

Dr Pierre-Mathieu Dang-Vu*, Dr Claude Magnin**, Dr Joël Boiteux**, Dr Denis Louis-Joseph*,
Mme Cassandre Dang-Vu***

* Psychiatre, Pôle de psychiatrie de l'adulte, Secteur 3, Centre hospitalier de Niort, 40, avenue du Général de Gaulle, F-79021 Niort
Cedex. Tél. : 33 (0)5 49 78 39 70

** Addictologue, Besançon, France

*** Juriste, Niort, France

Reçu septembre 2009, accepté mars 2010

Expérience de la méthadone gélule au CSST de Besançon

Premier bilan

Résumé

La méthadone sous forme gélule est disponible sur le marché depuis le 15 avril 2008. Sa prescription obéit à des règles précises. Traitement de substitution oral de l'opiodépendance à part entière, elle a d'abord été mise à disposition des patients bien équilibrés par la forme sirop et à distance des consommations de produits illicites. L'équipe du CSST de Besançon a cherché à retracer le parcours des patients aujourd'hui sous méthadone gélule depuis leur premier contact avec le centre. Les 56 patients ayant bénéficié d'une première prescription de cette nouvelle galénique entre avril 2008 et janvier 2009 ont été inclus dans une étude à la fois rétrospective et prospective. L'objectif principal était d'évaluer l'évolution des situations médicales et psychiatriques de ces sujets, ainsi que celle de leurs pratiques addictives. La trajectoire des patients a pu être retracée grâce à la tenue des dossiers papiers et informatiques (pour la partie rétrospective) et par des entretiens semi-structurés (pour la partie prospective). Cette méthodologie nous a permis de mettre en exergue d'autres éléments intéressants comme le respect du "dogme" de la bioéquivalence, l'intérêt des nouveaux dosages, les limites du retour en centre obligatoire à six mois et le rôle à venir du médecin traitant.

Mots-clés

Méthadone gélule – Étude rétrospective – Étude de suivi.

Si la méthadone sirop (1) est bel et bien devenue assez familière des prescripteurs et des équipes soignantes en addictologie, la nouvelle galénique gélule (2) questionne à juste titre les pratiques de soin (amélioration de

Summary

The Besançon CSST experience with methadone capsules. First assessment

Methadone in capsule form is available on the market since 15 April 2008. Its prescription is subject to strict rules. This oral opioid replacement therapy was initially made available to patients well controlled by the syrup form with no concomitant illicit substance use. The Besançon CSST team tried to describe the trajectory of patients currently using methadone capsules since their first contact with the centre. The 56 patients who received a first prescription of this new form between April 2008 and January 2009 were included in a retrospective and prospective study. The primary objective was to evaluate the course of the medical and psychiatric situations of these subjects, as well as that of their addictive practices. The patients' trajectory was retraced from paper and computer files (for the retrospective part) and by semi-structured interviews (for the prospective part). This methodology emphasized other interesting elements such as maintenance of the "dogma" of bioequivalence, the value of new dose-strengths, the limitations of mandatory return to the centre at six months and the future role of general practitioners.

Key words

Methadone capsule – Retrospective study – Follow-up study.

la maniabilité, facilité à organiser un sevrage), ainsi que le quotidien des patients concernés par ce médicament (augmentation de l'acceptabilité mise en avant par ses promoteurs). Sous l'impulsion de Vincent Dole en 1960

(3), elle est d'abord utilisée sous forme sirop, avec des critères d'inclusion très restrictifs, pour le traitement des patients dépendants de l'héroïne (4, 5). En France, ce n'est qu'en 1995 que son usage est légalisé. Elle est disponible sous forme gélule depuis le 15 avril 2008. Les 40 ans de prescription ont été salués dans la littérature, et l'efficacité du traitement soulignée (6), avec comme résultat la réduction de l'usage de produits illégaux, de la mortalité, des actes délictueux, de la contraction de maladies virales (sida et hépatites), ainsi que l'amélioration de l'insertion socioprofessionnelle (7, 8).

