,5 fois plus de séroconversions chez les patients non traités.(42)

Des publications des années 1990 et 2000 mentionnent des taux de séroconversion sous méthadone trois à six fois plus faibles que chez les patients non traités. Le risque de séroconversion est multiplié par 1,5 tous les trois mois en l'absence de traitement.(16,60,61)

Néanmoins, certaines études utilisant des entretiens avec des patients mettent en évidence que le port d'un préservatif et le nombre de partenaires sexuels ne sont pas ou très peu influencés par la prise de méthadone, en particulier pour les usagères féminines.(50,57,58,62)

Une autre étude américaine estime une division par quatre du nombre de partenaires sexuels chez les patients sous méthadone (par rapport aux patients non traités). Les auteurs expliquent cette différence par un âge plus élevé chez les personnes traitées (qui ont plus de probabilités d'être dans une relation stable), une plus grande maîtrise de soi sous méthadone, et une connaissance des facteurs de risques vis à vis du VIH supérieure (apportée par les soignants, ou partagée par d'autres patients).(63)

Les patients témoignent d'un plus grand nombre de relations sexuelles « tarifées » afin d'obtenir des opiacés ou de l'argent s'ils ne sont pas traités. De plus, les patientes sous méthadone ont une représentation plus péjorative des relations tarifées.(42,50,63)

En France, il a été observé une diminution de moitié de la prévalence du VIH chez les usagers de drogues par voie intraveineuse entre 1996 et 2003, depuis l'instauration des TSO.(13)

On peut affirmer que la méthadone diminue l'utilisation de la voie intraveineuse. En revanche, les études sont contradictoires sur la modification des comportements en rapport avec l'injection ou les relations sexuelles.(59,60)

- **VHC (Virus de l'Hépatite C)**

En France, on constate en 2003 qu'il y a une persistance de la prévalence du VHC de 60 à 70%. Les contaminations se font très tôt dans le parcours de l'utilisateur de drogues, souvent lors des premières injections.

Michel, en 2009, propose d'associer les programmes d'échange de seringues et la substitution afin de réduire les contaminations par ce virus.(13)

La méthadone et la buprénorphine ont permis une diminution des contaminations par le virus de l'hépatite C en France(11) et une amélioration de l'observance des traitements antirétroviraux et contre l'hépatite C.(13,47,55)

Cependant, un grand nombre de séropositifs au VHC ne sont pas pris en charge.(13)

- **Mortalité**

Dans les années 1990, la mortalité des personnes dépendantes aux opiacés se situe entre 1 et 4% par an selon les publications.(56)

Une publication norvégienne rapporte que lors de la mise sous TSO, on observe une nette diminution des décès uniquement par overdoses : le taux de mortalité était de 2,4% par an avant le traitement, et est de 1,4% par an pendant le traitement.(56)

En 2000 en Allemagne, on observe la même tendance, par une diminution d'un facteur trois à cinq de la mortalité pour les patients sous méthadone.(16)

Une étude suédoise, effectuée entre 1986 et 1988, met en évidence une nette diminution des décès sous méthadone. Les décès survenus sont liés à des pathologies (SIDA, varices œsophagiennes, hépatites).

Ceux survenus chez les patients non traités sont majoritairement (plus de 80%) liés à des morts violentes (suicides, overdoses).(64)

D'autres études contradictoires ne constatent pas de variations de mortalité sous traitement.
(44)

- **Santé mentale**

Après au moins trois mois de traitement par méthadone, la santé mentale des patients semble s'améliorer.

46% des patients se sentaient déprimés avant leur traitement. 60% d'entre eux se considèrent toujours en dépression (qui se reflète par une inactivité, des idées noires voire des tentatives de suicide).

Après un an de traitement, on observe 2,5 fois moins de pensées morbides et de tentatives de suicide.(35)

On retrouve souvent une augmentation des états anxieux et des troubles dépressifs sous TSO chez les personnes séropositives au VIH.(64)

- **Pathologies liées à l'injection**

L'injection intraveineuse de substances est à l'origine d'une détérioration du capital veineux (liée à la répétition des actes), voire de nécroses. Lorsque le produit est mal dissout, il peut provoquer des embolies, voire des thrombophlébites. Sans oublier les risques infectieux liés aux conditions d'hygiène dans lesquelles se font de nombreuses injections (mains sales, réutilisation du petit matériel voire des seringues, utilisation de citron pour acidifier l'héroïne et dans lequel apparaissent des moisissures...).

De l'instauration des TSO en France jusqu'en 2003, on a dénombré une diminution des injecteurs d'un facteur quatre à six.(55)

La diminution de cette pratique limite les risques infectieux.(32)

- **Autres comorbidités**

Les TSO ont permis de prolonger l'espérance de vie des usagers, du fait de la diminution des consommations de substances et des pratiques à risques.(55)

Il est rapporté une diminution des contaminations par le virus de l'hépatite B(11).

Pendant le traitement par méthadone, on observe moins d'hospitalisations chez les patients que pour ceux qui n'ont jamais été traités pour leur dépendance (en particulier pour les hospitalisations liées à l'abus d'alcool ou aux effets des substances psychoactives).(64)

On retrouve, dès 1984, des altérations immunologiques chez les patients non traités par des TSO (déficit en Anticorps et en Lymphocytes T, diminution des capacités phagocytaires et opsonisantes), qui sont à l'origine d'une haute incidence aux infections.

Lorsque le patient ne s'injecte plus, il y a une déplétion des besoins phagocytaires (due à la diminution des expositions aux antigènes). La méthadone évite donc la focalisation des défenses immunitaires sur les infections liées à l'injection. Elle permet indirectement d'augmenter la capacité candidicide.(65)

iii) Suivi médical

La prescription d'un TSO est associée à une prise en charge bio-psycho-sociale.

La réinsertion dans le système de soins permet aux usagers de se soigner pour d'autres pathologies. Cet objectif de soins était déjà présent en 1993, et est toujours d'actualité aujourd'hui.(66)

Les résultats en matière d'insertion dans le système de soins semblent atteints dans de nombreux pays.(6,44)

Cette prise en charge globale est liée à l'observance du traitement médicamenteux. (10,16,34,44)

Il existe néanmoins une consommation dans un cadre hors médical des TSO. Elle peut être favorisée par le cadre de prescription strict de la méthadone ou à des dosages inadaptés qui ne soulagent ni le craving ni le syndrome de sevrage des patients.(6)

Malgré les efforts des pouvoirs publics sur l'amélioration de la prise en charge, il reste une hétérogénéité dans l'accès aux soins, en particulier pour le public le plus précaire.(55)

iv) Particularités de la grossesse

Discutée au début, la prise de TSO chez la femme enceinte est aujourd'hui recommandée.

La prise de méthadone ou de buprénorphine diminue le nombre de nouveaux-nés prématurés par trois.(10,55)

Des études mettent en évidence une absence de conséquences néfastes chez les bébés : l'indice de vitalité et la croissance ne sont pas perturbés (y compris chez les enfants allaités).(10)

Les TSO ne préviennent pas totalement les syndromes de sevrage des nouveaux-nés.(55)

Les syndromes de sevrage des enfants nés de mère sous buprénorphine sont moins longs, moins sévères et moins fréquents que ceux observés avec la méthadone.(10,67)

2) Objectifs de santé publique

a) Diminution de la criminalité

i) Port, usage et trafic de stupéfiants

Dès 1963, les infractions à la réglementation des stupéfiants représentent un motif fréquent d'incarcération chez les usagers de drogues (Dole et Nyswander).

Une étude a mis en évidence une diminution de plus de 90% des interpellations chez les patients recevant des TSO.(68)

Une étude rapporte cinq fois moins d'arrestations chez les patients sous méthadone. Avant le traitement, le taux d'arrestations était de 90% (dont la moitié pour usage de substances illégales), pendant le traitement, ce taux a chuté à 20% (dont aucune arrestation pour usage de substance illégale).(33)

Une étude new-yorkaise de 1978, souligne dès les débuts de la méthadone une diminution des arrestations liées à la consommation de drogues par six, passant de 0,18 arrestations par usager par an avant le traitement à 0,03 quelques mois après le début du traitement. Les auteurs ont remarqué que les patients sous méthadone étaient en général plus âgés, ce qui pouvait expliquer la diminution de la criminalité.(69)

En France, on constate une diminution des interpellations pour consommation d'héroïne d'un facteur quatre(13), et une diminution des problèmes judiciaires liés aux narcotiques par trois entre 1995 et 2003.

Une méta-analyse évalue à 85% la diminution des crimes et délits liés à l'usage de drogues, et à 61% ceux liés à la possession de drogues.(45)

D'après une publication basée sur des questionnaires remplis par des patients en 1974, il ressort que la méthadone diminue la criminalité et les incarcérations selon 93% d'entre eux.(70)

En France, certaines études ont montré une diminution des arrestations pour détention et usage d'héroïne de 57%, ainsi qu'une diminution du trafic d'héroïne de 60%.(11)

Des publications soulignent la nécessité de la poursuite du traitement par méthadone.(53)

ii) Comportements délictueux

La diminution de la délinquance se reflète aussi par une diminution des agressions.

Une méta-analyse de 24 études atteste d'une diminution des comportements criminels généraux de 58% pour les patients sous méthadone.(45)

Un article publié en 1987 rapporte une corrélation entre l'usage de la cocaïne et les comportements délictueux. Les auteurs ont observé une diminution des délits et crimes de 68% (vols, prostitution, braquages...) dans la population sous traitement (58% des patients qui continuent de consommer de la cocaïne et 78% de ceux qui n'en consomment plus).(49)

Une étude effectuée à Washington met en évidence une diminution des crimes graves de 5% dès la première année de traitement (meurtres, viols, vols avec violences...).(25)

D'autres études mettent en évidence l'aspect bénéfique de la méthadone sur la réinsertion sociale par la baisse des comportements illégaux.(71)

Dans l'étude new-yorkaise réalisée sur 50 000 patients, Cushman a observé une diminution des arrestations de 88%, notamment pour les crimes commis pour la défense des biens et les mauvaises conduites (mais aussi pour la prostitution, et les violences).(36)

Lorsque le patient arrête le traitement par méthadone, il a plus de risques de reprendre ces comportements.(39)

iii) Autres arrestations

Selon une étude de 1973 concernant 450 individus, entre 11 et 20% des patients sous méthadone (selon leur dosage) ont été arrêtés au cours des six mois de traitement, ce taux étant à

40% pour les patients en sevrage. Aucun de ces patients traités n'a été incarcéré, alors qu'ils sont 4% pour les non traités.(34)

Cette tendance à la diminution de la criminalité a été retrouvée dans d'autres études internationales plus récentes.(6,32,37,44,53,64,71)

Lors du suivi sur 22 ans d'une cohorte de patients sous méthadone, on a observé une baisse de la criminalité, qui a conduit à une amélioration de l'intégration sociale. Les patients jugés « socialement réhabilités » par les auteurs étaient ceux qui n'avaient commis aucune activité criminelle la semaine précédant l'interview, et qui avaient une source légale de revenus. Ils sont 50% 22 ans après le début du traitement par méthadone, 55% pour ceux qui poursuivent leur traitement.(43)

Quelques études soulignent une diminution de l'ordre d'un facteur deux des arrestations pour les patients sous TSO.(69,72)

Les arrestations ont été diminuées par neuf après trois mois de traitement selon une autre étude (les résultats sont similaires au bout d'une année). Les principales causes d'arrestations reportées sont la détention de substances illégales et les vols (20% chacun) ainsi que la prostitution. Notons que de nombreuses causes n'ont pas été recensées dans cette étude : seules 47% des arrestations ont un motif connu.(73)

Une étude new-yorkaise des années 1970 rapporte 201 arrestations pour 100 personnes et par an avant le traitement, et 1,25 arrestations pour 100 personnes et par an après cinq ans de traitement. On a ici observé 160 fois moins d'arrestations au cours de la prise en charge.(74)

Une publication concernant une étude réalisée au Texas au début des années 1970 évalue une diminution des cambriolages et vols de l'ordre de 40%, une diminution de la prostitution par trois, mais constate qu'une année de traitement par méthadone n'a pas eu d'incidence sur le nombre d'actes liés à l'abus d'alcool. Au total, les auteurs décrivent une diminution des arrestations totales de 24%, soit de 1,3 arrestations par personne et par an à 1,0. Ils observent notamment une diminution des actes délictueux liés à la recherche d'argent (prostitution, vols et cambriolages).(72)

Une étude américaine publiée en 1975, sur un faible nombre de sujets (19 à la fin de l'étude), relate d'une diminution significative des arrestations pour vols et violences, même après l'arrêt du traitement.(71)

D'autres auteurs, en 1984, ont observé une diminution des activités illégales sous méthadone chez 25% des patients.(35)

b) Augmentation de l'intégration sociale

i) Aspect professionnel

La réinsertion sociale des patients sous méthadone faisait partie des objectifs de santé publique de nombreux pays qui ont commercialisé les TSO. Cette réinsertion implique une reprise des liens sociaux et familiaux, et la reprise d'une activité professionnelle.

