

**Pr Pierre Kopp\***, **Pr Patrice Geoffron\*\*\*** **Dr Juan Tecco\*\***,

\* Professeur d'économie, Matisse (UFR 02), Université Panthéon-Sorbonne, F-75647 Paris Cedex 13

\*\* Psychiatre, CHU Ambroise Paré, Mons, Belgique

\*\*\* Professeur d'économie, Université de Paris-Dauphine, France

## Une première évaluation économique des traitements de substitution en France

### Résumé

---

Durant huit années (1996-2003) les traitements ont permis une économie d'un nombre de vies compris entre 2 392 et 4 750, soit une moyenne de 3 481 vies sauvées, pour un coût de 1,6 milliard d'euros dépensés en traitement, soit un coût annuel compris entre 336 000 et 668 000 euros ou encore entre 11 200 et 22 266 euros par année de vie sauvée.

Ce premier résultat souligne le rapport positif entre le coût et l'efficacité des traitements de substitution au regard des années de vie gagnées du fait des traitements, mais ignore les autres conséquences positives de la mise en œuvre des traitements, d'où l'intérêt d'une analyse coût-bénéfice, c'est-à-dire une mesure de la réduction du coût social engendré par la mise en place des traitements.

Premièrement, le coût des traitements aurait été, en l'absence de traitement, de 383 millions d'euros au lieu de 231 millions d'euros, du fait du plus grand nombre de personnes traitées. Deuxièmement, parmi les coûts directs d'application de la loi, les coûts de l'incarcération et ceux du fonctionnement de la police sont affectés par la diminution du nombre d'ILS et baissent de 328 millions d'euros. Troisièmement, on observe des pertes de prélèvements obligatoires pour l'État qui sont diminués du fait des incarcérations et des décès. La réduction de l'occurrence de ces deux derniers facteurs vient diminuer les pertes de prélèvements obligatoires d'un montant de 83 millions d'euros. Quatrièmement, les pertes de revenu des individus sont diminuées de 170 millions d'euros du fait de la réduction des décès et des ILS. Il en va de même pour les pertes de production des entreprises qui diminuent de 396 millions.

Le résultat est loin d'être négligeable, c'est 595 millions d'euros, soit un peu plus du quart (26,74 %) du coût social qui est diminué. Dit autrement, la présence des traitements réduit d'un quart l'externalité ou le gaspillage de ressources que la drogue engendre.

### Mots-clés

---

Coût-efficacité, Coût-bénéfice, traitement de substitution.

Le trafic et la consommation de drogue engendrent des coûts pour la collectivité. Les dépenses consacrées aux traitements sont essentiellement prises en charge par la Sécurité sociale et donc par la collectivité. Il est donc particulièrement intéressant de s'intéresser à l'efficacité économique de ces traitements.

L'efficacité économique d'un traitement est assurée lorsque les bénéfices sociaux (mesurés en termes de réduction du coût social) sont supérieurs à la dépense liée au traitement. Dans le cas des traitements de la toxicomanie, la quasi-totalité des dépenses est prise en charge par la Sécurité sociale. Il convient donc de comparer la dépense publique consacrée aux traitements et la réduction du coût social imputable à ces derniers. Le critère de l'efficacité économique est un indicateur qui ne préjuge pas qu'un traitement, non rentable, puisse pourtant être socialement utile et administré. La collectivité est informée par l'analyse économique, mais décide de ses choix.

Après une première partie introductive, la deuxième partie de la communication est consacrée à mesurer le coût des traitements de substitution, tandis que la troisième partie propose une modélisation markovienne reproduisant l'évolution d'une cohorte de toxicomanes français entre 1996 et 2003. Cette modélisation permet de donner une première approximation du nombre de vie sauvées du fait des traitements. La quatrième partie donne quelques ordres de grandeur de la rentabilité des traitements. D'abord en rapportant le coût annuel des traitements à leur utilité, puis en indiquant les effets des traitements sur la variation du coût social.