Face à ce bouleversement, le CSST de Besançon a pris soin de mettre en place des outils – en l'occurrence les dossiers informatiques des patients et les hétéroquestionnaires de complément – pour retracer le parcours des patients bénéficiant aujourd'hui des gélules. Après un rappel concernant le schéma de prescription et la présentation de la méthodologie employée, nous détaillerons les résultats de cette étude rétrospective et de suivi : évolution des pratiques addictives, évaluation du traitement, de la bioéquivalence et de la qualité de vie, évolution des situations psychologiques et infectieuses des patients. Nous aborderons également une réflexion sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM) actuelle et le rôle à venir du médecin traitant.

Le contexte de la substitution

En Europe

Les traitements de substitution ne sont à comprendre que dans le cadre d'une prise en charge bio-psychosociale du patient. Selon l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, le nombre de patients substitués augmente dans toute l'Union Européenne : 500 000 en 2003, 560 000 en 2005 et 650 000 en 2007. La méthadone reste le principal médicament utilisé à l'échelle européenne (70 %), mais le nombre de pays où elle est la seule substance prescrite diminue, la buprénorphine étant disponible dans tous les états de l'Union, sauf la Bulgarie, l'Espagne, la Hongrie et la Pologne. C'est en France, en Lettonie, en Suède et en République Tchèque que les proportions de prescription s'inversent pour ces deux médicaments. Mis à part ces derniers, on note la possibilité de substitution par codéine en Allemagne, en Autriche et à Chypre, ainsi que par morphine à libération lente en Bulgarie, en Autriche et en Slovaquie. Six pays européens dispensent également des traitements assistés à l'héroïne

pour les consommateurs qui ne répondent pas assez aux autres traitements (9, 10).

En France

La prescription de chlorhydrate de méthadone (Méthadone®) sous sa forme sirop obéit à la circulaire ministérielle DGS/DHOS n° 2002/57 du 30 janvier 2002 et à son AMM. La prescription initiale a lieu en centre spécialisé de soins aux toxicomanes (CSST) ou en établissement de santé, le relais pouvant se faire auprès d'un médecin de ville dont le nom doit être indiqué sur l'ordonnance du prescripteur initial (ainsi que le nom du pharmacien). Les ordonnances sécurisées sont rédigées en toutes lettres, et les prescriptions sont limitées à 14 jours, théoriquement délivrables pour une durée de sept jours maximum (sauf précision "délivrance en une seule fois"). Le renouvellement est interdit. Le chevauchement est possible en présence de la mention expresse du prescripteur sur l'ordonnance. Le cadre de prescription très sécuritaire est dû aux caractéristiques "d'agoniste pur" de ce médicament, avec tous les risques de surdosage inhérents à cette prescription. Les particularités requises des médecins primo-prescripteurs en font, de fait, un médicament le plus souvent de seconde intention, adéquat aux patients injecteurs. 23 000 patients étaient concernés en France en 2005 (9, 10).

La méthadone en gélules obéit à un schéma de prescription bien particulier (2). Elle est disponible sous cinq dosages (1, 5, 10, 20 et 40 mg). Afin de limiter les nouveaux risques intrinsèques associés à cette nouvelle galénique (trafic, injection, intoxication accidentelle chez l'enfant), plusieurs précautions sont requises avant sa prescription, comme le relais d'avec un traitement sirop ayant au moins duré un an, la prescription initiale puis le renouvellement, tous les six mois, effectués en CSST, ou dans les centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), ou en service hospitalier spécialisé pour toxicomanes ; le suivi par un médecin de ville nécessite une délégation du centre. En outre, les gélules sont sous emballage "child-proof" avec blister sécurisé, avec un dosage maximal à 40 mg (contre 60 mg pour la forme sirop).

Les intérêts mis en avant sont de remédier à quelques inconvénients bien connus du sirop, comme le goût amer et sucré, la présence d'excipients tels que le saccharose et l'alcool, l'encombrement lié au stockage des flacons, l'absence de discrétion liée à sa prise (augmentation de la

maniabilité et de l'acceptabilité), et les difficultés du sevrage aux opiacés grâce à des dosages disponibles plus faibles.