Une étude de 1984 a permis de constater une persistance de l'inactivité professionnelle chez 50% des patients après trois mois de traitement.(35)

On peut noter que ce délai de trois mois est très court.

L'étude de 1963 de Dole et Nyswander évaluait à presque 60% de patients ayant un emploi, 30% étant « socialement acceptables » et 10% en échec. La catégorie des « socialement acceptables » correspond à des sujets en capacité de travailler ou ayant cessé leurs activités criminelles.(68)

Plusieurs études ont montré une amélioration de l'insertion professionnelle, dans plusieurs pays.(11,34,75)

Après deux ans de traitement, le taux d'emploi est multiplié par plus de deux (résultats aussi valables à cinq ans).(32,33,54,74)

L'analyse effectuée 22 ans après le début de la prise en charge par méthadone montre que 30% des patients ont un travail régulier. Ce chiffre augmente à 39% pour les patients qui sont toujours sous traitement.(43)

Une autre étude basée sur 800 patients souligne un quasi doublement du nombre de patients travaillant à temps plein après cinq ans de traitement (de 39 à 69%).(54)

On observe une augmentation par 1,5 des patients employés sous méthadone et une diminution de un tiers des chômeurs dans une autre publication de 1970.(39)

Certains patients commencent une formation ou sont scolarisés. L'étude réalisée sur 50 000 patients décompte plus de 40% des patients ayant un emploi et 5% sont scolarisés.(36)

Un article rapporte un taux d'emploi à temps plein de 46% et 9% des patients sont à temps partiel ou en formation.(25)

On observe également une augmentation des qualifications professionnelles après le traitement par méthadone.(74)

Pour la plupart des patients qui n'ont pas connu d'amélioration professionnelle sous traitement, on observe un arrêt des revenus obtenus de manière illégale.(33)

ii) Aspects relationnels et familiaux

Dans une étude française de 2001, les patients traités étaient plus à même d'avoir des relations avec des non-consommateurs d'alcool et de substances psychoactives après le traitement (par buprénorphine, sulfate de morphine ou méthadone) qu'avant. Ils passent plus de temps seuls et tous les facteurs de vulnérabilité sociale (emploi, logement, assurance sociale, condamnations) sont améliorés au bout de six mois de traitement.

Cet article conclut que tous les professionnels de santé doivent intégrer la dimension sociale dans leur pratique et leurs objectifs de prise en charge.(76)

D'autres publications concernant la buprénorphine montrent une amélioration des relations familiales et des conditions sociales.(48,75)

Les patients rapportent avoir une meilleure qualité de vie sous traitement. C'est le cas de plus de 60% des patients selon une étude française publiée suite à la conférence de consensus de 2004. 75% des patients estiment « s'en être sortis ». On observe aussi une amélioration de la vie sociale chez 50% des anciens usagers.(55)

Par ailleurs, une étude souligne le fait que le traitement favorise l'estime de soi, et augmente le soin de soi-même et des autres.(52)

iii) Logement

Une étude française de 2013, sur 83 patients suivis en ambulatoire, a rapporté une amélioration des conditions de logement chez 28% des patients pris en charge.(47)

c) Diminution des coûts

La diminution des coûts liés à la criminalité comptait dans les arguments des pouvoirs publics pour faciliter l'accès aux TSO.

Cette baisse de coûts liés à la criminalité a été évaluée dans plusieurs études : il y a une baisse des coûts globaux pour la société (moins d'incarcérations, moins de réparations, moins de temps policier consacré).(6,37)

Aux Etats-Unis, les coûts liés à la criminalité des usagers de drogues ont été estimés en 1972 : un usager qui commet des crimes ou délits coûtait entre 25 000 et 50 000\$ par an à la société américaine. La prison coûtait 5 000\$ par an, alors que la prise en charge médicamenteuse était estimée à 2 000\$ par an.(25)

On observe aussi une diminution des coûts liés aux hospitalisations et aux soins médicaux, en relation avec la diminution des comorbidités.(37)

La reprise d'une activité professionnelle et la réinsertion sociale sont aussi des éléments qui permettent une diminution des coûts.

Ceci a été montré dans plusieurs études réalisées dans différents pays (Etats-Unis, France). (6,37)

Certaines études mettent en évidence une augmentation de productivité des personnes traitées (environ 75% des patients ont retrouvé une productivité après 36 mois à 5 ans de traitement).(32,74)

La conférence de consensus de 2004 estime le gain économique qui a été réalisé en 1997, un an après la mise sur le marché des TSO en France, en supposant que 50% des patients étaient traités.

On observe une augmentation des coûts liés aux soins de 383 millions d'euros. Cependant, les « coûts directs liés à l'application de la loi » (incarcérations, forces de police et de gendarmerie) diminuent de 328 millions d'euros, et les coûts liés nommés « pertes de prélèvements obligatoires » (SIDA, overdoses, incarcérations, infractions à la législation des stupéfiants) diminuent de 83 millions d'euros. Les coûts liés aux pertes de revenus et de production (SIDA, overdoses, incarcérations, infractions liées aux stupéfiants) sont estimés à 566 millions d'euros.

Au total, l'économie pour la société d'une mise sous traitement de 50% des usagers de drogues était de 595 millions d'euros en France la première année.(55)

III. ENQUÊTE AUPRÈS DES PROFESSIONNELS DE TERRAIN TÉMOINS DE LA MISE EN PLACE DES TSO

La conférence de consensus de 2004 montre un tournant dans les attentes des professionnels de santé. L'objectif initial de sevrage total d'opiacés a évolué vers un objectif plus adapté au parcours des patients et la poursuite du TSO.(55)

Nous avons réalisé des entretiens avec des médecins ayant débuté leur exercice avant 1995 et pionniers dans la prescription de TSO et le suivi de ces patients, afin d'évaluer leurs attentes au moment de la mise sur le marché des TSO et leur ressenti vingt ans après.

Les médecins interrogés ont tous exercé en médecine générale, deux d'entre eux ont une autre activité principale actuellement, et certains sont retraités.

Voici leur description (les situations individuelles ont été anonymisées) :

- Dr 1 a exercé en cabinet libéral dans la banlieue nantaise pendant 25 ans, retraité de cette activité depuis fin 2018. Il a aussi exercé comme médecin pendant 10 ans au CSAPA de Nantes vers la fin des années 1990.
Dans les années 1990, s'est créé un réseau de médecins, AMANIT (Association des Médecins de l'Agglomération Nantaise Intervenant en Toxicomanie) pour permettre l'encadrement de la prescription de TSO hors AMM (Temgesic® (buprénorphine faiblement dosée), Skenan® (sulfate de morphine)). A cette époque, la prise en charge en France ne comportait pas de médicaments spécifiques pour cette indication.
Le Dr 1 était membre de cette association.
- Dr 2, ayant exercé depuis 1977 dans une commune limitrophe de Nantes. Il est retraité du libéral depuis 2013. Il a aussi eu une activité au centre de planification familiale de Nantes, dont il a pris sa retraite en 2015. Son cabinet avait une file active de patients sous TSO d'environ 25 patients. Il était membre de l'association AMANIT.
- Dr 3, ayant exercé dans un quartier populaire de 1984 à 2017. Il a eu également une activité au CSAPA, où il fait encore quelques remplacements. Son cabinet avait une file active de 100 à 150 patients. Il était membre de l'association AMANIT.
- Dr 4, ayant exercé de 1975 à 2011 dans un cabinet libéral de Nantes où il avait une file active d'une cinquantaine de patients sous TSO. Depuis, il poursuit une activité médicale dans le service infectiologie du CHU de Nantes, où il a concentré son activité auprès des personnes séropositives. Il était membre d'AMANIT.

- Dr 5, ayant exercé dans la Sarthe puis dans la banlieue nantaise, depuis 1991. Il a eu une activité au CSAPA dans les années 1995 à 2000. Actuellement, il a une file active de 60 à 70 patients. Il était le président d'AMANIT.
- Dr 6, ayant exercé pendant 25 ans en médecine générale dans un quartier prioritaire de la région nantaise, il était membre d'AMANIT. Il a travaillé au CAARUD pendant quatre ans dans les années 2000 ainsi qu'au centre hospitalier de Perpignan en addictologie après avoir eu son Diplôme Universitaire. Depuis janvier 2019, il exerce comme médecin addictologue dans un CSAPA de Loire-Atlantique. Il a une file active actuelle de 104 patients sous TSO.
- Dr 7, exerçant en médecine générale à Nantes depuis 1981. Il a parallèlement exercé au CSAPA jusqu'en 2016. Il ne faisait pas partie de l'association AMANIT, mais a travaillé en réseau avec des médecins addictologues du CHU de Nantes. Il a une file active d'environ 300 patients substitués (dont deux tiers sous sulfate de morphine), ce qui représente 10 à 15 consultations par jour.

A partir d'un questionnaire dont le cadre est très ouvert, nous avons abordé les points suivants.

1) Constat initial

Avant 1996 en France, aucune solution médicamenteuse de substitution n'avait l'AMM. Le Dr 6 précise qu'il fallait aller vers les populations les plus vulnérables et qu'il manquait d'outils de réduction des risques.

Devant une recrudescence de l'épidémie de SIDA, de nombreux médecins ont déploré le manque de considérations des usagers de drogues et la marginalisation induite de ces personnes. Devant ce constat, certains ont prescrit hors AMM du sulfate de morphine ou encore de la buprénorphine dosée à 0,2 mg (Temgesic®, commercialisé en France depuis 1987). Notons qu'un patient substitué par le Temgesic® devait souvent prendre une quarantaine de comprimés par jour, afin d'atteindre une posologie de 8 mg de buprénorphine. Le dosage n'était en effet pas adapté pour l'indication de TSO.

Le Dr 1 rappelle qu'avant 1996, seuls quelques centres en France (deux ou trois) étaient autorisés à délivrer de la méthadone, mais aucun relai en ville n'était possible. Les places (une cinquantaine) ne se libéraient que très rarement.

Le Dr 1 a fait le constat, comme tous les médecins ayant intégré AMANIT, que la population d'usagers de drogues était en grande précarité, malade du SIDA, hors du circuit de soin et sans couverture sociale. C'était une « catastrophe sanitaire » et il fallait changer les choses.

A cette époque, la prise en charge couramment admise était une psychothérapie, des traitements inadaptés (benzodiazépines) voire un sevrage et une post-cure, qui n'obtenait que peu de résultats car peu de patients étaient prêts à arrêter brutalement (3 à 5%, selon les constats des Drs 3 et 1), ce qui laissait un grand nombre d'usagers sans solutions thérapeutiques.