L'ensemble de ces mesures constitue une première approximation. Il conviendrait de lancer une étude de suivi des patients effectivement traités de manière à reprendre le même raisonnement à partir des faits observés et non plus d'une modélisation théorique.

## La mise en œuvre des traitements de substitution

Les traitements de substitution de la toxicomanie aux opiacés en France reposent sur la prescription de buprénorphine et sur celle de méthadone. La buprénorphine a été mise sur le marché initialement pour le traitement de la douleur, puis elle a été proposée en France, en 1996, sous la forme de buprénorphine haut dosage (BHD) ou Subutex®, dans l'indication de traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

### Le contexte

L'originalité du dispositif français, qui concerne près de 100 000 patients, repose sur le fait que la BHD est prescrite par les médecins généralistes et achetée en pharmacie, puis prise à domicile par le patient, alors que la méthadone a été introduite dans le cadre d'une prescription initiale réservée aux médecins des Centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST). Il a été très rapidement possible de rencontrer les patients en CSST puis, dès qu'ils sont équilibrés, de les adresser à la médecine de ville. La méthadone et la BHD sont toutes deux disponibles, sur ordonnance, dans les pharmacies et également administrées en centres. Toutefois, la BHD est très majoritairement distribuée par la médecine de ville et la méthadone par les CSST.

En 1996, le nombre de personnes dépendantes aux opiacés était proche de 165 000, selon le rapport de l'OFDT, "Indicateurs et tendances" de 2002. Compte tenu de la facilité de l'accès aux soins, l'estimation faite du nombre de patients traités par BHD augmente rapidement pour se situer à environ 85 000 en 2004. Durant la même période, le nombre de toxicomanes traités à la méthadone a également augmenté, pour passer de 6 000 en 1997 à 15 000 en 2003 (tableau I).

**Tableau I : Augmentation du nombre de patients substitués (1996-2004)**

Année	Nombre de patients traités par BHD*	Nombre de patients traités par méthadone**
1996	32 000	0
1998	60 000	8 000
2000	75 000	10 000
2004	85 000	8 000

\* Estimation à partir des sorties pharmacie et une posologie de 8 mg/jour.

\*\* Estimation à partir des sorties « pharmacies » et « hôpital » et une posologie de 60 mg/jour.

Le pari de la facilitation de l'accès aux soins par BHD a été rendu possible grâce aux caractéristiques pharmacologiques de la molécule : avec une forte affinité aux récepteurs aux opiacés, la BHD est un agoniste-antagoniste avec un effet plafond qui décroît considérablement le risque d'overdose et de mortalité (1). Il subsiste toutefois des risques liés à différentes formes de mésusages de la BHD qui peuvent emprunter trois voies différentes : l'association avec les benzodiazépines, l'injection, le nomadisme-revente.

Concernant le nomadisme et la revente, on sait qu'à un instant donné environ 20 000 dépendants prennent de la BHD, hors d'une prise en charge médicale (2). Mais la composition de ce groupe varie très vite. C'est pourquoi il est probable que les 65 000 dépendants qui ne bénéficient pas d'un traitement ont tout de même essayé au moins une fois la BHD. Une fraction de la revente de BHD n'engendre pas nécessairement d'effets négatifs et répond aux besoins d'une population de patients non encore médicalisés, proches de patients traités, ayant une posologie mal adaptée.

Les données sur l'injection de BHD sont peu nombreuses : 17 % des patients médicalement suivis et 42 % parmi les autres utilisateurs se l'injectent. Par ailleurs, la combinaison de la prise de BHD et de benzodiazépine est dangereuse. Sur la période 1996-2000, la fréquence des décès pour lesquels la BHD est détectée est relativement faible et reste en deçà de 6,5 par an pour 10 000 patients (3). Le nombre de décès attribuable est donc nécessairement inférieur ou égal à ce chiffre.

L'usage étendu en France de la BHD à partir de 1996 a contribué à l'obtention des objectifs de santé publique associés à la substitution. On observera ainsi que le nombre de surdoses a diminué de 505 en 1996 à 95 en 2002.

