

PARTIE B : ECLAIRAGES SPECIFIQUES

11. Buprénorphine, traitement, mésusage et pratique de prescription

Au cours des années 1970, la politique de lutte contre la toxicomanie n'envisageait d'autre objectif thérapeutique que le sevrage. Avec le développement de l'épidémie de VIH/sida chez les usagers de drogue par voie injectable dans les années 80, des dispositifs de réduction des risques (vente libre des seringues en 1987, développement de programmes d'échange de seringues) ont été progressivement développés. Les prises en charge ayant recours aux traitements de substitution aux opiacés ne se sont développées en France de manière significative que depuis 1996, s'appuyant en grande partie sur la prescription de buprénorphine haut dosage (BHD) et dans une moindre mesure sur celle de méthadone.

A partir de 1993, les traitements par méthadone sortent de leur statut expérimental, mais restent encadrés par des règles de prescription stricte : ils ne peuvent être initialisés que par des médecins exerçant dans un centre spécialisé de soins aux toxicomanes³⁰ (CSST). Le relais par un médecin de ville ne pourra être réalisé qu'une fois le patient stabilisé (Ministère des Affaires Sociales de la Santé et de la Ville, 1995). En début de traitement, la délivrance du produit est obligatoirement quotidienne, sous contrôle médical, et des analyses urinaires sont réalisées pour vérifier le bon déroulement du traitement. La prescription peut ensuite être effectuée pour une période de 14 jours, fractionnée en deux délivrances de 7 jours³¹. Les conditions d'accès aux programmes « méthadone » et de maintien dans ces programmes sont plus ou moins strictes selon les centres. Ils sont parfois très sélectifs.

Du fait des conditions d'accès, du trop faible nombre de places et de l'inégale répartition des centres sur le territoire national, l'offre de soins est apparue nettement insuffisante par rapport aux besoins. Par ailleurs, certains professionnels, plutôt acquis aux abords psychothérapeutiques de la dépendance, apparaissaient réticents à l'égard des traitements médicamenteux de la dépendance aux opiacés.

En conséquence, s'est mise en place en France au début de 1996, une offre thérapeutique complémentaire s'appuyant sur la buprénorphine haut dosage et sur une prescription initiale pouvant être réalisée par tout médecin. Le choix de la BHD par les autorités sanitaires s'est appuyé d'une part sur l'expérience préalable de médecins militants ayant eu recours à une présentation antalgique de buprénorphine (Temgesic®) pour substituer des personnes dépendantes aux opiacés et d'autre part sur l'absence de risque de surdose³² (contrairement à la méthadone) en cas d'usage de BHD sans autre molécule psychotrope.

Cadre de la prescription

Le texte légal (Ministère des Affaires Sociales de la Santé et de la Ville, 1996) précise que la prescription s'insère dans une prise en charge globale, psychologique et sociale, sans toutefois en présenter les modalités. De même, le travail en réseau réunissant centres spécialisés, médecins et pharmaciens de ville est préconisé mais ne constitue pas une obligation. Les modalités de prescription, précisées dans l'AMM (Autorisation de mise sur le marché), sont également plus souples que celles de la méthadone : la prescription est établie sur une ordonnance sécurisée pour une période maximale de 28 jours, fractionnée en

³⁰ Et depuis 2002 par les médecins des établissements de santé.

³¹ Arrêté du 8 février 2000, relatif au fractionnement de la délivrance des médicaments à base de méthadone.

³² La buprénorphine haut dosage est un agoniste-antagoniste morphinique. L'activité agoniste partielle limite les effets déprimeurs, notamment cardio-respiratoire.

délivrances de 7 jours sauf mention contraire expresse du prescripteur³³. Il est précisé que le traitement est réservé aux personnes volontaires de plus de 15 ans. L'unique critère de sélection des patients est l'existence d'une pharmacodépendance avérée aux opiacés.

Dans les années qui suivent l'AMM (Autorisation de mise sur le marché) de la BHD, un effort important de formation des médecins est fourni. Il est principalement assuré par le laboratoire producteur, sur la base de documents rédigés par des professionnels du secteur. Une formation est également délivrée au sein des réseaux, et au sein des organismes de formation continue, soutenue par des subventions publiques. Enfin, les formations universitaires en toxicomanie intègrent ces nouvelles possibilités de traitement.

La pratique de prescription de la BHD connaît une diffusion assez large auprès des médecins généralistes qui en sont les principaux prescripteurs. Les médecins libéraux ont prescrit 93,2 % de la BHD délivrée en 2002 (Assurance Maladie, 2003).

Sur la base d'une étude portant sur treize agglomérations de France métropolitaine, on peut estimer qu'en 2002, 35 % des médecins généralistes ont prescrit un traitement par buprénorphine haut dosage. Toutefois, on note des variations importantes d'une agglomération à l'autre (de 23 % à 60 %). Le nombre de médecins généralistes prescripteurs continue à progresser. Il s'est accru de 11 % entre le premier semestre 2001 et le deuxième semestre 2002 (A. Cadet-Taïrou et Cholley, 2004).

Cependant, l'activité de prescription est fréquemment concentrée sur un nombre restreint de médecins. Au cours du deuxième semestre 2002, les 20 % de médecins les plus prescripteurs de traitements substitutifs réalisent 73 % des prises en charge. En 2001, seuls 10 % des médecins généralistes appartiennent à un réseau « toxicomanie » et ceux-ci suivraient en moyenne 32 patients toxicomanes par an, contre 6 pour les médecins hors réseau (Coulomb *et al.*, 2002). La proportion de praticiens ayant prescrit un traitement substitutif à un ou deux patients seulement en 6 mois s'élève à 59 % des prescripteurs. Si la prescription d'un traitement de substitution par BHD semble une pratique répandue, une part importante des médecins ne dispose que d'une faible pratique de ces traitements. Ceci peut-être en lien avec un manque de formation puisque 81 % de ceux qui voient moins de 10 patients par an s'estiment insuffisamment ou non formés (Coulomb *et al.*, 2002).