La prescription de buprénorphine haut dosage (Subutex®) obéit à la circulaire ministérielle DGS/SP 3/95 n° 29 du 31 mars 1995 et à son AMM ; elle est possible par tout médecin. Le nom de la pharmacie choisie par le patient pour assurer la délivrance doit figurer sur l'ordonnance. Il est recommandé au prescripteur de contacter le pharmacien choisi pour l'informer et organiser la prise en charge. La durée de prescription est limitée à une période de 28 jours sur des ordonnances sécurisées, la délivrance étant fractionnée par période de sept jours, sauf si le prescripteur mentionne sur l'ordonnance la délivrance en une seule fois. Le renouvellement est impossible, contrairement au chevauchement sur mention expresse du prescripteur. Comme pour la méthadone, l'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité que si elle est présentée au pharmacien dans un délai de 24 heures. Au-delà, elle ne peut être exécutée que pour la durée restant à courir. La particularité de cette prescription autorisée à tous les médecins tient aux caractéristiques "d'agoniste partiel" limitant de fait les risques de surdosage. Un mésusage peut être constaté chez les patients mal équilibrés, avec un risque de prise en sniff ou en injection. On comptait en France 93 000 patients substitués par buprénorphine haut dosage en 2005. Afin de dissuader le mésusage intraveineux, l'association buprénorphine-naloxone (Suboxone®) a reçu l'AMM par la Commission européenne en septembre 2006 ; ce médicament est déjà disponible dans 11 pays de l'Union Européenne. Les procédures françaises sont actuellement en cours.

Un petit rappel s'impose au sujet de la prescription de sulfate de morphine (Skénan®) dans le cadre de la substitution. Cette dernière n'est en effet possible à titre exceptionnel qu'en cas de contre-indication ou d'inadaptation des traitements à la méthadone et à la buprénorphine aux besoins des patients. Dans le cas présent et parce que l'AMM pour les douleurs intenses et rebelles n'est pas respectée, l'accord préalable du médecin conseil (circulaire DGS du 31 mars 1995, du 3 avril 1996 et note du 27 juin 1996) doit être requis. Le prescripteur est alors obligé de mentionner sur l'ordonnance "concertation avec le médecin conseil". Le renouvellement est interdit, le chevauchement possible si mention expresse du prescripteur. Comme pour la méthadone, l'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité que si elle est présentée au pharmacien dans un délai de 24 heures. Au-delà, elle ne peut être exécutée que pour la durée restant à courir. Néanmoins la prescription est possible par tout médecin.

Méthodologie

Retracer le parcours des patients sous méthadone gélule depuis leur arrivée dans le CSST nous a été grandement facilité par les dossiers informatiques et papiers dudit centre, ainsi que par les hétéroquestionnaires remplis aux trois moments-clés qu'étaient l'induction sirop, le passage à la gélule et le retour en centre après six mois de traitement.

Cette étude – en partie rétrospective dans un premier temps, puis prospective – a concerné initialement les 56 patients ayant bénéficié de la nouvelle galénique entre avril 2008 et janvier 2009. Nous avons eu malheureusement à déplorer 18 perdus de vue lors du retour à six mois, malgré plusieurs efforts de relance (courrier, appels téléphoniques), témoignant d'une difficulté majeure des soins en addictologie, à savoir la mise en place d'une alliance thérapeutique de qualité.

Lors du passage à la gélule et lors du retour à six mois, un hétéroquestionnaire était mené par un médecin ou une infirmière. À cette occasion, un test de dépistage réglementaire à la recherche de produits psychoactifs était pratiqué, en complément des informations déclaratives. Il confirmait la présence ou non d'une dépendance aux opiacés licites et la mise à distance par rapport aux produits illicites.