Le Dr 1 précise que la psychothérapie couramment proposée aux usagers avant les TSO avait pour vocation de traiter la cause de la dépendance. Elle était principalement d'inspiration psychanalytique, ce qui était une « torture » pour le patient : « si les gens consomment, c'est parce qu'ils ressentent des choses qu'ils sont incapables de verbaliser [...], ils consomment pour calmer leur mal-être. Mais le manque provoque un vide intérieur (tout est centré sur la consommation) et le fait de les confronter par la psychanalyse à leur vide intérieur est très angoissant. Ils ressortent encore plus mal que lorsqu'ils entrent en consultation ».

L'urgence était la réinsertion dans le soin : « Les gens venaient nous réclamer un truc pour les calmer, et nous n'avions pas le droit » déplore le Dr 1.

Dans les années 1990, les médecins étaient pourvus d'un carnet de toxiques distribué par le Conseil de l'Ordre, qui était suspicieux si certains médecins les complétaient plus vite que d'autres. Un carnet faisait un à deux mois pour les médecins qui faisaient de la substitution, alors qu'il tenait trois à cinq ans pour les autres. Ce fait a incité le placement en association, nous précise de Dr 1.

De plus, à Nantes, un médecin réfractaire à la substitution, a lancé une campagne contre les abus de prescription de morphine et de buprénorphine hors AMM, ce qui a motivé les médecins concernés à créer l'association (AMANIT).

C'est un cas concret qui a motivé le Dr 2 et son associé à débiter la substitution. Un patient, vu en consultation plusieurs fois mais qui n'avait jamais demandé de substitution, avait été hospitalisé en psychiatrie pour des sevrages. Par manque de produit et d'argent, il s'est enivré un soir. En rentrant chez lui à pied, il a emprunté un pont en construction et a chuté sur le quai en contrebas, il est décédé.

Ces médecins se sont dit qu'ils n'avaient rien fait pour lui, que la substitution aurait peut-être évité ce drame. Ils ont alors commencé une formation continue, avant la création d'AMANIT.

Il rapporte également que la France était en retard.

Les pharmaciens n'avaient pas non plus de solutions devant leurs patients qui achetaient du Neocodion®. Comme aucune solution médicamenteuse n'existait, tous les professionnels de santé étaient dans une impasse, ce qui retardait la réinsertion dans le soin.

Certains des médecins rencontrés ont fait part de leur début de « formation » par des médecins de la banlieue parisienne. Ils étaient deux du même cabinet, dont un était un « personnage historique de la substitution en France » (selon le Dr 3) et prescrivait du Temgesic® et du Skenan® aux usagers qu'ils voyaient en consultation. Ils avaient pour références les publications étrangères et leur expérience professionnelle.

Un des médecins a fait le déplacement à Nantes pour faire part de sa pratique, mais presque aucun des médecins n'a été convaincu par cette intervention. Après une « évolution des esprits », sa

collègue s'est déplacée à son tour pour expliquer leurs principes, ce qui a fini par convaincre les médecins présents, qui ont commencé la substitution hors AMM, permettant un suivi médical « assez classique » (Dr 3).

Le Dr 5 nous fait part de ce qui s'apprenait à la faculté et lors de l'internat à l'époque : « On nous avait appris une chose : on avait un objectif et un seul, c'était qu'ils [les patients] repartent au plus vite de notre cabinet, sans leur avoir fait la moindre prescription. C'était ça la doctrine du soin ». Et avec l'association, « Nous, notre objectif était un peu différent. On a fait le choix de non pas s'en débarrasser, mais de s'en embarrasser ».

Il précise que le milieu des consommateurs d'opiacés était restreint, et que les médecins faisant de la substitution étaient rapidement repérés comme « professionnels s'occupant des personnes ».

Beaucoup des médecins interrogés ont fait remarquer la perception des autres professionnels réticents de ceux qui « osaient » prescrire hors AMM comme des « dealers en blouse blanche » (Dr 2) ou des « hommes en blouse blanche qui donnaient de la drogue aux drogués » (Dr 1).

En 1996, on parlait de « traitement de maintenance », adapté du terme anglosaxon : une maintenance dans le circuit de soin, mais aussi dans la dépendance.

A l'unanimité, les médecins interrogés prennent en compte les objectifs du patient, son projet.

Le Dr 5 déclare « Quand on s'occupe de personnes dépendantes aux substances, il ne vaut mieux pas avoir d'objectifs à soi, sinon on est déçu toute sa vie. C'est la personne qui détermine ses objectifs et moi qui l'aide à les atteindre dans la mesure du possible et lui donne les armes pour le faire ».

2) Espoirs initiaux

Dès l'utilisation hors cadre réglementaire du sulfate de morphine et de la buprénorphine, et à plus forte raison lors des AMM comme TSO de la méthadone et de la buprénorphine à des dosages adaptés, les médecins interrogés avaient des objectifs pour la santé du patient.

a) Syndrome de sevrage et craving

Un des premiers objectifs mentionnés par les médecins est celui de « soulager le patient », en évitant le syndrome de sevrage et le craving, très long pour les opiacés (trois à six mois).

Le Dr 1 nous rappelle une devise de la médecine : « guérir parfois, mais soulager toujours » : un des premiers objectifs qu'il visait était d'améliorer le bien-être du patient, en évitant les symptômes très désagréables du sevrage.

Il a été vu dans la bibliographie que ces objectifs pouvaient être atteints avec une adaptation posologique. Le Dr 6 précise, en se basant sur la littérature, que 40 mg/j de méthadone suffisent à pallier au syndrome de sevrage physique, et il faut 60 mg/j pour éviter le craving. Pour ce médecin, les TSO permettent deux éléments : « avoir des minutes de cerveau libre » (penser à autre chose qu'à consommer et trouver des substances) et « être bien dans son corps ». La réduction des consommations est secondaire.

Il fait remarquer que les patients français sont souvent sous-dosés. L'AMM indique une posologie entre 60 et 100 mg/j pour la méthadone, alors que les dosages moyens à l'étranger sont souvent supérieurs à 100 mg/j, et au-delà s'il y a des comorbidités. Ce sous-dosage est lié selon lui aux frilosités des médecins et au problème de représentations.

Cet objectif de « fin du manque » était primordial et devait être immédiat pour le Dr 3. Dans sa pratique, tous les autres objectifs étaient secondaires.

Le Dr 4 parle d'apaisement.

Globalement, la fin du syndrome de sevrage et du craving étaient des objectifs primordiaux pour tous les médecins rencontrés. C'est toujours un objectif actuel lors d'une instauration de TSO, et c'est le plus rapide à être atteint.

b) Intégration dans le système de soins et prise en charge des comorbidités

Les médecins interrogés souhaitaient instaurer un suivi médical pour une population largement stigmatisée et marginalisée. Ce suivi permet de prendre en charge non seulement les pathologies liées à l'addiction, mais aussi toutes les comorbidités, qu'elles soient secondaires aux consommations de substances (en particulier les infections virales : VHC, VIH) ou indépendantes. Ce premier échange entre le consommateur et le médecin sera essentiel dans la suite de la prise en charge. Le patient écouté aura tendance à revenir et à se réinsérer dans le circuit de soin. S'il ne se sent pas écouté, il ira peut-être voir un autre professionnel, ou abandonnera sa démarche de soins. Le Dr 2 rapporte les propos d'un pharmacien : « le pharmacien a peur du patient, mais le patient a très peur du pharmacien, de même qu'il a très peur du médecin, et tout le monde a peur de tout le monde ». Ce qui renforce l'idée que l'établissement d'une relation de confiance est primordial. Cette réinsertion dans le système de santé était une priorité pour beaucoup de médecins.

Un médecin indique que 50% des patients dépendants aux opiacés sont sous traitement de substitution, donc réinsérés dans le soin. Cet objectif est donc partiellement atteint.

Le Dr 6 considère que l'objectif essentiel est la prise en charge bio-médicopsychosociale. Il estime que 40% des usagers d'opiacés sont sous TSO, 5% peuvent se sevrer, et 55% sont en état de pré-contemplation. Il résume : « Mon travail, c'est que les gens soient libres de consommer ou de ne pas consommer, autonomes dans leurs choix personnels et en harmonie personnelle (bonheur), [...] c'est ambitieux, mais c'est ça l'objectif du soin ».

Il argumente l'intérêt des CSAPA par l'accès facilité à une prise en charge globale, dont un aspect psychologique pour les patients qui le souhaitent.

Le Dr 7 précise que l'objectif d'accompagnement médicopsychosocial est atteint, grâce aux CSAPA et aux CAARUD.

Le Dr 4 indique que l'important était le suivi du patient. L'observance était secondaire, tant que le patient était suivi, avait un accompagnement vers le sevrage.

L'instauration d'un TSO est un outil de réduction des risques et des dommages. Eviter les contaminations virales était un objectif visé par les médecins rencontrés. Il est toujours d'actualité, bien que les contaminations soient moins nombreuses chez les usagers de drogues maintenant, en raison notamment des autres outils de RDRD (mise à disposition de seringues propres...).

Le Dr 1 met en évidence trois révolutions ayant eu lieu dans la prise en charge des personnes dépendantes : les TSO, puis la trithérapie (anti-VIH) puis les traitements contre l'hépatite C (révolution actuelle).

Le Dr 4, spécialiste du VIH, précise que le TSO évite la recherche de substances psychoactives, amenant ainsi le patient à plus d'observance pour son traitement antirétroviral.

Le VHC ayant été découvert dans les années 2000 (on parlait avant d'hépatite non A non B), la réduction de ces contaminations n'était pas dans les objectifs initiaux des TSO. Il est apparu par la suite.

Le CAARUD, par sa distribution de matériel stérile a eu un rôle dans la diminution des infections, souligne le Dr 7. Malgré toutes les méthodes de RDRD existantes (distributeurs de seringues, filtres, matériel à usage unique...), les comportements évoluent peu.

Le Dr 2 rappelle les règles de RDRD : « Il ne faut pas te droguer, si tu te drogues prends plutôt par voie non injectable, si tu t'injectes prends une aiguille stérile à usage unique et une seringue à usage unique, si tu sniffes prends une paille et une cupule à usage unique sinon tu risques de transmettre l'hépatite C, et si possible avec un produit dont tu connais l'origine. La prévention du risque est toujours dégradée ».

Selon le Dr 3, le premier objectif de la substitution était un objectif de santé publique, celui de diminuer les risques infectieux.

C'était une proposition médicale alternative au sevrage, qui était inefficace chez 95% des patients.

Il ajoute : « La révolution a été de voir qu'ils étaient des patients tout à fait intégrables dans une file active de patients, ils étaient des êtres humains comme les autres qui avaient les mêmes problèmes, c'était en gros un suivi de pathologie chronique, comme le diabète ».

Selon le Dr 7, l'objectif de réduction des contaminations était secondaire pour les pouvoirs publics. Les TSO devaient d'abord répondre au syndrome de sevrage (afin d'éviter les violences notamment).

Il évoque également une préoccupation des pouvoirs publics pour les overdoses, que la buprénorphine a permis de diminuer. Les overdoses liées aux opioïdes ont maintenant presque disparues. La méthadone, a contrario, est encore à l'origine de surdoses mortelles.

Le Dr 2 rapporte de son expérience que lorsque les patients se sentaient fiévreux, faibles, courbaturés... ils étaient certains que leurs symptômes reflétaient un syndrome de sevrage. Il précise que de nombreux patients ont découvert qu'ils pouvaient être malades, avoir des pathologies indépendantes de leurs consommations. Les voir malade était « rassurant » : leurs symptômes n'étaient pas liés à leur état de manque.

La consultation médicale permettait de pratiquer des examens de santé comme pour tout patient (consultations ORL, frottis vaginal, chirurgie si besoin...). Il cite l'exemple d'un patient diagnostiqué par un confrère comme faisant un syndrome de sevrage alors qu'il était substitué par morphine (avant 1996). Le Dr 2 le sachant, l'a orienté devant ce qu'il suspectait plutôt être une occlusion intestinale (ce qui s'est avéré juste).