Dans ce cadre de prescription, il est difficile d'estimer la part des patients qui bénéficient d'un traitement complémentaire au traitement médicamenteux. Soixante douze pour cent des médecins généralistes disent proposer un soutien psychologique en accompagnement du traitement (Coulomb *et al.*, 2002). Toutefois beaucoup éprouvent des difficultés à faire prendre en charge leur patient sur le plan psychologique ou psychiatrique dans les centres spécialisés ou à l'hôpital.

Les patients traités

Combien sont-ils ?

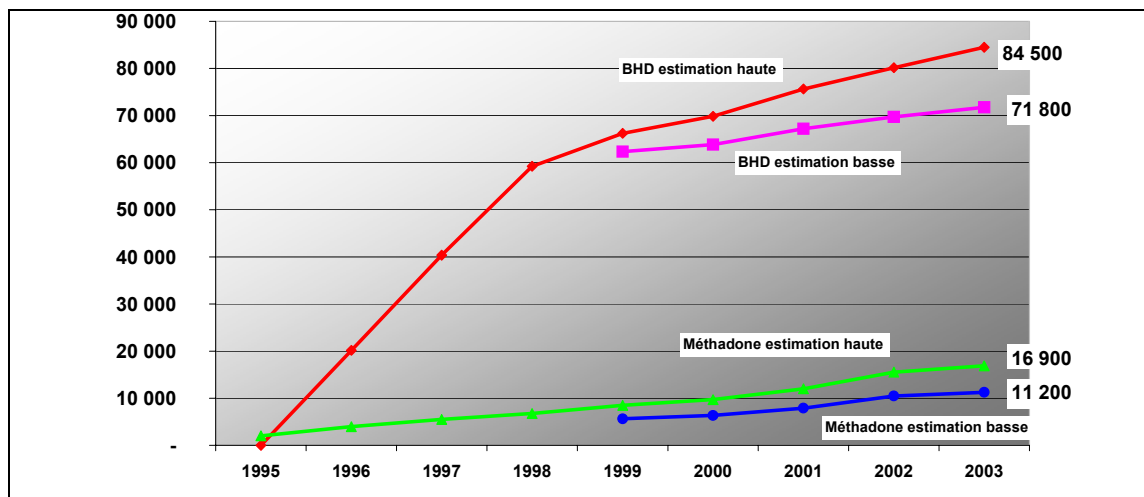
L'évolution de la diffusion du Subutex parmi les personnes dépendantes aux opiacés est habituellement suivie en divisant les quantités vendues par des estimations de doses thérapeutiques moyennes. Ce nombre théorique de patients traités se situe entre **71 600 et 84 500** personnes, en 2003³⁴, soit un peu moins de la moitié du nombre de consommateurs

³³ Arrêté du 20 septembre 1999 relatif au fractionnement de la délivrance de certains médicaments à base de buprénorphine.

³⁴ Estimations OFDT à partir des données SIAMOIS / InVS et CNAMTS. La valeur haute tient compte d'une dose moyenne théorique de 8 mg, la valeur basse tient compte de la projection d'une série de doses médianes délivrées aux patients et observées sur 13 agglomérations.

problématiques d'opiacés en France (Graphique 8). Après une croissance importante, la tendance est maintenant à la stagnation du nombre de patients recevant de la BHD et même à la décroissance sur les zones où la pratique de la substitution a été massive et ancienne (A. Cadet-Taïrou et Cholley, 2004).

Graphique 8 : Estimation du nombre de consommateurs de traitement de substitution



Sources : Données SIAMOIS / InVS et estimations OFDT

Cependant, après sa mise sur le marché en 1996, la BHD devient rapidement, en termes quantitatifs, le premier traitement de la dépendance aux opiacés en France.

Le cadre peu restrictif de la prescription de la BHD adopté en France a eu pour conséquence de rendre ce produit très disponible, que ce soit par le biais de prescriptions médicales ou sur le marché parallèle. En marge de patients intégrés à moyen ou long terme dans un protocole thérapeutique, sont donc identifiées des personnes qui reçoivent des prescriptions de manière plus ou moins épisodique, une ou deux fois dans un semestre ou qui présentent de multiples interruptions de traitement (**au moins 22 000 personnes** fin 2002, selon les estimations OFD³⁵). Il faut ajouter à ces consommateurs, un peu moins de 5000 personnes qui multiplieraient les consultations dans un objectif de trafic.

A ces usagers « sous prescription totale ou partielle » s'ajoutent des consommateurs « hors prescription » difficilement dénombrables (Figure 1). Dans l'enquête « Première ligne 2003 » du dispositif TREND³⁶, 24 % des usagers de Subutex® au cours du mois écoulé, l'acquiert exclusivement au marché noir et 25 % l'y acquièrent partiellement (Bello *et al.*, à paraître).

Ainsi, le nombre de **patients sous BHD réellement insérés dans un processus de traitement** ne dépasserait pas **52 000** en 2002. Pour comparaison, l'effectif des patients traités par méthadone en juin 2003 concernerait à peu près 11 000 personnes.

Qui sont-ils ?

La plupart (76 % à 79 %) des consommateurs de BHD sont des hommes. Selon les sources, l'âge moyen des consommateurs se situe entre 30 ans et demi (2003) et 34 ans et 5 mois (2002) (A. Cadet-Taïrou et Cholley, 2004; Bello *et al.*, à paraître; Claroux-Bellocq *et al.*, 2003; Thirion, 2003). La tendance est à l'élévation de l'âge, probablement liée à un effet cohorte : les patients vieillissent avec leur traitement.