### ***Le coût des traitements***

Kopp, Le Pen et Rumeaux-Pichon (4) chiffrèrent le coût médical global du traitement par BHD en 1997 à 91 millions d'euros, dont les trois quarts étaient imputables au coût du médicament. Dès cette époque, 98 % des patients bénéficiaient d'une couverture sociale. En 2002, la CNAMTS présente au remboursement 110 millions d'euros pour le traitement par la BHD, auxquels il faut ajouter environ 11 millions d'euros pour les autres caisses. Sur le site de la CNAM, dans la publication MEDIC'AM, le montant présenté pour remboursement du régime général est en 2002 de 109 947 millions d'euros, mais le montant remboursé en 2002 (hors remboursement complémentaire au titre des mutuelles et au titre de la CMU complémentaire) est de 78 495 millions d'euros. En supposant que les 85 000 patients consultent 1,2 médecin chaque mois, soit 1,2 million de prescriptions par an, à 20 euros la prescription, cela engendre un coût de 24,5 millions d'euros par an, ce qui porte le coût total du traitement par BHD à environ 145,5 millions d'euros (tableau II). Nous ne comptabilisons que les dépenses directement liées au traitement et non les dépenses induites par une meilleure prise en charge du patient (soins dentaires, hépatites, etc.)

**Tableau II : Coût des traitements de substitution (2002)**

	<b>BHD</b>	<b>Méthadone</b>	<b>Total</b>
Nombre de patients	85 000	15 000*	100 000
Coût annuel total (en millions d'euros)	145,5	113**	258
Coût unitaire (en millions d'euros)	1 700	7 575	

\* 7 500 traités par la médecine de ville et 7 500 en centres. Les centres accueillent également des patients traités par BHD.

\*\* Ce chiffre sous-estime le coût de la méthadone, il ne représente que le coût des centres. On ne dispose pas de données sur le coût de la méthadone dispensée en médecine de ville.

Le calcul du coût du traitement à la méthadone est plus complexe car cette dernière est généralement distribuée en centre et associée à une prise en charge plus ou moins importante du patient. Une étude remontant à 1996, réalisée au centre Parmentier, établissait le coût global par patient à 7 575 euros (5). Depuis, les frais de fonctionnement des centres ne sont plus pris en charge par la DGS mais par la CNAMTS. On ignore l'incidence sur le coût de fonctionnement. Les 15 000 patients traités à la méthadone engendreraient ainsi un coût de 113 millions d'euros. Sachant qu'un médecin fait environ 4 000 prescriptions par an, le traitement de 80 000 patients par BHD mobilise environ 20 médecins à plein temps et les 15 000 patients sous méthadone des 111 centres, avec en moyenne sept personnes, mobilisent 750 médecins à plein temps.

Le coût total des traitements de la toxicomanie peut ainsi être évalué à près de 258 millions d'euros en 2002.

### ***Le coût social des drogues illicites***

Rappelons que le coût social des drogues mesure, selon la méthodologie "cost of illness" (6), l'ensemble des conséquences, valorisées en unités monétaires, de la consommation et du trafic pour la collectivité. Le coût social ne comprend pas les dépenses des individus pour l'achat des substances, il représente donc ce que la théorie économique appelle "l'externalité négative" engendrée par les drogues dont le tableau III résume les composantes.

Le coût social des drogues illicites tel qu'il est calculé est essentiellement engendré par les opiacés, dans la mesure où les conséquences sanitaires de la consommation de cocaïne sont mal documentées et celles du cannabis, faibles. Sur la base des données de 1997, on observe que si le coût social des drogues illicites (environ 2,23 milliards d'euros) est essentiellement imputable aux opiacés, la dépense publique qui participe à ce coût est de 0,75 milliards d'euros et est essentiellement consacrée (80 %) à la mise en œuvre de la loi, notamment dans le domaine du cannabis. Nous écrivions en 1997 (7) : "Les crédits spécifiques consacrés par la France à la lutte contre la drogue n'excèdent pas 980 millions de francs c'est-à-dire le prix de la construction d'un hôpital de taille moyenne. En revanche, le véritable coût de la