Indirectement, les TSO permettent de renouer avec « le soin physique et psychologique » et il ajoute : « Ce qui nous paraissait intéressant, c'était que les gens, certes continuaient leur substitution, mais [ne venaient plus uniquement pour] la buprénorphine, on était devenu le médecin de famille. [...] Ils nous amenaient leurs enfants, venaient pour autre chose, ils ne venaient pas que pour ça ». Il précise que certains patients voyaient deux médecins (un pour la substitution, l'autre pour le suivi médical classique), ce qui a posé problème lorsque la déclaration du médecin traitant est devenue obligatoire.

c) Consommation d'opiacés et d'autres substances psychoactives

Dans la bibliographie précédemment étudiée, la diminution des consommations d'opioïdes était une priorité, et la diminution des consommations associées en découlait parfois, exception faite pour l'alcool.

L'aide à l'abstinence des substances psychoactives était attendue par la mise sous TSO. Le Dr 1 précise bien qu'il « faut faire évoluer les patients à leur rythme et selon leurs propres motivations, les accompagner vers un arrêt des consommations de produits illicites ». Ceci se fait par le deuil des produits, de celui de l'injection, ainsi que par un retour à une vie épanouissante. Les TSO sont addictolytiques : ils facilitent le deuil des comportements, permettent de se défocaliser du produit, de s'ouvrir sur l'extérieur en augmentant les capacités relationnelles.

Il rappelle qu'en moyenne en 1996, la première demande d'aide d'un usager (consulter un médecin ou un infirmier, aller voir un assistant social) se faisait après sept ans de consommation, car aucun traitement n'était alors satisfaisant. Il fallait raccourcir ce délai afin de réduire les comorbidités.

A cette époque, le Dr 1 nous apprend que le deuil du produit était souvent déjà accompli par des personnes dépendantes depuis plusieurs années car l'héroïne n'avait plus d'effet euphorisant, ils en prenaient simplement pour éviter le syndrome de sevrage. La buprénorphine était alors bien accueillie, dans le but d'éviter ce manque.

Lors de la mise sur le marché des TSO, les pouvoirs publics et les médecins cherchaient à atteindre un sevrage absolu en opioïdes. Pour le Dr 4, c'était idéaliser les TSO, vouloir mettre fin à la toxicomanie.

On a réalisé qu'il fallait plutôt fixer des objectifs à moyen terme de diminution des consommations, et non parler de sevrage systématiquement.

Dans les années 1990, la plupart des patients avaient le souhait de sortir de la dépendance, et beaucoup ont réussi. Les CSST avaient un nombre de places très limité et les patients qui n'étaient pas prêts à se sevrer totalement n'y étaient pas admis.

Actuellement, tous les patients ont déjà consommé un TSO obtenu sur le marché noir. Ceux qui consultent sont ceux qui ont un syndrome de sevrage, font des allers-retours vers la substitution (en prenant les traitements la semaine et des substances psychoactives le week-end par exemple), nous précise le Dr 1.

Le Dr 1 rappelle par ailleurs les points à confirmer lors de l'instauration d'un TSO :

- Confirmer la dépendance (par prélèvements urinaires)
- Connaître les objectifs du patient (sur l'abstinence par exemple)
- Quelles sont ses motivations : pourquoi maintenant ? (Injonction de soins, emploi, permis, relationnel...)

D'un commun accord, l'abstinence n'est plus un objectif de prise en charge actuellement.

Il est contre-productif d'agir comme si le patient désirait être abstinent alors qu'il ne le souhaite pas, de même que le patient ne doit pas se sentir obligé de le dire sans le penser, de peur de ne pas être pris en charge.

On ne peut donc juger de l'efficacité de cet objectif uniquement s'il était partagé par le patient. Selon le Dr 1, les TSO permettent une abstinence de toute substance psychoactive dans la mesure où les patients le souhaitent. C'est un outil. Dans tous les cas, les traitements n'aggravent pas les consommations (excepté parfois pour l'alcool).

Le Dr 1 met en évidence un émoussement des comportements addictifs au-delà de 50 ans. Les patients qui continuent alors leurs consommations sont dans l'incapacité de les arrêter.

Le Dr 7 ajoute que « si le bien être de la personne passe par là [le sevrage en opiacés], c'est un objectif, mais c'est un objectif de congruence, un objectif partagé, ça ne peut pas être une injonction ». Il précise que ce n'est qu'un objectif de « mieux-être ».

Le Dr 2 précise qu'il ne faut pas confondre substitution et sevrage. Il rappelle que le patient est substitué lorsqu'il est sous TSO, et n'est sevré que lorsqu'il cesse les consommations de produits

à l'origine d'une dépendance (l'héroïne par exemple, mais aussi les TSO). Si les patients substitués vivent mieux sans se sevrer, c'est déjà un bon objectif.

Selon lui (opinion partagée par d'autres), le sevrage est secondaire. Le TSO « permet de se libérer des contingences financières de leur dépendance » et on « espère les amener vers la prise en charge de leur santé en général ». Cependant, il précise que la substitution n'est pas le bon chemin pour le sevrage.

Le Dr 5 déplore le fait que certains patients, entourages et soignants confondent le MSO (Médicament de Substitution) avec un médicament de sevrage, ce qui est toujours d'actualité.

Le Dr 7 nous explique une cause potentielle des consommations. Il déplore que les trois quarts des consommateurs aient des parcours chaotiques, avec des carences affectives majeures et que la prise de produit répond à ces failles à ce moment et pour cette personne. De ce fait, si l'on substitue le produit, on ne répond qu'à un pan de la problématique, on ne cherche pas la cause du mal-être.

La diminution des consommations des autres substances psychoactives et de l'alcool était un objectif secondaire pour nombre des médecins interrogés.

Ils ont souvent vu une aggravation des consommations d'alcool, mais aussi de benzodiazépines (en particulier le Tranxene® (clorazépate dipotassique)), prescrites par des médecins novices en matière de prise en charge des patients dépendants. De plus, la dose prescrite pour un mois était prise en quelques jours par le patient afin de calmer efficacement le syndrome de sevrage, et induisait ainsi une forte dépendance dès les premiers jours de traitement, nous rapporte le Dr 1.

De par leur activité pharmacologique, les TSO ne sont adaptés que pour la dépendance aux opioïdes. Or, les patients étant souvent polyconsommateurs, des consommations de cocaïne (sporadiques à l'époque car considérée comme une substance peu démocratisée jusque dans les années 1970), de tabac, d'alcool et de médicaments subsistaient, et faisaient rarement l'objet de demandes de soin de la part des patients. De toute façon, il n'y avait pas de solutions thérapeutiques à leur proposer, déplore le Dr 2. Il précise également qu'à la fin de sa carrière (retraité du libéral depuis 2013), il a observé une démocratisation de la consommation de cocaïne et une augmentation des dépendances. Il n'existe à ce jour aucun traitement de substitution pour cette substance.

Pour le Dr 5, la diminution des consommations associées est une conséquence de la prise en charge, et dépend des objectifs que s'est fixé le patient.

Le Drs 3 et 5 mettent un point d'honneur à prendre en charge ces co-consommations qui perdurent. En effet, ce sont elles qui sont la cause de mortalité de la plupart des patients, et non leurs consommations d'opiacés.

A ce sujet, le Dr 5 avoue à ces patients « Les opiacés sont mortels mais non toxiques : ils sont mortels (il peut y avoir des overdoses) mais n'ont pas de toxicité : ils ne détériorent ni le foie, ni le système nerveux périphérique, ni les poumons, ni le cerveau... ». Il précise cela aux patients qui ont l'idée que puisque les opiacés sont très toxiques, il faut arrêter rapidement leur consommation, ce

qui conduit souvent à un échec. S'ils craignent moins la toxicité à court terme, on peut plus facilement inclure les patients dans des accompagnements au long cours.

De même, la diminution des posologies du TSO ne sont pas un objectif thérapeutique. Le Dr 5 précise : « Je dis très souvent aux nouveaux patients que je préfère qu'ils prennent 24 mg de buprénorphine et qu'ils boivent une canette de bière de temps en temps plutôt qu'ils en prennent 8 mg et qu'ils boivent un pack tous les jours, mais cet objectif est difficile à faire entendre aux patients, à l'entourage et aux professionnels. »

Le Dr 6, qui exerce en CSAPA, se démarque des autres en affirmant que la méthadone permet une diminution des consommations d'alcool.

Il nuance cependant que si, malgré une prise en charge adaptée, le patient recherche un effet tranquilisant, il poursuivra une consommation d'alcool ou de cannabis (ou d'amphétaminiques s'il est « à la recherche de sensations », ou encore d'hallucinogènes).

Il rappelle que l'addiction est une relation pathologique avec un produit : la personne dépendante va chercher dans le produit ou le comportement psychoactif une réponse immédiate à un soulagement de la souffrance ou de la recherche du plaisir. Ainsi, une substitution adaptée permet de diminuer les consommations liées au mal-être, mais cela dépend de la motivation (des objectifs) du patient.

d) Intégration sociale

La réintégration sociale a fait partie des objectifs, comme nous avons pu le voir.

Le Dr 7 fait état de ses priorités par ordre d'urgence lorsqu'il suit des patients usagers : les droits (CMU, RSA...), puis le logement, puis l'inclusion dans la société.

Le Dr 5 met en évidence le fait que les patients ont un entourage exclusivement composé de personnes qui consomment.

Le travail peut permettre de s'éloigner de cet enfermement social.

Le Dr 1 mentionne ce but d'avoir des relations épanouissantes : renouer avec la famille lorsque c'est possible, retrouver un emploi quand le patient en est en capacité. Il doit se fixer des objectifs simples et atteignables, pour ne pas se décourager.

Le médecin cite une phrase que les patients lui disaient régulièrement : « vouloir une petite maison, une petite femme, un petit boulot ».

Pour certains usagers de longue date, qui avaient 20 à 25 ans d'inactivité professionnelle et ayant quitté l'école jeunes, il semblait dérisoire de penser qu'ils pourraient retrouver un emploi. Dans ces cas, l'objectif était plutôt de « survivre » dans de bonnes conditions, et de faire des demandes d'aides sociales le cas échéant.

Le Dr 4 cite que le maintien dans l'emploi était une motivation pour certains patients qui se dirigeaient vers une prise en charge pour éviter de perdre leur emploi.

En somme, pour tous les médecins interrogés, un pan de la prise en charge doit intégrer un accompagnement vers une réadaptation sociale, toujours au rythme du patient.

Le Dr 1 met en garde sur le « syndrome d'atterrissage » lié à la mise sous traitement de substitution. Le patient a un retour à la lucidité, a plus de temps pour réfléchir à son mode de vie et à son parcours, et a des risques de culpabiliser.

Le TSO et l'ensemble de la prise en charge doivent permettre de « revivre d'une autre manière ».

Le Dr 3 précise que les TSO supprimaient beaucoup de troubles sociaux. Il fallait que les personnes puissent « passer à autre chose » (certains étaient dans la dépendance depuis leurs 16 ans, et n'avaient pas avancé dans leur parcours de vie depuis : ils avaient passé leur vie à consommer). Les patients ont parfois un sentiment d'inutilité, de dévalorisation.

Selon son expérience, le Dr 3 estime que 70% des patients sous TSO ont connu un bouleversement dans leur vie, ont pu complètement tourner la page de la dépendance. 20% des patients ont une amélioration plus discrète de leurs conditions de vie, à cause de comorbidités ou d'une situation sociale délicate, avec des aller-retours vers la substitution et la consommation illégale. Pour 10% des patients substitués, il y avait un dysfonctionnement, parfois des reventes sur le marché noir. Ceux-là n'étaient pas prêts à arrêter leurs consommations.