³⁵ Estimations OFDT à partir de données de remboursement de l'Assurance Maladie : Elles ont permis d'estimer un effectif national de personnes ayant bénéficié de remboursement sur 3 mois (2000 avec projection en 2002) puis d'étudier les doses délivrées et les comportements de consultation des patients (polyprescription, prescriptions irrégulières), pour chaque semestre entre 1999 et 2002, sur 13 agglomérations françaises

³⁶ Le système d'information du réseau TREND s'intéresse aux usagers fréquentant les structures de premières lignes (programmes d'échange de seringues, boutiques...). Beaucoup sont des usagers encore actifs. Certains consomment le Subutex® dans le cadre d'un suivi médical (protocole) d'autres, non.

On observe des variations importantes de l'âge moyen des patients qui s'expliquent en partie par les écarts d'ancienneté des pratiques de substitution au sein des différentes agglomérations étudiées (A. Cadet-Taïrou et Cholley, 2004). Ces différences sont également le reflet des variations de l'âge selon les groupes de population. Les patients consommant de la buprénorphine dans le cadre d'un suivi médical sont plus âgés que les patients consommant le Subutex® hors protocole (31,7 vs 29,2) (CEIP de Marseille, 2003).

Les femmes sont en moyenne plus jeunes que les hommes (0,7 ans d'écart entre hommes et femmes pour l'ensemble des patients ayant reçu une prescription de Subutex® (A. Cadet-Taïrou et Cholley, 2004), 1,8 ans dans les structures de première ligne) (Bello *et al.*, à paraître). Ceci est peut être lié à une entrée des femmes dans un processus thérapeutique plus précoce que les hommes.

Les patients sous Subutex® sont fréquemment dans des situations précaires : 56 % des patients ayant reçu une prescription au 2^{ème} semestre 2002 bénéficient de la CMU (couverture maladie universelle³⁷) contre 7 % de la population française (A. Cadet-Taïrou et Cholley, 2004; Claroux-Bellocq *et al.*, 2003). Parmi les usagers des structures de première ligne, les plus jeunes [15-24 ans] ont plus souvent un logement précaire (64 %) que les plus âgés (45 %) et une absence totale de couverture sociale (17 %) (Bello *et al.*, à paraître).

Les patients recevant de la méthadone, qui représentent entre 12 % et 18 % des patients sous traitement de substitution sont plus âgés de deux ans en moyenne et un peu plus souvent des femmes que les patients sous Subutex® (24 % vs 21 % parmi les patients sous protocole thérapeutique fréquentant les CSST) (CEIP de Marseille, 2003). Cependant, des données locales montrent que les écarts de sex-ratios entre les deux populations sont inconstants (A. Cadet-Taïrou et Cholley, 2004). Les différences de structures d'âge ne sont pas non plus systématiques. La tendance est à une homogénéisation des populations sous buprénorphine et sous méthadone (A. Cadet-Taïrou et Cholley, 2004).

Les impacts positifs des traitements par buprénorphine haut dosage

L'ensemble des informations disponibles, bien que parcellaires, relevées à un niveau individuel ou collectif, permet de dresser un bilan positif des stratégies thérapeutiques incluant le recours à un médicament de substitution aux opiacés. Quelques études, produites surtout au début de la diffusion des traitements substitutifs en France, ont permis de disposer d'un suivi individuel longitudinal des patients, par des médecins généralistes impliqués dans la prise en charge des toxicomanes, exerçant en secteur libéral ou en CSST : SPESUB (1996) (Duburcq *et al.*, 2000), ARES 92 (1996) (Barbier et Lert, 2001), ANISSE (2000) (Batel *et al.*, 2001) par exemple. Les suivis portent sur des périodes allant de 6 mois à 2 ans. Comme pour toute analyse longitudinale, les évaluations concernent uniquement les sujets qui se sont maintenus dans le système de soins initial, mais ces études sont seules capables d'observer les impacts réels des traitements de substitution au niveau des individus. Deux études rétrospectives viennent compléter leurs résultats, celle de Bilal (1999) (Bilal *et al.*, 2003) et l'enquête AIDES (2001) (AIDES, 2002), menée du point de vue des patients.

En termes d'usage, on constate un éloignement progressif de la logique toxicomaniaque. Le recours aux substances illicites diminue, les pratiques d'injections également. Le partage du matériel et des seringues deviendrait moins courant. Le traitement de substitution est également, pour le patient, l'occasion d'une amélioration du recours aux soins, même si tout n'est pas résolu. Il permet notamment un meilleur accès aux traitements antirétroviraux (Carrieri *et al.*, 1999). Enfin, les résultats positifs de la BHD délivrée pendant la grossesse sur l'état de la mère et de l'enfant ne font aucun doute (Lejeune *et al.*, 2003). Ces différentes études de suivis d'usagers en traitement de substitution ou les études qualitatives menées

³⁷ Frais de santé couverts sans cotisation, accordé aux personnes à très faibles revenus.

auprès d'usagers (Milhet, 2002), témoignent de l'aide apportée par la substitution dans le processus de réinsertion sociale. Les conditions de logement ont tendance à s'améliorer, comme les situations de travail et l'accès à la couverture sociale. Le tissu relationnel se déplace, s'éloignant du « réseau » lié à la toxicomanie. Enfin le ressenti des patients quant à la qualité de leur vie s'améliore. En outre, la prise d'un traitement de substitution pendant une période d'incarcération limiterait le nombre des incarcérations ultérieures (Levasseur L. et al, 2002).

Au plan de la santé publique, l'élément le plus marquant se situe dans la chute importante des décès par surdoses, attestés par la convergence de plusieurs sources (Lopez *et al.*, à paraître), même si le bénéfice ne peut en être attribué aux seuls traitements de substitution. L'épidémie liée au VIH, particulièrement forte chez les toxicomanes injecteurs, s'est également considérablement ralentie. La moindre fréquence de l'injection pourrait y avoir contribué.

Les tentatives de comparaison entre traitement par BHD et par méthadone, achoppent en France sur les importantes différences des conditions de prescriptions de ces deux substances et du cadre thérapeutique proposé. De ce fait, les populations traitées dans un cadre ou dans l'autre sont assez différentes, générant des biais importants.