Retour sur le suivi

96 % des patients substitués étaient héroïnomanes, tandis que 4 % étaient consommateurs d'opiacés essentiellement par le biais du mésusage (buprénorphine sniffée ou injectée, antalgiques de niveau 3 détournés). Hormis les cas d'inductions rapides (18 en moins d'un mois dont 12 en moins de 15 jours), on constate que les patients reçoivent en moyenne leur première dose de méthadone sirop un an environ après leur premier contact avec le centre. Le passage à la forme gélule intervient en moyenne après 53,2 mois de traitement par la galénique traditionnelle en sirop. Ce délai apparemment long peut s'expliquer par le fait que la forme gélule n'est disponible que depuis quelques mois. Ainsi, on peut légitimement penser que nombre de patients auraient pu en bénéficier plus tôt. On constate d'ailleurs que les groupes de patients les plus jeunes – moins de 30 ans – présentent un délai plus court (44 mois) que les groupes plus âgés (70 mois) et inférieur à la moyenne de la cohorte étudiée (53,2 mois).

Les posologies moyennes ne cessent de baisser tout au long de l'étude : aux alentours de 80 mg à la fin de l'induction sirop, 60,8 mg lors du passage à la gélule et 51 mg lors du retour à six mois. Ces diminutions de posologie, logiques en soi, ne trouveront pas d'explication nette quant à leur importance (- 16 % au cours des six derniers mois).

Résultats

L'objectif principal était de connaître l'évolution des situations médicales et psychiatriques des patients, ainsi que celle de leurs pratiques addictives.

Évolution des pratiques addictives

Nous confirmons le rôle primordial de la méthadone dans la prise de distance avec les produits illicites et les pratiques d'injection (initialement 57 % d'injecteurs). Le nombre de produits donnant lieu à des dépendances ou des abus baisse au cours de l'étude.

Le nombre de dépendances diminue à mesure que l'étude progresse dans le temps, notamment entre l'accueil où le nombre de co-dépendances est le maximum (2,8), ce qui n'est pas surprenant, et le passage à la gélule qui signe, comme on l'a vu lors de l'AMM, une amélioration de la problématique addictive (2,2). Soulignons que dans le cas présent, la dépendance aux opiacés demeure, puisque le principe de traitement est la substitution. Les produits les plus concernés dans les co-dépendances à l'admission sont, par ordre décroissant de fréquence, le tabac (88 %),

le cannabis (40 %), la cocaïne (16 %) et l'alcool (14 %). On ne note pas d'évolution significative de la dépendance au tabac qui reste élevée pour plus de quatre patients sur cinq (aucun traitement spécifique de substitution nicotinique n'a été proposé). En ce qui concerne les autres produits, on note des diminutions significatives qui ont tendance à nous rassurer : la dépendance à l'alcool chute de 50 %, celle à la cocaïne de 81 %, celle au cannabis de 55 % et celle aux benzodiazépines de 77 % (figure 1). Lors du test à six mois, on ne constate pas d'amélioration, du moins du point de vue du nombre de co-dépendances (qui reste à 2,2).

Les valeurs absolues relatives à l'évolution des abus sont beaucoup plus faibles que celles des dépendances, même si leurs évolutions demeurent également à la baisse. En moyenne, nous constatons que 1,5 produits donnent lieu à un abus en début de prise en charge, puis un seul lors du passage à la gélule, et enfin 0,75 lors du retour à six mois. Les produits les plus concernés sont le cannabis, la cocaïne et l'alcool (figure 2). Notre pratique de clinicien devra nous maintenir vigilants concernant les autres addictions de nos patients afin de les prendre au mieux en charge. De même, quel regard porter sur le tabac, produit ô combien addictif et délétère pour ces patients qui ont déjà abandonné à grand prix l'usage de nombreux produits ?

De manière non surprenante, nous constatons un quasi-arrêt des pratiques d'injection, qui sont restées occasionnelles pour deux patients. La poursuite de la prise d'opiacés illicites ou d'usage détourné de buprénorphine haut dosage n'est pas mise en évidence, du moins aux moments-clés considérés dans cette étude.