La réinsertion sociale est citée comme appartenant aux objectifs principaux des TSO par le Dr 2. Il souhaite, de par son suivi, améliorer les contextes familiaux (des patients qui ne voient plus leurs enfants depuis plusieurs années) et professionnels (par la reprise de formations par exemple) : « On permettait à ces patients de s'occuper d'eux et de leur famille ».

L'intégration sociale passe aussi par un logement approprié. La reprise du travail aide les patients à payer un loyer mais les aides sociales sont parfois nécessaires, il faut cependant en faire la demande.

Les solutions d'hébergement semblent s'être développées depuis les années 1990 (logements sociaux, centres d'hébergement et de réinsertion sociale).

Le CSAPA est une structure qui permet d'accompagner le patient sur l'ensemble de sa prise en charge, comme nous avons pu le voir. Les assistants sociaux aident à constituer les dossiers de CMU (Couverture Maladie Universelle), de RSA (Revenu de Solidarité Active) et à faire des demandes de logement social, si besoin.

Ce sont des objectifs cités spontanément par la plupart des médecins interrogés.

La réinsertion sociale permet aussi aux patients de sortir de la stigmatisation (Dr 3).

Globalement, la réinsertion est en cours d'amélioration pour la plupart des médecins interrogés, mais il reste beaucoup à faire.

Un des médecins pointe la situation économique actuelle comme un obstacle à la réinsertion professionnelle. Le chômage est déjà élevé dans la population générale, mais pour des patients qui ont peu de formation la plupart du temps et peu d'expérience professionnelle, il est encore plus difficile de retrouver un emploi qui satisfasse à leurs besoins.

e) Problèmes judiciaires

De manière générale, les médecins ne se préoccupent pas de la « paix sociale » mais de leur patient, dans une vision plus individuelle. Ils rappellent la délinquance liée à la recherche d'argent ou d'opiacés (vols de sacs, braquage de pharmacies...).

Le Dr 1 précise qu'« acheter la paix sociale n'est pas le rôle du médecin ».

Le Dr 4 évoque une recherche de conformité avec la loi : éviter les incarcérations, maintenir le patient dans un cadre afin de diminuer tous les actes délictueux.

Cet objectif des TSO, est un des premiers mentionnés par le Dr 2 : « permettre à des gens dépendants de l'héroïne de pouvoir se stabiliser autour d'un médicament prescrit », de quitter le réseau illégal, de gagner en liberté sur cet aspect. Cet objectif est toujours d'actualité pour les nouveaux patients substitués, et il a été atteint pour les anciens usagers (en quelques mois).

Les forces de l'ordre ont constaté une diminution de la délinquance et une division par dix du prix de l'héroïne après la création d'AMANIT, rapporte le Dr 5. Ils observaient moins de braquages, de vols, de deal et de prostitution.

La plupart du temps, les problèmes judiciaires n'étaient pas une priorité dans la prise en charge des médecins interrogés.

f) Particularités de la grossesse

Au sujet des femmes, le Dr 7 annonce : « J'ai l'impression qu'en 1990 il y avait moins de femmes dépendantes, mais quand elles l'étaient, elles étaient plus intensément dépendantes que les hommes. Une femme va au fond : l'homme est dans la jouissance, la femme va jusqu'au bout ».

Le Dr 1 déplore un protocole d'inclusion très (trop) long pour tous les patients qui entraient dans la substitution. Au début du CSAPA de Nantes, il n'y avait pas de différence de traitement pour les femmes enceintes : elles devaient suivre le parcours classique, soit attendre un délai de un à deux mois entre la première demande et la première prescription (ce délai est largement raccourci depuis). Il fallait alors des discussions en équipe, après que le patient ait vu le médecin, l'infirmier, le psychologue et le travailleur social.

A cause de la longueur de ce protocole d'inclusion, le CSAPA a perdu de vue une femme enceinte. Dès lors, ils ont mis en place des mesures pour éviter un nouvel échec : ils ont instauré une mise sous traitement expresse dans le cadre d'une grossesse. La patiente était vue par l'infirmier le premier jour et devait se soumettre à un prélèvement urinaire (pour avérer la consommation d'opiacés). Le deuxième jour, elle rencontrait le médecin et l'instauration du traitement se faisait

dans l'immédiat, après avoir reçu les résultats d'analyse. Le délai était écourté, de un mois à une journée.

Notons qu'en 1996, les TSO n'avaient pas d'AMM chez la femme enceinte.

Pour le Dr 7, la santé publique était plus vue comme une santé masculine, et le suivi de la grossesse n'était pas un objectif primordial.

Les femmes étaient très mal accueillies dans les centres obstétricaux, aucune structure n'était adaptée pour leur prise en charge. La phrase « tu enfanteras dans la douleur » était de coutume.

Lors d'un suivi d'une patiente sous TSO, les médecins devaient prévenir du retour à une régularité menstruelle et de la libido, donc des probables grossesses.

Les deux médecins ayant parlé de la grossesse chez leurs patientes ont observé une nette amélioration grâce aux TSO, autant dans le suivi de la grossesse que pour la santé de l'enfant.

3) Difficultés et obstacles rencontrés

a) Manque de structures et de professionnels compétents

C'était le cas au début des instaurations de TSO en France, mais c'est toujours d'actualité depuis : les médecins déplorent un manque de structures adaptées et de professionnels compétents pour permettre une prise en charge complète des patients qui souhaitent se réinsérer dans le système de soins.

Le Dr 1 se souvient qu'avant 1996, seule une cinquantaine de patients était traités dans les centres méthadone. En 1996, un relai en ville a été possible, avec une augmentation du nombre de places en CSST. Cependant, de nombreux centres ont refusé de prescrire et dispenser de la méthadone car « on donnait de la drogue aux drogués ». Cette politique, qui concernait le CSST nantais, a été à l'origine d'un changement de direction sous peine de coupure de subventions. La prescription et la délivrance ont alors été débutées au CSST de Nantes.

Certains centres spécialisés ont du mal à proposer un relai en ville pour les patients, qui ont des contraintes de déplacement, de prise quotidienne au centre... Les patients doivent s'adapter au fonctionnement de la structure (et non l'inverse) alors que leurs besoins devraient être prioritaire, nous indique le Dr 5.

De plus, certains CSAPA ont un cadre trop rigide pour certains patients. En conséquence, les centres trient les patients, alors que ce sont justement des structures qui sont faites pour accueillir

tout usager, nous rappelle le Dr 7. Il ajoute : « Je vois des patients ici qui devraient être pris en charge en CSAPA mais qui ne le peuvent pas ».

L'hôpital souffre d'un manque de personnel et de moyens adaptés pour la prise en charge des personnes dépendantes.

Les lieux de vie et de post-cure sont visées également par le Dr 6 : ce sont des projets de vie longs et loin de la réalité. Il est préférable de les former pour qu'ils puissent se réinsérer professionnellement, ou de trouver des occupations proches de la nature.

Parmi les structures visées, on retrouve aussi le système carcéral, qui n'est pas adapté pour les patients consommant à cause de troubles de la personnalité. De plus, personne ne peut ignorer que beaucoup de substances circulent en prison.

Les Drs 5,2 et 7 déplorent une prise en charge catastrophique par certains médecins généralistes. Il y a parfois un manque de formation, un manque d'investissement voire un abandon, et même quelques mépris pour les usagers de substances psychoactives (c'est aussi le cas chez les pharmaciens). Le consommateur est considéré systématiquement comme un voleur, menteur, tricheur par ces médecins.

Le Dr 2 souligne le contact essentiel entre le prescripteur et le pharmacien : cela permet d'apaiser les échanges et d'éviter le manque de souplesse. L'excès de rigueur fait prendre le risque que le patient abandonne les soins.

Le Dr 7 déclame « Certains médecins font n'importe quoi avec la substitution, il suffit d'ouvrir le Vidal ! ». Selon lui, ils réorientent leurs patients (parfois vers des structures non adaptées) pour ne pas être « embêtés », d'autres fois, ils les réorientent vers lui. Selon lui, c'est uniquement lié au manque d'investissement de ces médecins pour ce type de patientèle. Lorsqu'on lui demande s'il y a un manque de formation, il s'énerve : « Il ne faut pas exagérer, ce n'est pas l'ENA, c'est simplement voir des gens, mais des gens qui font du bruit, des gens avec des chiens, des gens qui sentent mauvais, des gens qui sont exigeants, des gens qui sont intolérants à la frustration, des gens qui prennent rendez-vous et qui ne viennent pas, et qui viennent en dehors des rendez-vous. Accepter une file active de personnes qui sont sous substitution et avant la substitution, c'est accepter cette pratique-là ». Puis il ajoute : « Les médecins qui ne veulent pas, ce sont des médecins qui n'ont rien compris à la médecine : la médecine c'est accueillir des gens, quels que soient les gens, ce n'est pas accueillir des consommateurs ou des non consommateurs ».

Le Dr 3 explique qu'il y a des difficultés à transmettre la pratique de la substitution aux autres médecins, à cause de la perception qu'ils ont des usagers. Cela oblige à avoir une vision de l'accompagnement des patients différente, avoir de la sympathie, se sentir concerné. Il faut aimer rencontrer des gens en difficultés et accepter une part de mensonges (que les usagers se font à eux-mêmes). Il faut accepter d'avancer lentement, de relancer les patients.

Le Dr 6 critique le comportement de certains professionnels de santé, en particulier celui de certains pharmaciens. Il énonce un problème de représentations et de peurs, lié à l'agressivité des

patients (surtout lorsqu'ils sont sous-dosés). Mais il déplore surtout un manque de formation et d'informations pour certains soignants, un manque d'implication pour beaucoup d'autres.

Le Dr 1 rappelle la difficile collaboration avec les CAARUD parfois : les patients n'ont pas le même comportement dans cette structure que dans un cadre médical. De plus, au début de la substitution, les médecins privilégiaient l'abstinence plutôt que la RDRD.

Le partage d'informations, qui pourrait parfois aider à comprendre les patients, est interdit par le secret médical.

Le côté sachant des professionnels de santé est mis en cause par la plupart des médecins interrogés. Cet aspect s'est amélioré avec le temps (notamment dans les CSAPA et pour certains médecins), mais est encore présent pour certains.

b) Particularités de la patientèle et stigmatisation

Presque tous les médecins interrogés ont spontanément fait état d'une stigmatisation des consommateurs de substances psychoactives par certains de leurs confrères, par d'autres professionnels de santé, et globalement par toute la société.

Le Dr 2 explique bien la considération de la population générale : « Le toxicomane, c'est un pauvre type, celui qui boit a un vice : il y a une grande vision moralisatrice ».

Certains médecins font référence aux difficultés d'accompagnement de cette patientèle qui manque parfois de rigueur, ne respecte pas toujours les objectifs fixés (mais ont-ils été fixés par alliance thérapeutique ?)... Il faut toujours poser un cadre au patient, duquel le médecin ne s'éloignera dans aucun cas, pour éviter toute dérive.

Le Dr 7 ajoute que ces patients, qui ont un rapport compliqué avec le système de santé, sont souvent « repoussés, voire méprisés ou stigmatisés ».

Le Dr 2 estime que les politiciens ont peur de l'opinion publique en France (ce qui est un frein par exemple à la mise en place des salles de consommation à moindres risques). Il précise que si les pouvoirs publics n'expliquent pas leurs objectifs, la population ne comprend pas et les réformes sont refusées. Les politiques craignent qu'on leur reproche les changements.

Le Dr 6 précise que selon les politiques : « Il n'y a qu'à supprimer le produit pour supprimer les toxicomanes » : la vision répressive de la consommation de produits dépasse la vision sanitaire et médicale.