Mésusages

S'il a permis de nombreuses améliorations de l'état et des conditions de vie des personnes dépendantes aux opiacés, le développement des traitements par la BHD s'est également accompagné de l'apparition de conséquences indésirables. Les mésusages constatés portent d'une part sur le mode d'obtention du médicament (acheté dans la rue où il fait l'objet d'un trafic) et d'autre part sur l'usage qui en est fait.

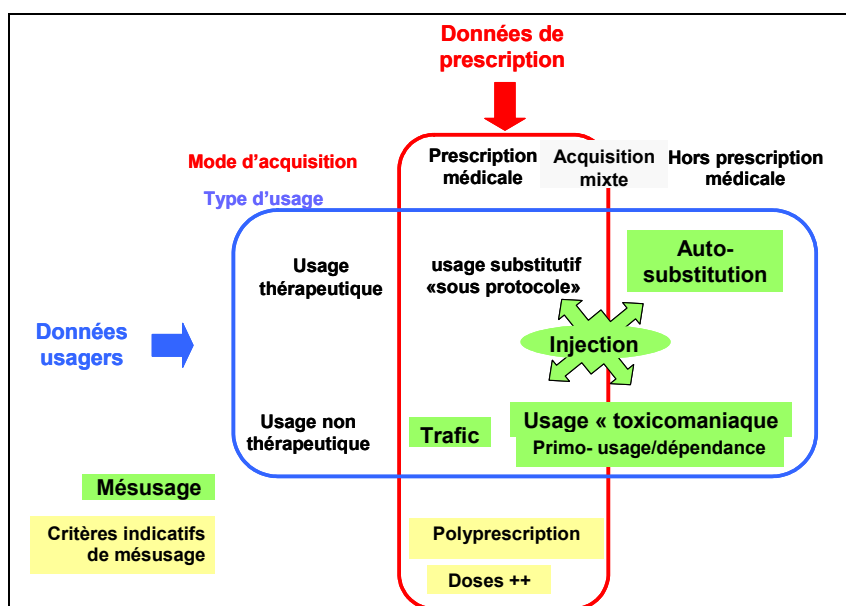
Concernant les usages indésirables, on est amené à distinguer :

- L'usage **thérapeutique hors protocole** ou **auto-substitution** (de patients dépendants aux opiacés, faisant un usage substitutif du Subutex® en dehors du cadre d'un suivi médical.
- L'**usage toxicomaniaque** : Pour d'autres, le recours à la BHD ne vise pas à l'arrêt de la consommation d'héroïne. Il s'agit d'une modalité de gestion de la consommation d'opiacés. Il existe alors un continuum de situations entre l'utilisation de la BHD comme n'importe quelle autre drogue pour gérer sa consommation d'héroïne, comme produit de dépannage où comme produit de maintenance, et l'auto-substitution.
- Un **usage non substitutif (primo-consommation et primo-dépendance)** a été clairement repéré depuis 3 à 4 ans par le dispositif TREND. Cet usage ne découle pas d'une pharmacodépendance opiacée pré-existante : Il s'agit d'un **usage toxicomaniaque** ou destiné à gérer des difficultés diverses.

L'approvisionnement dans le cadre d'un usage non thérapeutique s'effectue chez un médecin aussi bien qu'au marché noir.

De plus, dans le cadre d'un traitement de substitution ou non, l'**injection de la buprénorphine** (théoriquement non injectable) s'est développée, limitant d'une part l'impact des traitements de substitution sur l'injection, mais entraînant surtout des conséquences sanitaires préoccupantes. Enfin, son utilisation par certains usagers comme d'une drogue, dans un cadre substitutif ou non, conduit à des **associations dangereuses**, notamment avec les benzodiazépines, à l'origine de surdoses potentiellement létales.

Figure 1 : Pratiques des consommateurs de Subutex® en fonction de l'usage et du mode d'acquisition



Source : OFDT

Il apparaît très difficile, voire impossible de tracer une limite claire entre usage auto substitutif (thérapeutique) et usage toxicomaniaque (non thérapeutique), les deux pouvant d'ailleurs être alternativement en jeu. Dans les structures de première ligne (2003), qui accueillent le plus souvent des usagers encore dans leur parcours toxicomaniaque 41 % des personnes ont consommé du Subutex® au cours du mois écoulé. Parmi eux, 13 % en font exclusivement un usage toxicomaniaque, tandis que 34 % mêlent un usage thérapeutique et un usage toxicomaniaque. Les patients les plus âgés sont plus fréquemment engagés dans une démarche thérapeutique (Tableau 23).

Si l'on ne peut enfermer l'expérience de chacun dans un schéma général, il semble toutefois qu'une part des usagers dépendants aux opiacés évolue graduellement : la buprénorphine est d'abord considérée comme un substitut occasionnel, puis comme un moyen de maintenance autogérée, pour peut-être s'intégrer enfin dans un processus thérapeutique (Milhet, 2002). Ainsi, la consommation de buprénorphine hors protocole a précédé dans nombre de cas la consommation prescrite : 28 % des usagers de l'enquête AIDES (2001) disent avoir régulièrement consommé leur produit de substitution plusieurs mois avant de se le faire prescrire par un médecin (AIDES, 2002).