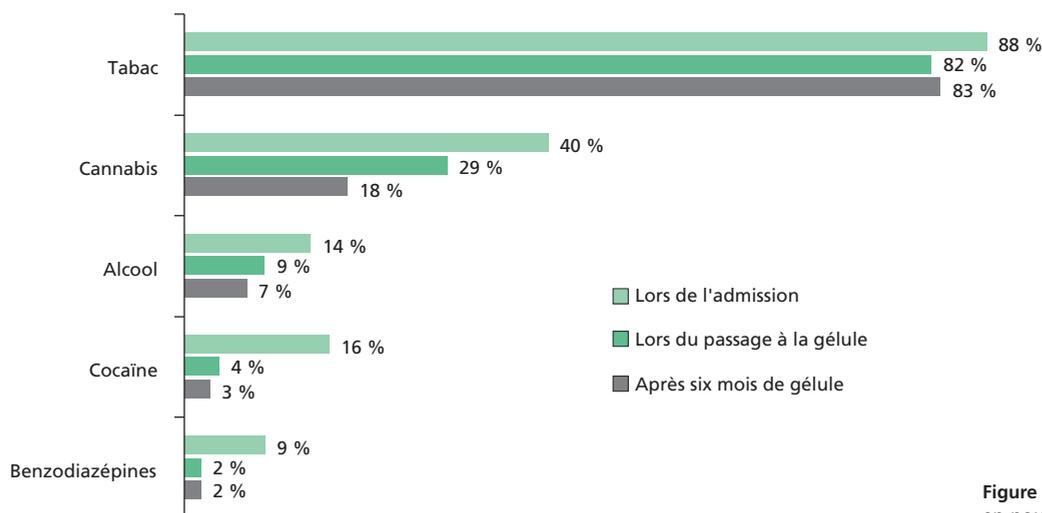
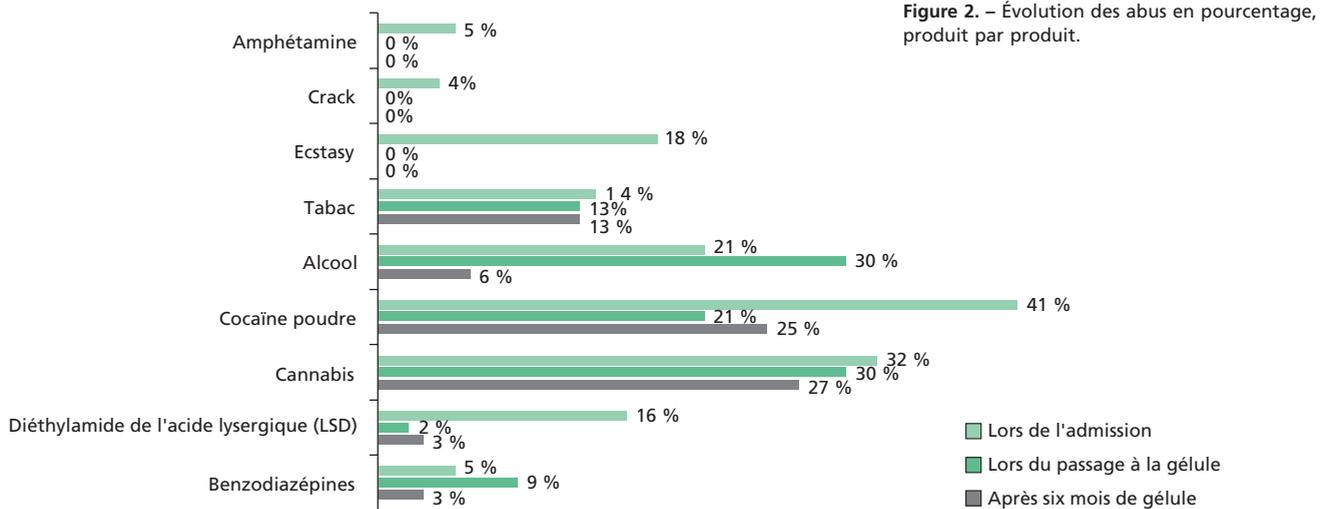


Figure 1. – Évolution des dépendances en pourcentage, produit par produit.