De son côté, le Dr 3 nuance en précisant qu'il a été courageux de la part des pouvoirs publics de l'époque d'instaurer les TSO, car il y avait beaucoup de réticences. Il considère cela comme une « révolution », une « réussite fulgurante » et actuellement, très peu de professionnels remettent cette démarche en cause. Il observe une volonté des pouvoirs publics de poursuivre dans la voie de la

substitution et nie les stigmatisations de leur part : tous les bénéfices apportés depuis 20 ans ont bien été mis en évidence : « les discours moraux sont tombés face à la réalité de l'amélioration de la situation ».

Le Dr 5 évalue une faible évolution du paysage : la stigmatisation des personnes persiste, tant du côté des pharmaciens que des médecins. Les patients ne sont pas mieux reçus qu'aux débuts de la substitution. Pourtant, il rappelle qu'à cette époque, la plupart des patients s'étaient fait évacuer de presque toutes les structures qu'ils consultaient et avaient des rapports catastrophiques avec le monde médical. Actuellement, malgré une amélioration de ces rapports pour bon nombre d'entre eux, les pharmaciens restent « jugeant et désagréables, avec une posture scandaleuse vis à vis des patients ». Il ajoute un manque de compétences, de savoir-être et pointe un problème de confidentialité.

De son côté, il avoue avoir de très bonnes relations avec les patients qu'il voit en consultation : « Je les trouve très respectueux et je suis aussi respectueux d'eux ». Ce n'est pas le cas pour certains de ses confrères qui « ne mettent pas en œuvre tout ce qu'ils pourraient mettre en œuvre » (l'accompagnement sur le plan psychothérapeutique par exemple : ils se sentent peu légitimes).

Il ajoute qu'il n'emploie jamais le mot « toxicomane » qui est extrêmement dévalorisant et jugeant, laissant une vision très péjorative dans l'imaginaire de la population.

Le Dr 3 conclue : « La médecine a beaucoup prophété de cette affaire [...] sur la manière dont elle a pu considérer les patients, le dialogue, de considérer le soin avec les patients : c'est le plus gros avantage que ça a apporté à la médecine ».

c) Barrières réglementaires

Pour le Dr 2, le côté réglementaire n'a pas été un obstacle. Il rappelle le contexte dans lequel a été créée l'association AMANIT : dans un cadre non légal mais « au grand jour ». Il signale d'ailleurs une hypocrisie de la part de la sécurité sociale, de la préfecture et de ses confrères. Ils savaient tous que les médecins membres de l'association faisaient de la substitution, mais ne réagissaient pas. La préfecture en était informée via le dépôt du dossier associatif.

L'urgence était de « faire avancer les choses, et pour faire avancer la loi et les choses sur le plan santé publique, il faut le faire sur un plan expérimental ».

Le Dr 7 confirme qu'il faut une réglementation : cela protège les prescripteurs. Il fait particulièrement référence aux protocoles de mise sous substitution par sulfate de morphine (si le patient est intolérant aux TSO ou s'ils sont injecteurs : « Il vaut mieux une injection propre avec un produit de qualité et titré, plutôt que de faire n'importe quoi »).

Le Dr 1 met en évidence des pratiques de polyprescription qui avaient lieu au début de la substitution, surveillée par la suite par la sécurité sociale.

Certains évoquent le frein engendré par la sécurité sociale (notamment dans le département) aux débuts des TSO. Le médecin conseil, opposé à la politique de substitution, surveillait de très près ces dossiers.

4) Nouvelles attentes

Les médecins interrogés sont admiratifs devant l'évolution de la prise en charge des patients nécessitant un traitement de substitution. Néanmoins, ils ont tous un idéal pour l'avenir, et les attentes se rejoignent la plupart du temps pour les différents médecins.

a) Substitution injectable

Cette alternative, encore inexistante en France, a souvent été mentionnée par les médecins rencontrés. Les Drs 2 et 7 mettent en évidence une dépendance au geste de l'injection (par poursuite d'injection d'eau distillée sous substitution par exemple), l'infraction cutanée répondant à des « tensions internes ».

Le Dr 1 parle spontanément du manque de substitution injectable dès qu'on évoque l'avenir. Certains patients ne sont pas soulagés sous méthadone. Il rappelle la possibilité de prescrire du sulfate de morphine hors AMM (par voie orale) (note d'information du 27 juin 1996 relative à la circulaire DGS/SP3/95 n°29), avec l'accord du médecin conseil de la sécurité sociale après constitution d'un dossier personnalisé (article L324.1 du Code de la Sécurité Sociale).

Le Dr 3 insiste sur les changements de politique de la sécurité sociale, qui est plus regardante sur les prescriptions de morphine hors AMM comme TSO. Il semblerait maintenant qu'elle refuse l'accord du protocole.

Le Dr 1 opte pour ne pas sortir des centres spécialisés pour la prescription du Skenan® car cela concerne des patients complexes, ayant souvent des comorbidités psychiatriques.

Concernant la buprénorphine, il estime qu'elle serait la molécule idéale en substitution injectable, en adaptant la galénique. Elle évite le risque d'overdose.

Le Dr 3 évoque l'héroïne médicalisée, autorisée dans certains pays, mais écarte la morphine, qui a une demi-vie trop courte.

Le Dr 7, qui a beaucoup d'expérience concernant le sulfate de morphine, estime qu'il est trop addictogène et provoque rapidement une accoutumance. Le sulfate de morphine n'est pas une solution idéale pour une substitution injectable.

Le Dr 5, quant à lui, est peu soumis à la problématique des injecteurs dans sa patientèle. Il est plutôt réservé sur le sujet car, d'après son expérience : « Quand les personnes sont bien substituées, elles n'ont pas plus envie de s'injecter que ça, elles peuvent parfois avoir envie de se

défoncer, ce qui est un autre problème ». L'accompagnement doit plutôt se réaliser sur la problématique de la recherche d'euphorie, comment éviter cette voie d'administration.

b) Primoprescription de méthadone en ville

Certains médecins ont aussi évoqué spontanément le manque de possibilité de primoprescription de méthadone en ville, devant le manque ou l'inadaptation des structures pouvant accueillir les patients qui en auraient besoin.

Il serait envisageable, pour des médecins formés et contractualisés avec un CSAPA, d'initier la prescription par un médecin généraliste dans son cabinet, d'autant que les médecins concernés ont souvent une activité parallèle en CSAPA donc sont déjà formés sur le sujet.

Le Dr 6, expérimenté en médecine de ville et en CSAPA, estime que la primoprescription en ville serait une avancée pour les patients sans comorbidités ni troubles psychiatriques et ayant des capacités d'insertion. En particulier pour les usagers qui ont débuté leurs consommations dans un contexte particulier et qui a été modifié depuis, et qui réussissent à s'épanouir par d'autres moyens que par les consommations d'opiacés.

Le Dr 3 accuse « l'hospitalocentrisme français » et regrette que cette proposition n'évolue pas. Cela fait une dizaine d'années que les professionnels y pensent, plus de cinq ans que la démarche est attendue. Cela éviterait les files d'attente en CSAPA.

Idéalement, il aimerait que le médecin décide de l'indication, oriente vers le CSAPA pendant une semaine afin de réaliser le titrage, puis reprenne un suivi en ambulatoire.

Cependant, le Dr 1 semble pessimiste quant à cette avancée devant le nombre croissant d'overdoses liées à la méthadone.

De plus, selon lui, de nombreux médecins considèrent que l'instauration des TSO (y compris de la buprénorphine) relève des structures spécialisées et non de la médecine de ville.

Pour le Dr 4, la prescription en CSAPA évite les dérives et permet de poser un cadre aux usagers.

c) Formations médicales et structures de soins adaptées

Comme nous avons pu le voir, un certain nombre des médecins interrogés pointent des lacunes en termes de compétences des professionnels de santé et en termes de capacités d'accueil des différentes structures.

Le Dr 2 met en évidence le besoin de structures différentes afin de pouvoir prendre en charge les différents profils de patients, avec des objectifs adaptés à chacun et du personnel formé. Il donne l'exemple de l'ouverture des salles de consommation à moindres risques (qui améliorent les conditions sanitaires et permettent un encadrement des pratiques d'injection ainsi qu'une écoute des usagers). Cet outil de RDRD est attendu également par les Drs 3, 5, 6 et 7, pour acheminer les usagers vers le soin.

Le Dr 7 rappelle que « Le moment de la prise est un moment de solitude et d'isolement psychosocial intense ». Recréer du lien avec le patient est primordial, et les salles de consommations à moindres risques (et non « salles de shoot », terme très péjoratif et jugeant) le favorisent.

Le Dr 2 encourage les pouvoirs publics à maintenir des CSAPA pour la prise en charge des patients ayant des problématiques plus complexes et étant plus désinsérés. Il manquerait même des places dans ses structures.

Il promeut également la mise en place d'autres structures adaptées pour les dépendances aux autres toxiques et regrette que les thérapeutiques pour ces dépendances soient peu développées.

La présence et le rôle des CAARUD sont tout aussi importants.

Certains médecins mettent en évidence un manque de formation des différents professionnels de santé : médecin, pharmaciens, mais aussi infirmiers, qui sont au contact direct des patients et ont des relations privilégiées avec eux. Ils souhaiteraient que l'on puisse proposer des protocoles de suivi, qui permettent aux acteurs de santé d'être plus à l'aise et de moins se sentir démunis devant cette patientèle ayant des besoins particuliers.

D'autres médecins pointent un déficit d'engagement des jeunes médecins : la mobilisation a été réussie dans les années 1990, mais les médecins mobilisés partent en retraite actuellement, et la relève n'est pas assurée.

Le Dr 5 souhaiterait une amélioration de l'accompagnement dans le cadre des thérapies cognitivo-comportementales et des travaux de groupe. Il déplore un manque de cadre réglementaire en ville (qui existe en CSAPA). Cela permettrait aux patients de travailler sur leur estime de soi, l'affirmation de soi : « On essaye de faire de ces personnes que ce soit des patients comme les autres, mais on a des obstacles pour que ce soit des patients comme les autres : ils sont obligés d'aller dans des centres spécialisés, de faire des kilomètres ».

En ce qui concerne la prise en charge psychologique du patient, le Dr 7 milite pour une prise en charge remboursée par la sécurité sociale. Le CMP (Centre Médico-Psychologique) doit être consulté en cas d'urgence, mais les délais sont parfois trop longs.

Les automates d'échanges de seringues (ou Totems), déjà difficiles à installer par frein des politiques communales, sont souvent éloignés du centre-ville et des usagers, déplore le Dr 6.

d) Evolution législative

Malgré une évolution des réglementations en matière de prise en charge des patients dépendants (AMM de la buprénorphine et de la méthadone, article L324.1 du Code de la Sécurité Sociale...), les praticiens ont l'espoir de mise à jour législative.

La première citée, par les Drs 6 et 7, fait référence à la pénalisation de la consommation de substances psychoactives. Ils évoquent un climat répressif démesuré et de toute façon inefficace pour traiter les patients.

L'article L3421-1 du Code de la Santé Publique prévoit, depuis 2000 : « L'usage illicite de l'une des substances ou plantes classées comme stupéfiants est puni d'un an d'emprisonnement et de 3750 euros d'amende », sans faire de distinction entre les différentes substances consommées.

Les médecins rappellent que la place des usagers n'est pas en prison, que cette privation de libertés ne diminue en rien les troubles liés à l'usage des substances ni les troubles psychiatriques. De plus, l'emprisonnement coûte à l'État.

Le Dr 6 rappelle que les politiques avaient supprimé l'accès libre aux seringues en pharmacie dans l'espoir de « supprimer les toxicomanes ». Il prévient que nous devons poursuivre « un combat de tous les jours » pour privilégier l'accès aux soins.

Il fait également un parallèle (tout comme le Dr 2) avec le droit à l'IVG en France et attire l'attention sur les courants conservateurs dans la société comme en politique.