Tableau 23 : Fréquence des motifs d'utilisation de la BHD au cours du mois écoulé, en 2003, parmi les participants à l'enquête « première ligne 2003 » selon le groupe d'âge

	15-24 ans	25-34 ans	35 ans et plus	Ensemble
Pour se soigner	47 %	50 %	66 %	54 %
Pour « se défoncer »	20 %	10 %	13 %	13 %
Les deux	33 %	40 %	21 %	34 %
Total	100 % (n=80)	100 % (n=209)	100 % (n=100)	100 % (n=389)

Source : TREND/OFDT (Bello et al., à paraître)

L'auto-substitution

Plusieurs études confirment l'existence de la substitution auto-gérée (Reynaud-Maurupt et Verchère, 2002; Escots et Fahet, 2003a; Bello et al., à paraître). Les raisons de ce recours à la substitution de rue sont multiples, mais semblent notamment liées à la précarité. Ainsi, dès 2001, le dispositif TREND repère l'existence de consommateurs très précarisés ou en

errance, des jeunes et des adolescents, et des personnes qui auraient initié leur consommation de BHD en milieu carcéral. En 2002, le dispositif relève encore « l'existence d'une population très marginalisée, notamment les migrants qui n'a pas ou ne souhaite pas avoir à faire avec le système de soins » (Bello *et al.*, 2003).

Les 202 usagers de BHD hors prescription médicale, rencontrés lors de l'enquête ASUD/OFD (2000) (Bello, 2001) évoquent en premier lieu la plus grande accessibilité du produit (35 %) pour motiver leur utilisation de BHD détournée. La majorité des usagers qui donnent cette raison déclarent ne pas avoir de couverture sociale adéquate et considèrent que le Subutex® de rue revient moins cher qu'en pharmacie. L'insuffisance des doses prescrites par le médecin, au regard des besoins ressentis est évoquée par 29 % des usagers. Les autres raisons sont le fait de s'injecter (accroissement des doses nécessaires), le besoin d'anonymat (9 %), notamment chez des mineurs ou de jeunes majeurs bénéficiant encore de la couverture sociale de leurs parents qu'ils ne souhaitent pas informer de leur consommation. Enfin 6 % ont une consommation épisodique et 5 % s'approvisionnent dans la rue du fait du refus de leur médecin de prescrire.

D'autres données montrent que cette « substitution sauvage » est le fait d'usagers d'opiacés encore actifs et s'accompagne de conduites à risques plus fréquentes que les patients en protocole de traitement : leur pratique d'injection, y compris de BHD (Tableau 25) et leur consommation de produits licites et illicites sont plus importantes (Bello *et al.*, 2003; CEIP de Marseille, 2003).

Usage toxicomaniaque substitutif et non substitutif

Dans un usage toxicomaniaque chez des patients dépendants à l'héroïne, la BHD est considérée comme une drogue parmi d'autres, et utilisée comme une alternative à l'usage d'héroïne lorsque celle-ci fait défaut, si la dose d'héroïne disponible est insuffisante ou pour gérer la consommation d'autres substances. L'approvisionnement dans ce cadre est majoritairement illicite (Tableau 24).

Tableau 24 : Fréquence des modalités d'obtention de la BHD au cours du mois écoulé, en 2003, parmi les participants à l'enquête « première ligne 2003 » selon l'intentionnalité de l'usage

	Pour se soigner	Pour « se défoncer »	Les deux	Ensemble
Prescription uniquement	69 %	22 %	35 %	51 %
Marché noir uniquement	18 %	54 %	23 %	24 %
Les deux	13 %	24 %	42 %	25 %
Total	100 % (n=196)	100 % (n=46)	100 % (n=126)	100 % (n=368)

Source : TREND/OFD (Bello *et al.*, à paraître)

Depuis quelques années, il est apparu que la BHD représentait pour certains, un vecteur d'entrée ou de rechute dans la toxicomanie (**usage non substitutif**). Dans le cadre du réseau TREND, ce phénomène a fait l'objet en 2002 et 2003 d'une étude spécifique comprenant un volet quantitatif et un volet qualitatif (Escots et Fahet, 2003a). Trois situations d'usage non consécutif à une dépendance à l'héroïne sont repérées :

- l'usager qui consomme du Subutex® sans avoir jamais consommé d'autres opiacés auparavant (**primo-consommateur**). Ils représentent, en 2003, 6 % des usagers des structures de première ligne.
- l'usager pour qui la BHD est à l'origine d'une première pharmacodépendance aux opiacés (**primo-pharmacodépendance**, 11 %) ;

- l'ancien héroïnomanie qui, après avoir arrêté durablement sa dépendance à l'héroïne démarre une pharmacodépendance à la BHD sans continuité avec sa toxicomanie antérieure (**usage non consécutif**, 10 %).

L'ensemble de ces usagers représente environ un quart des usagers de BHD rencontrés dans les structures de première ligne en 2002.

Les usages non substitutifs de BHD concernent des tranches d'âge assez larges (de 15 à 51 ans) (Escots et Fahet, 2003a) et des profils sociodémographiques variés. L'essentiel de ce groupe est composé de jeunes très précarisés plus ou moins en situation d'errance. Mais l'usage non substitutif de la BHD concerne également des consommateurs plus âgés qui n'avaient pas développé de dépendance à un opiacé ; des sujets parfois très éloignés des usages de drogues ; des usagers de l'espace festif qui régulent leurs consommations de psychostimulants ou l'utilisent à des fins de défonce; des délinquants non toxicomanes à l'occasion d'une incarcération ; des personnes très précarisées, vivant dans la rue, en squat ou en institution, parmi lesquelles se retrouvent, entre autres, des personnes issues de l'immigration, précaire ou clandestine. En Guyane, de jeunes créoles l'utilisent pour réguler leur consommation de crack. On observe également un usage non substitutif de BHD dans des publics mieux insérés socio-professionnellement ou en voie de l'être, puisque l'enquête qualitative a permis de rencontrer des étudiants, des stagiaires de la formation professionnelle, des salariés de divers secteurs économiques et des artisans (Escots et Fahet, 2003a). Les profils des usagers varie considérablement d'une ville à l'autre (Escots et Fahet, 2003a; Bello *et al.*, à paraître).

La BHD, utilisée dans une logique non substitutive, répond à trois grandes catégories d'effets recherchés, s'imbriquant et se succédant parfois pour un même sujet (Escots et Fahet, 2003a).