Évaluation du traitement

Nous avons été logiquement conduits à évaluer cette nouvelle galénique. Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont les sueurs, la constipation, la prise de poids, la baisse de la libido, la dysurie, les nausées et les vomissements. Ces derniers diminuent au cours de l'étude, à mettre sûrement en parallèle avec la baisse des posologies. Le passage entre les deux galéniques se passe le plus souvent sans encombre. Une grande majorité des patients sont satisfaits de la nouvelle galénique, leur sentiment de confort psychique et physique grandissant au cours de l'étude, et notamment entre la forme sirop (8,3/10) et gélule (9,1/10).

Situation psychologique des patients

Depart notre formation, nous ne pouvions nous désintéresser de ce sujet brûlant. La prise en charge au CSST montre une forte association entre les troubles psychologiques et

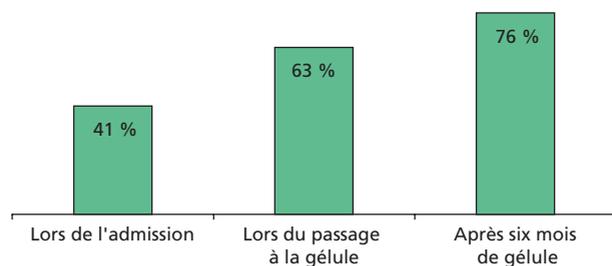


Figure 3. – Pourcentage de la population, en fonction du moment considéré, pour laquelle un trouble psychologique a été détecté (tous troubles confondus).

la dépendance aux opiacés (non surprenante), mais aussi une amélioration de la détection de ces troubles au cours de la prise en charge. Cette meilleure détection n'est pas synonyme d'une augmentation parallèle et proportionnelle de la prise en charge spécialisée (figures 3 et 4). La qualité des soins en hépato-gastroentérologie concernant l'hépatite C par des intervenants spécialisés au sein même de la structure renforce notre idée du bénéfice supplémentaire qu'auraient les patients si une "offre psychiatrique" pouvait être offerte dans les murs mêmes du CSST. Les troubles du sommeil, le sentiment d'être déprimé semblent se majorer au cours de l'étude – est-ce à mettre en rapport avec l'évolution lente de leur problématique addictive ? – mais il n'a pas été possible de déterminer si cette augmentation correspondait à une meilleure détection. L'anxiété et les troubles du comportement alimentaires (tous confondus) diminuent quant à eux.

Évolution des statuts sérologiques

La prise en charge au sein du CSST permet indéniablement une clarification des statuts sérologiques relatifs aux virus

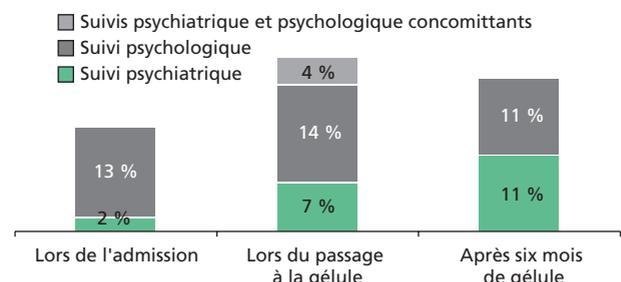


Figure 4. – Évolution en pourcentage des suivis de santé mentale aux trois moments-clés de l'étude.

des hépatites B (VHB) et C (VHC) et de l'immunodéficience humaine (VIH). Si 65 % des patients sont dans l'ignorance de leur statut au début des soins, quasiment tous ont effectué un dépistage d'ici l'induction sirop. Nous constatons avec bonheur qu'aucune séropositivité au VIH ne se déclare au cours de l'étude, alors qu'un tiers des patients infectés guérissent de leur hépatite C (figure 5), prouvant, s'il en était besoin, la possibilité de guérir d'une hépatite C en étant usager de produits et en recevant un traitement de substitution opiacée (11-13). Notons que ces guérisons surviennent après des mises sous traitement antiviral, prescrit par les hépatologues intervenant dans le CSST.

Qualité de vie

Bien qu'ayant procédé à une évaluation fort imparfaite de la qualité de vie, celle-ci reflète les représentations que les patients ont sur leurs parcours. Leur qualité de vie progresse de 6,4/10 à 6,7/10 au long de l'étude, ce qui nous permet de supposer que les patients sont satisfaits des soins qu'ils ont reçus, mais aussi de leur espérance dans leur évolution future. Elle souligne aussi toute l'importance de la prise en charge multidisciplinaire.