Le Dr 6 déplore que la forme gélule de la méthadone ne puisse être prescrite qu'après au minimum une année de forme sirop, selon l'AMM. Le sirop altère la santé dentaire des patients. Il voudrait pouvoir instaurer des traitements par méthadone gélules plus rapidement.

DISCUSSION

Résultats du travail

Objectifs atteints

Nous avons pu voir tout au long de ce travail les nombreux bénéfices apportés par la mise sur le marché des traitements de substitution. Les médecins interrogés sont tous convaincus de leur efficacité sur la diminution des consommations d'opiacés, la réintégration sociale via le travail mais surtout par la reprise d'une vie sociale décentrée du produit, et une liberté par rapport aux consommations. La littérature, principalement, nous apporte des éléments positifs concernant la diminution de toute forme de délinquance sous TSO, et par conséquent, une diminution des coûts liés à la recherche, la consommation d'opiacés et leurs conséquences.

Les résultats observés tant dans la littérature que par l'expérience des médecins sont plus mitigés quant à la consommation d'autres substances, notamment l'alcool.

La littérature a souvent porté une attention particulière aux objectifs de santé publique, ainsi qu'à la diminution des coûts, qui est un argument non négligeable pour les pouvoirs publics avant de débiter un projet.

On a pu remarquer également une nette amélioration des considérations et de la prise en charge des femmes pendant leur grossesse.

Cependant, nombre des médecins déplorent encore une méconnaissance, voire un mépris des usagers de drogues, des considérations et des prises en charge qui freinent le retour vers le soin et peuvent même écarter certains patients du système de santé.

Limites des TSO

Certains médecins déplorent le mésusage des TSO, en particulier la buprénorphine. Ceci est confirmé par le rapport de l'OFDT de mars 2019 (inhalation, consommation intraveineuse ou par voie orale de buprénorphine achetée sur le marché noir : 20 % des usagers de méthadone et 26 % pour la buprénorphine se fournissent sur le marché noir).(1)

La méthadone en gélules est parfois mésusée, la forme sirop également mais de façon plus anecdotique.(1)

Ce rapport nuance : « Le mésusage traduit une diversité de finalités (auto substitutive, addictive) » et « Une pratique de mésusage peut également constituer une étape vers une prise en charge

médicale pour les usagers en demande de traitement consommant déjà de la méthadone qu'ils se sont procurés sur le marché noir » et concorde avec l'avis de certains médecins interrogés qui déplorent une mauvaise prise en charge de certains patients, qui induit un mésusage pour obtenir un apaisement.

Il semblerait, d'après certains médecins et articles, que la persistance de la consommation d'alcool voire son augmentation soit perçue comme une amélioration de la qualité de vie des patients.

On retrouve une persistance des overdoses par méthadone en France (environ 40 % des surdoses liées aux opiacés) et plus étonnamment par la buprénorphine (10 % des surdoses). L'OFDT met l'accent sur les détenus qui sortent de prison et les patients naïfs, plus vulnérables.(1)

Forces et faiblesses du travail

Recueil des informations

Recueil des données bibliographiques

Les études référencées dans cette thèse sont tous issus d'article publiés dans la base de données scientifiques *Pubmed*. Ils ont été recueillis en fonction de mots clés (substitution treatment, TSO, addiction treatment...), en insistant sur les années précédant 1995. Ce travail n'est pas une méta-analyse mais s'est concentré sur les études probantes, celles qui ont eu des résultats bénéfiques en faveur des TSO.

Les articles étudiés sont tous en anglais ou français. Ainsi, il peut manquer des références pour certains pays.

Discours de médecins

Les entretiens réalisés avec les médecins ont eu lieu en 2019, soit plus de vingt ans après la commercialisation des TSO. Les questions étaient ouvertes et parfois orientées pour aborder certains bénéfices retrouvés dans la littérature et non abordés spontanément par le professionnel.

On ne peut exclure que l'évolution des pratiques et des mœurs ait pu altérer les souvenirs des débuts de leur carrière.

Nous cherchions des médecins pionniers dans la substitution. Ainsi, les médecins interrogés étaient tous en faveur de la substitution, et la pratiquaient même avant l'AMM en France pour

certain. Ainsi, ils avaient nécessairement une représentation positive des traitements. Cependant, comme nous l'avons vu, ils gardent leur sens critique et cherchent à améliorer la prise en charge.

Seuls des médecins de la région nantaise ont été interrogés. Nous avons vu que la plupart d'entre eux étaient membres d'une association encadrant la substitution avant l'AMM de la méthadone et de la buprénorphine, et avaient suivis des formations par des confrères.

Il serait intéressant de voir si ce type de formation a été anecdotique en France ou si c'était la norme à cette époque, afin d'évaluer les inégalités de prise en charge des patients dans les années 1990.

Pour aller plus loin

Nous avons eu les retours de médecins, d'articles français et étrangers afin d'étudier tous les aspects améliorés par les traitements de substitution.

Il serait pertinent d'interroger les patients eux-mêmes, en particulier ceux qui ont débuté leur traitement il y a plusieurs années, afin de constater au mieux les effets bénéfiques sur la qualité de vie. Ces patients sont au cœur d'une prise en charge longue, ils en connaissent souvent la complexité. Avoir leur avis sur les aspects à améliorer est primordial pour favoriser l'observance et améliorer la prise en charge des nouveaux sujets.

Cependant, les médecins interrogés ont observé un changement des profils et des habitudes des patients. La médecine doit donc s'y adapter.

Il aurait également été pertinent d'interroger un médecin exerçant à la sécurité sociale depuis les années 1990, afin de connaître leurs opinions sur les débuts de la prise en charge et sur les contrôles actuels, en particulier concernant les prescriptions de morphine hors AMM.

Perspectives

Les médecins rencontrés ont été unanimes sur l'importance de ces traitements, mais aussi sur l'importance de la poursuite de la volonté politique et médicale de prendre en charge, de mieux en mieux, une population encore méprisée par le commun des mortels, et à plus grands regrets par certains professionnels de santé, en manque de formation ou tout simplement d'implication.

Il semble essentiel d'envisager des prises en charge adaptées à chaque consommateur, patient ou non, en fonction de ses objectifs, et non, comme cela se faisait au début de la substitution, d'imposer une abstinence moralisatrice. Pour cela, l'ouverture des salles de consommation à moindres risques semble primordiale d'après les professionnels, la substitution injectable doit être étudiée en France, et la politique répressive sur la consommation des substances doit changer.

CONCLUSION

La mise sur le marché des TSO s'est accompagnée de multiples espoirs d'amélioration de la santé des usagers d'opiacés, de l'intégration sociale d'une population largement marginalisée et d'une diminution de la délinquance et de tous les coûts engendrés.

Nous avons pu voir que nombre d'entre eux ont été atteints, et qu'il restait encore à faire pour prendre en charge des profils très différents d'usagers de drogues, et de patients.

Cependant, il est difficile de statuer sur le rôle même des molécules dans l'amélioration de tous les aspects précités. En effet, la réinsertion dans le système de santé est indispensable pour améliorer les comorbidités, par exemple : ce n'est pas le TSO en lui-même qui diminue les séroconversions. Ce serait donc plutôt l'ensemble des moyens de réductions des risques et des dommages, dont le TSO n'est qu'un outil, qui permettrait la plupart des bénéfices observés : réinsertion sociale, diminution des pathologies associées à la consommation de substances psychoactives...

Le TSO seul, d'un point de vue plus modeste et pharmacologique, ne permet que d'éviter le syndrome de sevrage et le craving aux opiacés, d'où l'importance du développement et du maintien des structures adaptées pour la prise en charge des consommateurs.

Il reste de nombreux espoirs quant à l'avenir : élargir le champ de prise en charge par la mise à disposition de structures de plus en plus spécialisées, en particulier les salles de consommation à moindres risques, qui se développent en France.

On peut également souhaiter l'apparition d'une substitution injectable pour les patients ne supportant pas une substitution orale ou ayant développé une forte dépendance au geste de l'injection. Pour ces patients, on peut espérer de cette offre de soin une entrée dans le système de soin.

Des évolutions législatives sont aussi à envisager. Cependant, le débat actuel est plutôt orienté vers la dépénalisation du cannabis.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brisacier A-C. Tableau de bord « Traitements de substitution aux opioïdes ». OFDT. 2019;19.
2. Claude Olievenstein. La drogue ou la vie. Robert Laffont. Avril 1983. (Vécu).
3. Segal A, Trépardoux F. Les Formulaires de Magendie (1821-1840). *Hist Sci Médicales*. 2015;TOME XLVIV(2):141-56.
4. Histoire de l'héroïne [Internet]. ASUD. 2013 [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.asud.org/2013/01/23/histoire-5/>
5. Uchtenhagen AA. Heroin maintenance treatment: from idea to research to practice. *Drug Alcohol Rev*. mars 2011;30(2):130-7.
6. Chappard P. [Opiate substitution: the users' point of view]. *Ann Pharm Fr*. sept 2009;67(5):365-8.
7. Inserm (dir.). Médicaments psychotropes : Consommations et pharmacodépendances. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2012, XII-586 p.271-99 - (Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/2072>. In: INSERM.
8. Reynaud M. Comprendre les addictions : l'état de l'art. In: *Traité d'addictologie*. Lavoisier Médecine. 2016. p. 26. (Traités).
9. Netgen. Nouvelles lumières sur la physiopathologie moléculaire de l'addiction [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-65/2155>
10. Auriacombe M, Fatséas M, Dubernet J, Daulouède J-P, Tignol J. French field experience with buprenorphine. *Am J Addict*. 2004;13 Suppl 1:S17-28.
11. Bell J, Dru A, Fischer B, Levit S, Sarfraz MA. Substitution therapy for heroin addiction. *Subst Use Misuse*. août 2002;37(8-10):1149-78.
12. Histoire du préservatif | Fil santé jeunes [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.filsantejeunes.com/histoire-du-preservatif-5141>
13. Michel L. Traitements de substitution aux opiacés : état des lieux du point de vue du médecin. *Ann Pharm Fr*. sept 2009;67(5):369-73.
14. Resnick RB, Schuyten-Resnick E, Washton AM. Narcotic antagonists in the treatment of opioid dependence: review and commentary. *Compr Psychiatry*. avr 1979;20(2):116-25.
15. Cucchia AT, Monnat M, Spagnoli J, Ferrero F, Bertschy G. Ultra-rapid opiate detoxification using deep sedation with oral midazolam: short and long-term results. *Drug Alcohol Depend*. 1 nov 1998;52(3):243-50.
16. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, éditeur. Reviewing current practice in drug-substitution treatment in the European Union. Luxembourg : Lanham, MD:

Office for Official Publications of the European Communities; Bernan Associates [distributor]; 2000. 280 p. (EMCDDA insights series).