- La défonce, comme n'importe quel autre produit, du fait de son efficacité chez le sujet non dépendant aux opiacés, de son coût et de sa facilité d'accès ;
- Pour d'autres, la BHD est un recours pour pouvoir agir. Dans une logique de performance, le Subutex® permet au sujet de rencontrer les autres, de leur parler ou de faire des activités comme la manche, étudier, travailler, etc. Certains usagers trouvent dans l'utilisation de la BHD un moyen d'améliorer leurs relations sexuelles.
- L'effet tranquillisant du Subutex® constitue un moyen d'apaiser des tensions, de limiter son agressivité, de réduire l'anxiété.

Pour une part, les usagers devenus dépendants à la BHD, sans avoir jamais développé de dépendance préalable à un opiacé, étaient déjà consommateurs problématiques d'autres substances, notamment les benzodiazépines et l'alcool mais près de la moitié d'entre eux n'avaient jamais consommé ni héroïne, ni cocaïne, avant la BHD.

L'usage non substitutif conduit à une pharmacodépendance fréquente et difficile à interrompre d'après les témoignages de consommateurs.

Enfin, le mode d'usage, comme cela a déjà été mentionné ne préjuge pas du mode d'approvisionnement. Les « usagers non substitutifs » de BHD sont 58 % à l'obtenir uniquement par prescription médicale (Escots et Fahet, 2003a) et 17 % à se la procurer uniquement au marché noir, les autres mêlant les deux sources d'approvisionnement.

Le Subutex® est un produit possédant une image négative chez les usagers qui l'utilisent en dehors d'un traitement de substitution à l'héroïne (Bello *et al.*, à paraître). Plusieurs éléments concourent à cela.

- La buprénorphine haut dosage est considérée comme une substance très addictogène, rendant un éventuel sevrage pénible et difficile ;
- La buprénorphine serait de plus en plus perçue par les usagers comme engendrant des dommages survenant lors de l'injection ;

- Le phénomène d'assimilation du Subutex® à une simple drogue de rue (déjà amorcé les années précédentes) se poursuivrait, entraînant une disqualification croissante et une dévalorisation de ses consommateurs vis-à-vis d'eux-mêmes et vis-à-vis des autres usagers.

De ce fait, parallèlement à ce mouvement d'entrée dans la consommation de Subutex®, on observe un mouvement, en sens inverse, de sortie de cette consommation vers d'autres opiacés, notamment l'héroïne.

Injection de la BHD et ses conséquences

La consommation de BHD par injection concerne tous les groupes de consommateurs de BHD (médicalisé ou non, substitutif ou non) dans des proportions différentes. La prévalence varie ainsi avec les populations. La pratique serait plus importante parmi les usagers les plus désocialisés rencontrés dans les structures de premières lignes et/ou en milieu carcéral (Tableau 25 et Tableau 26) (Lert, 1999; Vidal-Trécan et Boissonnas, 2001; Stambul, 1999). Elle serait plus courante chez les sujets suivis en médecine libérale que chez ceux traités en CSST (22 % vs 6 % dans l'enquête OPPIDUM 2002). L'injection serait également plus fréquente lorsque la BHD est utilisée dans une activité « de défonce » (Tableau 26).

Elle diminuerait avec la durée de prise en charge et avec le degré d'insertion dans un processus de prise en charge (Courty, 2003).

Tableau 25 : Mode de consommation des traitements de substitution des patients reçus en CSST

	Protocole buprénorphine			Buprénorphine hors protocole		
	1999	2000	2002	1999	2000	2002
Orale	85 %	88 %	87 %	39 %	49 %	53 %
Injection	15 %	14 %	11 %	43 %	32 %	27 %
Sniff	6 %	6 %	7 %	22 %	30 %	29 %
Inhalation			1 %			6 %

NB : plusieurs mode de consommation sont possibles

Sources : OPPIDUM / CEIPs / AFSSAPS

Tableau 26 : Fréquence des modalités d'utilisation de la BHD au cours du mois écoulé, en 2003, parmi les participants à l'enquête « première ligne 2003 » selon l'intentionnalité de l'usage

	Pour se soigner	Pour « se défoncer »	Les deux	Ensemble
Oral	66 %	33 %	64 %	61 %
Injecté	41 %	50 %	55 %	47 %
Sniffé	17 %	33 %	33 %	25 %
Total	100 % (n=205)	100 % (n=48)	100 % (n=126)	100 % (n=379)

NB : plusieurs mode de consommation sont possibles

Source : TREND/OFDT (Bello et al., à paraître)

Cependant, les observations du réseau TREND font état à la fois d'une baisse de la pratique d'injection et d'un accroissement de la voie sniffée, notamment chez les plus jeunes. Les participants à l'enquête première ligne sont en effet 64 % à s'être injectés la BHD en 2001 et 47 % en 2003. Dans le même temps la voie sniffée est utilisée par 10 % d'entre eux en 2001 et 25 % en 2003.

Outre le risque de contamination virale, l'injection de la BHD amplifie le risque de dépression respiratoire et de surdose notamment quand elle est associée à la consommation de

benzodiazépines ou d'alcool (Pirnay *et al.*, 2002) et ce, d'autant plus qu'elle serait liée à la consommation de doses supra thérapeutiques.

L'injection des comprimés de Subutex®, qui contiennent de la BHD, mais aussi divers excipients, est surtout à l'origine d'abcès, d'œdèmes importants et persistants des mains et des avant-bras (syndrome des gants de boxe et syndrome de Popeye), de thromboses veineuses, et d'ulcérations nécrotiques de la peau. Elles peuvent également être à l'origine de candidoses systémiques avec des localisations secondaires prostatiques, osseuses, articulaires ou cutanées (Bello *et al.*, 2002).

Les données recueillies auprès des usagers des structures de première ligne mettent en évidence que la probabilité de présence d'abcès ou de gonflements des mains ou des avant bras est deux fois plus élevée chez les injecteurs de Subutex® que chez les injecteurs ne déclarant pas d'injection de Subutex® au cours du mois écoulé (Tableau 27).