Objectifs secondaires

Nous avons pu constater qu'il n'y avait pas de relation statistique entre le temps passé sous sirop et la posologie initiale de méthadone. Les nouveaux dosages rendent réellement possible une baisse des doses journalières – ce qui aurait été impossible sous sirop –, renforçant l'intérêt des petits dosages. Le dogme de la bioéquivalence entre les deux galéniques ne semble pas altéré à l'issue de ce travail (14). L'AMM, respectée lors de l'initialisation de la méthadone gélule, trouve ses limites en cas de rechute, rare dans le travail ici présenté, mais aussi lors du retour à six mois, théoriquement en centre. Tout nous porte à croire que les patients perdus de vue continuent de prendre leur traitement.

Que penser du médecin de famille qui renouvelle l'ordonnance de méthadone gélule à un patient qui a appris à gérer son traitement, à déceler ses propres moments de fragilité, avec qui une alliance thérapeutique de qualité est établie, et pour qui l'absence de mesures coercitives (arrêt de la délivrance pour le patient, rappel à l'ordre pour le médecin par exemple) n'encourage pas à orienter vers un CSST un patient qui "va bien" ? L'absence de bénéfice évident de cette démarche obligatoire rend, à notre sens, l'application difficile. Que penser alors du pharmacien qui, au courant du terme de la délégation de prescription, continue de délivrer le traitement ?

Conclusion

L'ancienneté dans le traitement, la prise de distance avec les produits illicites, mais aussi une alliance thérapeutique de qualité sont des pré-requis indispensables à la prescription sereine de méthadone gélule. Nous considérons les avantages constatés pour le patient en termes de confort, de qualité de vie, de progression dans les soins somatiques, psychiatriques et addictologiques comme le prolongement somme toute logique du traitement sirop.

Le cadre de prescription rigide est mis en place pour protéger le patient de sa maladie et d'une médication potentiellement très dangereuse, d'autant que le recul est faible depuis sa mise sur le marché. Les médecins traitants se trouvent plus à même de gérer les rechutes (et les usagers "difficiles", souvent du point de vue des comorbidités) grâce au travail en réseau avec les professionnels de l'addiction. Nous nous posons la question d'un aménagement de ce cadre puisqu'il n'est pas respecté en l'état. Un plus grand contrôle des prescriptions ne nous semblant pas opportun du point de vue de la stigmati-

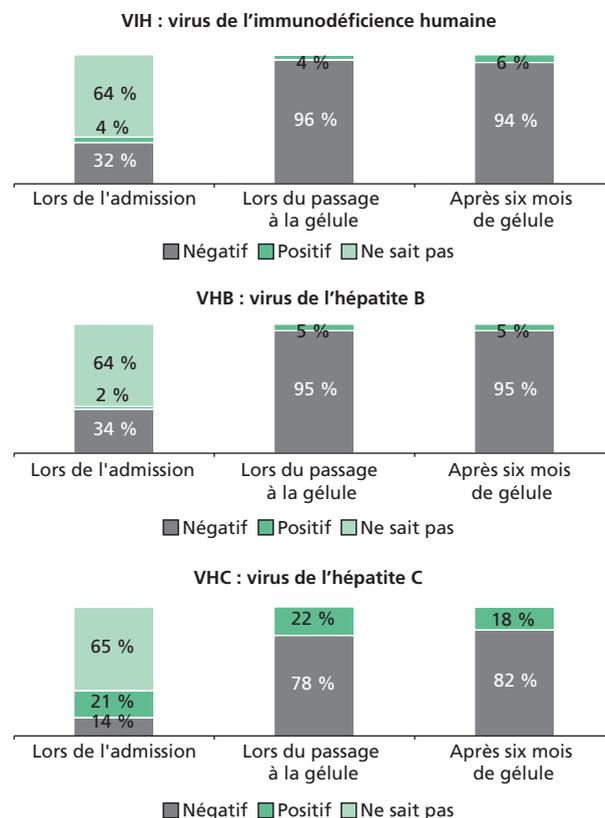


Figure 5. – Suivi sérologique des patients concernant les VIH, VHB et VHC aux trois moments-clés de l'étude.