politique publique française de la drogue était de 5 milliards. En effet, aux 980 millions des crédits spécifiques il faut ajouter les dépenses des grandes administrations (Police nationale, Justice, Gendarmerie, Douanes, etc.) qui consacrent une fraction de leur budget et de leurs effectifs à lutter contre la drogue. La répartition des dépenses françaises entre les différentes missions est totalement déséquilibrée. C'est la Justice qui accapare le plus gros (1,5 milliard de francs). L'essentiel, soit 1,3 milliard, est consacré à régler les coûts de l'incarcération des 12 000 détenus pour ILS (infraction à la législation sur les stupéfiants). Le budget de la Police, de la Gendarmerie et des Douanes s'élève à plus de 2 milliards. En revanche, les dépenses de santé (hors sida) dépassent à peine le demi-milliard. Sachant que sur les 70 000 ILS, 84 % concernent le cannabis, on peut constater que le gros des dépenses publiques est consacré à lutter contre une drogue qui n'est certainement pas parmi les plus dangereuses". Au prix d'une approximation raisonnable et sur la base des données de 1997, on peut considérer que le coût social des drogues illicites est essentiellement imputable aux opiacés.

**Tableau III : Pourcentages des coûts sociaux des drogues répartis par types d'actions, France, 1997 (en millions d'euros)**

Nature des coûts	Drogues illicites
1. Coûts directs des soins	231,00 (10,38 %)
2. Coûts directs de prévention et de recherche	143,70 (6,45 %)
3. Coûts directs de l'application de la loi	498,19 (22,38 %)
4. Coûts directs de pertes de prélèvements obligatoires	178,12 (8,00 %)
5. Coûts indirects des pertes de revenu et des pertes de production	1 175,48 (52,80 %)
Coût social	2 226,49
Dépense par tête	37,93
Coût social en pourcentage du PIB	(0,18 %)

Les drogues illicites engendraient un coût social de 2 226,49 millions d'euros, soit une dépense par tête de 37,93 euros et 0,18 % du PIB. Les pertes de productivité contribuent pour 52,80 % du coût social des drogues illicites. Leur montant total est de 1175,48 millions d'euros, soit 794,90 millions d'euros liés aux incarcérations ILS et 380,58 millions d'euros dus à la mortalité précoce. Le coût de mise en œuvre de la loi vient en deuxième position (22,38 %) et représente 498,19 millions d'euros, ce qui tient au fait que ces substances sont illégales. Vient ensuite le coût des soins (10,38 %), *i.e.* 231 millions d'euros répartis entre les coûts des hospitalisations sans actes opératoires (140 millions d'euros) et la médecine de ville (91 millions d'euros). En quatrième position (8,00 %), on trouve les pertes de prélèvements obligatoires pour un montant 178,12 millions d'euros et, enfin, les coûts de la prévention et de la recherche (6,45 %) pour un montant de 143,70 millions d'euros.

Une fois indiqué le coût des traitements de substitution et le coût social de cette dernière, il reste à évaluer les bénéfices des traitements.

## Évolution d'une cohorte de personnes dépendantes entre 1996 et 2003

Afin de pratiquer une première évaluation grossière de l'efficacité des traitements, nous avons développé un modèle de Markov qui simule le parcours des consommateurs problématiques d'opiacés en France de 1996 à 2003. Nous reproduisons donc les trajectoires des 165 000 personnes dépendantes en 1996 jusqu'en 2003, à partir des hypothèses descriptives de la situation française.

### Les états

Les états sont des caractéristiques de santé mutuellement exclusives dans lesquelles un individu peut se trouver. Dans notre modèle, quatre états ont été définis :

- . Dépendant : avoir une consommation problématique aux conséquences sociales, occupationnelles ou familiales importantes et ne pas bénéficier de traitement de substitution.
- . Substitué : suivre un traitement par la BHD, alors que les critères de dépendance/consommation problématique à d'autres opiacés que la buprénorphine n'ont pas été remplis durant au moins un mois.
- . Non dépendant : être dans une situation de rémission de la dépendance/consommation problématique d'opiacés.
- . Mort d'une cause directement ou indirectement liée à la consommation de substances opiacées.