Tableau 27 : Fréquences et odd ratio (OR) de problèmes liés à l'injection chez des injecteurs au cours du mois écoulé selon l'injection ou non de Subutex®

	Injecteurs de Subutex®	Non injecteurs de Subutex®	OR et intervalle de confiance à 95 %	
Abcès	31 %	19 %	1,9	[1,2 - 3,1]
Difficultés à l'injection	68 %	55 %	1,7	[1,1 - 2,-6]
Veine bouchée, thrombose, phlébite	42 %	30 %	1,7	[1,1 - 2,5]
Gonflement mains ou avant-bras	44 %	26 %	2,3	[1,5 - 3,5]
Poussière (hyperthermie transitoire)	27 %	22 %	1,4	[0,9 - 2,1]
Hématome	44 %	36 %	1,4	[0,9 - 2,1]

Source : TREND/OFDT (Bello *et al.*, à paraître)

Poly consommation chez les sujets sous BHD

Comme chez les sujets traités par méthadone, on met en évidence, chez les patients traités par BHD, une consommation d'autres produits psychoactifs en parallèle au traitement (Bello *et al.*, à paraître; CEIP de Marseille, 2003). Cette consommation est toutefois plus importante chez les usagers hors protocole médical que chez les usagers sous protocole médical (Tableau 28). On constate en effet, que les usagers des dispositifs de première ligne sous BHD, « polyconsomment » davantage : 53 % consomment des benzodiazépines, 48 % de la cocaïne, 32 % de l'ecstasy, 26 % de l'héroïne, 25 % du Flunitrazépam (Rohypnol®), 23 % du crack, 21 % des amphétamines etc.

Tableau 28 : Consommations de substances psychoactives par les usagers des CSST en 2002 en fonction de leur insertion ou non dans un protocole de traitement

Produits consommés	Protocole méthadone	Protocole BHD	BHD « hors protocole »
Héroïne	13 %	8 %	27 %
Cocaïne	10 %	6 %	19 %
Dépendance alcoolique	20 %	17 %	22 %
Codéine	1 %	1 %	0 %
Benzodiazépines	22 %	21 %	37 %
Antidépresseurs	9 %	8 %	1 %
Neuroleptiques	7 %	7 %	4 %
Nombre moyen de produits	2,2	2,0	2,0 %

Sources : OPPIDUM / CEIPs / AFSSAPS

La consommation de drogues illicites diminue au cours du traitement (Duburcq *et al.*, 2000; Fhima *et al.*, 2001b). En contrepartie, ces données soulèvent la question de l'alcoolisation des patients bénéficiant d'un traitement de substitution et de la persistance d'une consommation importante de benzodiazépines. Ainsi, l'enquête AIDES (AIDES, 2002) menée en 2001 auprès de patients recevant un traitement de substitution en centre de soins ou en médecine de ville montre que 26 % consomment quotidiennement des benzodiazépines et 72 % de l'alcool. De même, l'enquête SPESUB montre que la dépendance à l'alcool déclarée initialement par 20 % des patients concerne après 2 ans, 32 % d'entre eux (Tracqui *et al.*, 1998).

Les données de l'Assurance Maladie confirment l'existence d'une prescription importante de benzodiazépines avec les traitements de substitution : au deuxième semestre 2002, sur 13 sites (A. Cadet-Tairou et Cholley, 2004), 47 % des patients ayant acquis de la BHD ont reçu une prescription de benzodiazépines. Certains patients peuvent recevoir un traitement substitutif et des benzodiazépines par polyprescription (un patient pouvant obtenir des produits différents de plusieurs prescripteurs différents). Cependant, les prescriptions conjointes par un seul médecin sont fréquentes (56 % des praticiens de ville dans une étude dans le département de Marseille (Ronflé *et al.*, 2001) montrant ainsi que l'association BHD / benzodiazépines constitue également une pratique des médecins pour certains patients.

Des décès, associés à la présence de BHD ont été rapportés par plusieurs sources (M. Reynaud *et al.*, 1998; Tracqui *et al.*, 1998; Kintz, 2001). La BHD est, dans presque tous les cas retrouvée en association avec d'autres substances, notamment des benzodiazépines. La quantification exacte du phénomène n'est actuellement pas possible, faute de prélèvements systématiques. Sur 119 cas de décès avec présence de buprénorphine (Kintz, 2001) survenus entre 1996 et 2001, où des analyses toxicologiques ont pu être effectuées, la présence d'autres médicaments psychoactifs a été retrouvée dans 113 cas (Benzodiazépines, antidépresseurs, neuroleptiques).

Le risque de décès semble également particulièrement associé à l'injection intra veineuse (Baud, 2000; M. Reynaud *et al.*, 1998; Tracqui *et al.*, 1998) et pourrait être plus important en cas d'association *occasionnelle* des produits.

Les données disponibles, même parcellaires, tendent à confirmer cependant l'existence d'un risque supérieur avec la méthadone qu'avec le Subutex® (Auriacombe *et al.*, 2001).

Poly prescription et marché parallèle de BHD

La BHD est, en valeur, le onzième médicament remboursé en France pour un montant de 110 millions d'euros en 2002. Or une part conséquente des remboursements semble correspondre à des prescriptions qui n'aboutiront pas à un usage thérapeutique.

La polyprescription, correspond à la consultation par un patient de plusieurs médecins différents, simultanément, dans le but d'obtenir une dose journalière de médicaments supérieure à la dose prescrite par un seul. Il peut s'agir notamment d'un besoin ressenti par le patient de doses plus importantes que celle prescrite par le médecin de référence si celle-ci est jugée trop faible, notamment si le patient s'injecte et multiplie les prises sur la journée. Il peut aussi s'agir d'une démarche visant à obtenir plus de produit afin d'en revendre une partie.