17. Byrne G. From Metrecal to methadone. *Science*. 9 déc 1988;242(4884):1383.
18. Dole VP, Nyswander M. A MEDICAL TREATMENT FOR DIACETYLMORPHINE (HEROIN) ADDICTION. A CLINICAL TRIAL WITH METHADONE HYDROCHLORIDE. *JAMA*. 23 août 1965;193:646-50.
19. Collin C, Tricotel A, Courné M-A. A propos du traitement de substitution aux opiacés. *Rev Epidemiol Sante Publique*. avr 2013;61(2):93-4.
20. Auriacombe M, Grabot D, Daulouède JP, Vergnolle JP, O'Brien C, Tignol J. A naturalistic follow-up study of French-speaking opiate-maintained heroin-addicted patients: effect on biopsychosocial status. *J Subst Abuse Treat*. déc 1994;11(6):565-8.
21. Arnould JF, Pinaud M. Pharmacologie de la buprénorphine. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1991;10(6):559-64.
22. 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*. avr 1978;35(4):501-16.
23. Robinson GM, Dukes PD, Robinson BJ, Cooke RR, Mahoney GN. The misuse of buprenorphine and a buprenorphine-naloxone combination in Wellington, New Zealand. *Drug Alcohol Depend*. juin 1993;33(1):81-6.
24. Brooke D, Fudala PJ, Johnson RE. Weighing up the pros and cons: help-seeking by drug misusers in Baltimore, USA. *Drug Alcohol Depend*. oct 1992;31(1):37-43.
25. Dupont RL. Heroin addiction treatment and crime reduction. *Am J Psychiatry*. janv 1972;128(7):856-60.
26. Kooyman M. The drug problem in The Netherlands. *J Subst Abuse Treat*. 1984;1(2):125-30.
27. Westermeyer J, Soudaly C. Lessons from a methadone treatment program in Laos, 1972-75. *Drug Alcohol Depend*. mars 1984;13(2):89-106.
28. Le Dreau A. État des lieux de 20 ans de délivrance de traitements substitutifs aux opiacés à l'officine: quelle est la durée de prescription de ces traitements ? [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2018.
29. Blom Y, Bondesson U, Gunne LM. Effects of buprenorphine in heroin addicts. *Drug Alcohol Depend*. sept 1987;20(1):1-7.
30. Lal B, Singh G. Experiences of a methadone detoxification programme for opium addicts. *Drug Alcohol Depend*. oct 1976;1(6):391-8.
31. Jones BE, Prada JA. Drug-seeking behavior during methadone maintenance. *Psychopharmacologia*. 1975;41(1):7-10.

32. Liappas JA, Jenner FA, Vicente B. Literature on methadone maintenance clinics. *Int J Addict.* sept 1988;23(9):927-40.
33. Wieland WF, Chambers CD. Methadone maintenance: a comparison of two stabilization techniques. *Int J Addict.* déc 1970;5(4):645-59.
34. Brown BS, DuPont RL, Bass UF, Brewster GW, Glendinning ST, Kozel NJ, et al. Impact of a large-scale narcotics treatment program: a six month experience. *Int J Addict.* 1973;8(1):49-57.
35. Hubbard RL, Rachal JV, Craddock SG, Cavanaugh ER. Treatment Outcome Prospective Study (TOPS): client characteristics and behaviors before, during, and after treatment. *NIDA Res Monogr.* 1984;51:42-68.
36. Cushman P, Trussell R, Gollance H, Newman R, Bihari B. Methadone maintenance treatment of narcotic addiction: a unit of medical care based on over 50,000 patient treatment years. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1976;3(2):221-33.
37. Weinstein SP, Gottheil E, Sterling RC, DeMaria PA. Long-term methadone maintenance treatment: some clinical examples. *J Subst Abuse Treat.* juin 1993;10(3):277-81.
38. Iguchi MY. Drug abuse treatment as HIV prevention: changes in social drug use patterns might also reduce risk. *J Addict Dis.* 1998;17(4):9-18.
39. Perkins ME, Bloch HI. Survey of a methadone maintenance treatment program. *Am J Psychiatry.* avr 1970;126(10):1389-96.
40. Charuvastra VC, Panell J, Ling W, Ouren J. Follow-up study of subjects on methadyl acetate and methadone. *Drug Alcohol Depend.* nov 1980;6(5):273-84.
41. Gottheil E, Sterling RC, Weinstein SP. Diminished illicit drug use as a consequence of long-term methadone maintenance. *J Addict Dis.* 1993;12(4):45-57.
42. Metzger DS, Woody GE, McLellan AT, O'Brien CP, Druley P, Navaline H, et al. Human immunodeficiency virus seroconversion among intravenous drug users in- and out-of-treatment: an 18-month prospective follow-up. *J Acquir Immune Defic Syndr.* sept 1993;6(9):1049-56.
43. Goldstein A, Herrera J. Heroin addicts and methadone treatment in Albuquerque: a 22-year follow-up. *Drug Alcohol Depend.* déc 1995;40(2):139-50.
44. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 juill 2009; (3):CD002209.
45. Marsch LA. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. *Addict Abingdon Engl.* avr 1998;93(4):515-32.
46. Darke S, Baker A, Dixon J, Wodak A, Heather N. Drug use and HIV risk-taking behaviour among clients in methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* févr 1992;29(3):263-8.

47. Poloméni P, Pachabezian V, Pequart C, Glauzy C, Bouthillon-Heitzmann P. Évolution de patients traités par méthadone en médecine générale. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. déc 2013;42(12):1660-2.
48. Fatseas M, Auriacombe M. Why buprenorphine is so successful in treating opiate addiction in France. *Curr Psychiatry Rep.* oct 2007;9(5):358-64.
49. Hunt D, Spunt B, Lipton D, Goldsmith D, Strug D. The costly bonus: cocaine related crime among methadone treatment clients. *Adv Alcohol Subst Abuse.* 1986;6(2):107-22.
50. 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.* oct 1994;36(2):109-13.
51. 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(4):465-74.
52. Lovejoy M, Rosenblum A, Magura S, Foote J, Handelsman L, Stimmel B. Patients' perspective on the process of change in substance abuse treatment. *J Subst Abuse Treat.* août 1995;12(4):269-82.
53. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Outcome after methadone treatment: influence of prior treatment factors and current treatment status. *Drug Alcohol Depend.* juin 1994;35(3):223-30.
54. Judson BA, Ortiz S, Crouse L, Carney TM, Goldstein A. A follow-up study of heroin addicts five years after first admission to a methadone treatment program. *Drug Alcohol Depend.* nov 1980;6(5):295-313.
55. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. *Presse Médicale.* oct 2004;33(18):41-7.
56. Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): a national prospective cross-registry study. *Drug Alcohol Depend.* 1 avr 2008;94(1-3):151-7.
57. Battjes RJ, Pickens RW, Brown LS. HIV infection and AIDS risk behaviors among injecting drug users entering methadone treatment: an update. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc.* 1 sept 1995;10(1):90-6.
58. Stark K, Müller R, Bienzle U, Guggenmoos-Holzmann I. Methadone maintenance treatment and HIV risk-taking behaviour among injecting drug users in Berlin. *J Epidemiol Community Health.* oct 1996;50(5):534-7.
59. Caplehorn JR, Ross MW. Methadone maintenance and the likelihood of risky needle-sharing. *Int J Addict.* mai 1995;30(6):685-98.
60. Serpelloni G, Carrieri MP, Rezza G, Morganti S, Gomma M, Binkin N. Methadone treatment as a determinant of HIV risk reduction among injecting drug users: a nested case-control study. *AIDS Care.* 1994;6(2):215-20.

61. Gowing LR, Farrell M, Bornemann R, Sullivan LE, Ali RL. Brief report: Methadone treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *J Gen Intern Med.* févr 2006;21(2):193-5.
62. Camacho LM, Bartholomew NG, Joe GW, Cloud MA, Simpson DD. Gender, cocaine and during-treatment HIV risk reduction among injection opioid users in methadone maintenance. *Drug Alcohol Depend.* mai 1996;41(1):1-7.
63. Longshore D, Hsieh SC, Anglin MD. Reducing HIV risk behavior among injection drug users: effect of methadone maintenance treatment on number of sex partners. *Int J Addict.* avr 1994;29(6):741-57.
64. Fugelstad A, Agren G, Romelsjö A. Changes in mortality, arrests, and hospitalizations in nonvoluntarily treated heroin addicts in relation to methadone treatment. *Subst Use Misuse.* déc 1998;33(14):2803-17.
65. Lazzarin A, Mella L, Trombini M, Uberti-Foppa C, Franzetti F, Mazzoni G, et al. Immunological status in heroin addicts: effects of methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* mars 1984;13(2):117-23.
66. Christie MJ, Harvey AI. Pharmacological options for management of opioid dependence. *Drug Alcohol Rev.* 1993;12(1):71-80.
67. Lejeune C, Aubisson S, Simmat-Durand L, Cneude F, Piquet M, Gourarier L, et al. [Withdrawal syndromes of newborns of pregnant drug abusers maintained under methadone or high-dose buprenorphine: 246 cases]. *Ann Med Interne (Paris).* nov 2001;152 Suppl 7:21-7.
68. Dole VP, Nyswander ME, Warner A. Successful treatment of 750 criminal addicts. *JAMA.* 16 déc 1968;206(12):2708-11.
69. Jacobs PE, Doft EB, Koger J. Methadone and criminality: a suburban perspective. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1978;5(1):51-8.
70. Sutker PB, Allain AN. Addict attitudes toward methadone maintenance: a preliminary report. *Int J Addict.* 1974;9(2):337-43.
71. Schut J, Steer RA, Gonzalez FI. Types of arrests recorded for methadone maintenance patients before, during, and after treatment. *Br J Addict Alcohol Other Drugs.* mars 1975;70(1):89-93.
72. Bowden CL, Maddux JF, Esquivel M. Arrests before and during methadone maintenance. *Int J Addict.* août 1978;13(6):921-31.
73. DeAngelis GG, McCaslin FC, Kaplan S, Ungerleider JT. The impact of methadone and drug-free treatment on criminal behavior. *Drug Alcohol Depend.* oct 1976;1(6):399-413.
74. Gearing FR. Methadone maintenance treatment. Five years later--where are they now? *Am J Public Health.* déc 1974;64 Suppl 12:44-50.
75. Reisinger M. Buprenorphine as new treatment for heroin dependence. *Drug Alcohol Depend.* déc 1985;16(3):257-62.

76. Bilal S, Menares J, De La Selle P, Toufik A, Perdrieux Y. [Effect of maintenance treatments on social life. A study with general practitioners]. *Ann Med Interne (Paris)*. nov 2003;154 Spec No 2:S6-14.

Vu, le Président du jury,

Alain PINEAU

Vu, le Directeur et Co-directeur de thèse,

Caroline VIGNEAU

Marie GRALL-BRONNEC

Vu, le Directeur de l'UFR,

Gaël GRIMANDI

Nom - Prénoms : MOERMAN Sandrine

Titre de la thèse :

1996-2016 : Bilan sur les 20 ans des Traitements Substitutifs aux Opiacés

Résumé de la thèse :

Face aux constats de santé publique effectués dans les années 1990, à l'évolution du SIDA, aux overdoses et à la criminalité liée aux consommations de substances psychoactives, les pouvoirs publics ont autorisé la mise sur le marché des Traitements de Substitution aux Opiacés en France dès 1995 pour la méthadone et l'année suivante pour la buprénorphine.

Un travail de bibliographie sur les expériences européennes et internationales nous oriente sur les objectifs visés par les autorités de santé françaises.

20 ans après, à l'heure du bilan sur les apports des TSO, nous avons interrogé des médecins pionniers dans la prescription des TSO et l'accompagnement des usagers de drogues. Ils détaillent, en complément du travail de bibliographie, le contexte dans lequel ces traitements ont été commercialisés. Ces médecins ont également décrit les attentes qu'ils en avaient à l'origine et la révolution qu'ils ont engendré pour une patientèle stigmatisée et qui n'avait aucune solution thérapeutique. Ils détaillent l'évolution de leurs attentes, les difficultés rencontrées ainsi que les problématiques persistantes, et imaginent les perspectives d'avenir quant à la prise en charge des usagers de drogues.

MOTS CLÉS

METHADONE, BUPRENORPHINE, TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES, USAGERS DE DROGUES, OBJECTIFS, PERSPECTIVES

JURY :

PRÉSIDENT : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie. Faculté de Pharmacie de Nantes.

ASSESEURS : Mme Caroline VIGNEAU, Maître de conférences de Pharmacologie et praticien hospitalier. Faculté de Médecine de Nantes.

Mme Marie GRALL-BRONNEC, Professeur des Universités et praticien hospitalier. Faculté de Médecine de Nantes.

Mr Paul BOLO, médecin généraliste.

Adresse de l'auteur : 5 rue Charles Brunellière, 44100 NANTES