sation des patients pourtant engagés dans un processus de soins ardu, que penser d'un retour en centre après la seule évaluation des difficultés éventuelles rencontrées par le médecin traitant ? Un nouveau mode de rencontre adapté à notre patientèle ne résiderait-il pas dans des contacts téléphoniques réguliers permettant d'espacer les consultations de retour à six mois ? ■

P.-M. Dang-Vu, C. Magnin, J. Boiteux, D. Louis-Joseph, C. Dang-Vu
Expérience de la méthadone gélule au CSST de Besançon. Premier bilan

Alcoologie et Addictologie 2010 ; 32 (2) : 133-139

Références bibliographiques

- 1 - Bertschy G. Pratique des traitements à la méthadone. Paris : Masson, 1995,.
- 2 - Zinai S. Lettre d'information aux médecins prescripteurs et pharmaciens (consulté le 4 avril 2009 : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mise-sur-le-marche-de-Methadone-AP-HP-R-gelule-gelule-a-1-mg-5-mg-10-mg-20-mg-40-mg-boites-de-7-gelules-Informations-importantes-garantissant-son-bon-usage-et-sa-securite-d-emploi/%28language%29/fre-FR>).
- 3 - Plante M. Avez-vous entendu parler de la méthadone ? *Québec Pharmacie* 2001 ; 48 : 730-736.
- 4 - Chin B. Nouvelles études psychopharmacologiques sur la méthadone : implications pour le traitement de la dépendance aux opiacés. *Revue médicale de la Suisse romande* 2000 ; 120 : 111-116.
- 5 - Vinet B. La méthadone : indication clinique, pharmacologie, surdosage et mesure dans les liquides biologiques. *Ann Biol Clin Qué* 2006 ; 43 (3) : 47-50.
- 6 - Marion J. Methadone treatment at forty. *NIDA Science and Practice Perspectives* 2005 ; 3 (1) : 25-33.
- 7 - Lepere B, Gourarier L, Sanchez M, Adda C, Peyret E, Nordmann F, Ben Soussen P, Gisselbrecht M, Lowenstein W. Diminution du nombre de surdoses mortelles à l'héroïne, en France, depuis 1994. À propos du rôle des traitements de substitution. *Annales de médecine interne* 2001 ; 152 (3) : 1-1s12, SUP.
- 8 - AFSSAPS. Résultats de l'enquête DRAMES 2007 (consulté le 8 mai 2009 : <http://www.afssaps.fr/content/search?SearchText=enquete+drames&ok=Valider>).
- 9 - OEDT. Rapport annuel 2009. État du phénomène de la drogue en Europe. Luxembourg : Office des publications de l'UE, 2009 : 78-86.
- 10 - Badin de Montjoye B, Podevin P. Particularité et intérêt des traitements de substitution chez l'ancien usager de drogues lors de l'entretien d'évaluation avant la mise en route d'un traitement pour l'hépatite C. *THS la revue des addictions* 2006 ; 8 (8) : 1429-1443.
- 11 - Backmund M, Reimer J, Meyer K, Gerlach JT, Zachoval R. Hepatitis C virus infection and injection drug users: prevention, risk factors, and treatment. *Clinical Infectious Diseases* 2005 ; 40 (Suppl. 5) : S330-S335.
- 12 - Langlet M. VHC : les usagers de drogue en première ligne. Parvenir aux soins avant qu'il ne soit trop tard. *Le Journal du Sida* 2007 ; (192) : 16-18.
- 13 - Van Den Berg, Full participation in HRP is associated with decreased risk for VIH and HCV : evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users. *Addiction* 2007 ; 102 (9) : 1454-1462.
- 14 - Laqueille X. Le passage du sirop aux gélules de méthadone. *Le Flyer* 2008 ; 34 : 23.