La polyprescription a été mise en évidence depuis plusieurs années à partir des données de l'Assurance Maladie (Cholley et Weill, 1999; Fumeau *et al.*, 2000; Damon *et al.*, 2001; V. Pradel, 2003; Claroux-Bellocq *et al.*, 2003; A. Cadet-Tairou et Cholley, 2004; V. Pradel *et al.*, 2003). Le recours à la polyprescription à des fins de trafic concernerait entre 6 % et 10 % des personnes recevant une prescription de BHD (environ 5 000 usagers, supposés consommateurs).

Cette activité semble se concentrer sur certaines villes. Une étude sur des données 2002 de 13 agglomérations montre que Paris et sa banlieue nord, Marseille et Toulouse sont des lieux où le trafic est le plus fréquent, tandis que d'autres sites en sont pratiquement indemnes. (Tableau 29). L'utilisation d'un indicateur représentant la part de BHD délivrée potentiellement détournée localement vers le marché noir laisse à penser que les quantités en jeu sont loin d'être négligeables sur les sites concernés (V. Pradel *et al.*, 2003; A. Cadet-Taïrou et Cholley, 2004). De 21 % à 25 % des quantités vendues annuellement en France pourraient être détournées vers le marché parallèle.

Tableau 29 : Classement de 13 sites en fonction de trois indicateurs témoignant de l'activité de poly prescription et de détournement 2002

	Lille Rennes Metz et Dijon	Nice, Bordeaux, Lyon, Grenoble, Montpellier	Bobigny, Toulouse et Marseille	Paris
% moyen de patients ayant consulté au moins 5 prescripteurs différents	2 %	4 %	8 %	11 %
% moyen de patients recevant plus de 32mg par jour	1 %	3 %	8 %	12 %
Part de BHD potentiellement détournée	7 %	12 %	25 %	40 %

Source : Données CNAMTS, traitement OFDT (A. Cadet-Taïrou et Cholley, 2004)

L'existence d'un marché parallèle et l'importante accessibilité est attestée par de nombreux indicateurs.

Dans les CSST en 2002, 10 % des patients sous buprénorphine ont obtenu le traitement de manière illégale (CEIP de Marseille, 2003). Dans les structures de première ligne, en 2003, 24 % des consommateurs s'approvisionnent exclusivement sur le marché parallèle et 25 % mêlent approvisionnement licite (prescriptions) et illicite.

Le prix du comprimé de 8 mg au marché noir apparaît très modique (prix médian à 3 euros en 2003 (Bello *et al.*, à paraître)). Il varie selon les sites, de 1 euro (Paris) à 4 euros (Dijon, Bordeaux), en fonction de l'intensité du marché local (le prix en pharmacie est de 24,2 euros pour 7 comprimés soit environ 3,5 euros le comprimé).

L'évolution des différents indicateurs sur la période 2000-2002 montre une croissance significative du phénomène de détournement (A. Cadet-Taïrou et Cholley, 2004). En 2002, les observations du réseaux TREND notent une augmentation de la présence du Subutex® sur le marché parallèle, dans la plupart des villes (Bello *et al.*, 2003). Son prix médian est en diminution de 50 % entre 2000 et 2003, témoignant de la croissance de la disponibilité du Subutex® au marché noir ces dernières années. Ces constats ont amené l'Assurance Maladie à exposer en avril 2004 un plan visant à réduire les polyprescriptions de BHD.

Conclusion : des constatations qui posent question

Après huit années d'un développement important des thérapeutiques de substitution (méthadone et BHD) en France le bilan apparaît contrasté.

Comparée à la situation préexistante à 1996, la vie de nombreux usagers a été transformée par l'irruption des thérapeutiques de substitution et la rupture du cercle vicieux dépendance, prise d'héroïne, syndrome de manque. Cette rupture a permis de donner un temps aux usagers comme aux soignants pour chercher des réponses aux difficultés sociales, médicales et psychologiques qui engendrent ou résultent de l'usage de produits. Ainsi peut-on constater avec satisfaction que cela a permis aux personnes dépendantes des opiacés un meilleur accès aux soins et une amélioration de leur situation sociale, sans pour autant

régler l'ensemble des problèmes. Ainsi, malgré le raccourcissement des parcours toxicomaniaques et une meilleure proximité entre usagers et système de soins, la contamination par l'hépatite C persiste à un niveau important.

Parallèlement, on observe que la BHD fait l'objet d'un trafic important et croissant, est extrêmement disponible au marché noir, que l'injection de BHD est fréquente s'accompagnant de dommages parfois dramatiques, que se développent des toxicomanies à la BHD, et que sont décrits des décès associés à la BHD.

Du fait de sa naissance sur fond de lutte entre partisans de la réduction des risques et certains intervenants spécialisés, la BHD reste un objet passionnel en France. Huit ans après, il est pourtant nécessaire de trouver un équilibre pour permettre aux usagers le nécessitant de bénéficier des résultats positifs tout en limitant les conséquences négatives.

La grande disponibilité de la BHD sur le marché noir est liée à une relative facilité d'obtenir plusieurs prescriptions. Limiter le trafic implique la responsabilité de tous les acteurs (patient, médecin, pharmacien, Assurance Maladie). L'importance de l'injection de la BHD, parfois par des personnes se situant dans un cadre thérapeutique, pose la question de la diversification de l'offre des formes de substitution qui reste, en 2004, en France, exclusivement prévue par voie orale. L'absence quasi complète de mésusage de la méthadone du fait de son cadre de prescription et de sa forme galénique (sirop) pose en contrepoint le rôle du ou des cadres thérapeutiques de prescription de la BHD dans les mésusages constatés.

L'ensemble de ces points seront certainement abordés lors de la conférence nationale de consensus sur les stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes aux opiacés qui se tiendra en juin 2004.

Mai 2004

A. Cadet-Tairou, P-Y. Bello, S. Escots

OFDT

agcad@ofdt.fr , pibel@ofdt.fr, escots@club-internet.fr