### Les cycles

Dans un modèle de Markov, le temps progresse en unités de temps de longueur prédéterminée appelées cycles. Dans notre analyse, la longueur choisie pour les cycles est de six mois. Sur cette durée, il est possible de faire

raisonnablement l'hypothèse qu'un individu se maintient en un état et un seul. Donc, à chaque cycle, un individu dans une cohorte du modèle se trouve dans l'un des états de santé que nous avons définis.

Le modèle commence avec une population de candidats aux traitements de substitution, c'est-à-dire dans l'état initial de dépendant/problématique. À partir de cet état initial, tous les six mois, un individu a une certaine probabilité de rester dépendant/problématique et une certaine probabilité de migrer vers un des autres états (substitué, non dépendant, mort). On considère que la transition s'effectue au milieu du cycle. Les probabilités de transition sont tirées des études existantes dans la littérature médicale.

Malheureusement, nos connaissances sur les parcours des consommateurs de drogues en France sont très limitées. Ceci transforme l'élaboration d'un modèle en un vrai défi. Les études, françaises et autres, sont comptées et la spécificité française des traitements de substitution basés sur la BHD limite l'extrapolation d'études réalisées dans d'autres pays. Les inévitables lacunes ont été comblées à partir des opinions subjectives d'experts.

### *Les probabilités de transition : les limites de nos connaissances*

#### **Les consommateurs substitués**

La revue de la littérature scientifique nous permet d'évaluer les probabilités de transition (tous les six mois) de l'état substitué vers les états non dépendant, substitué, mort et dépendant.

- Transition de l'état substitué à non dépendant

Pour le modèle, il a été estimé que la probabilité de transition de l'état substitué vers l'état non dépendant est de 1,5 % tous les six mois. Des études américaines suggèrent que, tous les ans, 3,5 % des individus en traitement de substitution vont interrompre avec succès les consommations d'opiacés s'il est à base de méthadone (8). S'il est à base de BHD, le pourcentage tombe à 2,78 %. Des chiffres similaires sont rapportés en France (9) où 2,9 % des individus engagés dans un traitement de substitution avec de la BHD ont été sevrés dans l'année. En considérant qu'en France 12 % des traitements de substitution sont à base de méthadone, on obtient 2,97 % de sevrages par an. Rapportée à six mois, la transition est de 1,5 %.

- Transition de l'état substitué à substitué

Nous avons estimé que la probabilité de rester dans l'état substitué est de 83 % tous les six mois. Des scores de rétention très élevés sont évoqués dans une étude rétrospective française comprenant 300 patients suivis par des médecins généralistes. Après six mois, la poursuite du traitement de substitution chez le généraliste est obtenue dans 83 % des cas (10). Cette rétention est confirmée un an plus tard par une autre étude française sur une cohorte de 909 patients où, deux ans plus tard, 67 % des patients sont toujours pris en charge dans un système de soins et 55,9 % sont suivis par le médecin généraliste avec une poursuite de la BHD dans 88 % des cas (11, 12).

- Transition de l'état substitué à mort

Une probabilité de transition de l'état substitué vers l'état mort de 0,3 % tous les six mois a été retenue. Cette estimation est plus faible que la mortalité attribuée aux traitements de substitution par méthadone et près de quatre fois supérieure à la mortalité en France pour la tranche d'âge 15-44 ans. Selon l'étude française SPESUB sur 909 patients bénéficiant d'un traitement de substitution par BHD, 0,8 % décèdent dans les deux ans (11). Ce faible taux de décès doit toutefois être analysé avec précaution dans la mesure où 13,5 % sont considérés comme "perdus de vue". Une étude australienne rapporte les résultats d'une initiative où de la méthadone était administrée à des patients pouvant rester définitivement dans le programme de substitution. La mortalité annuelle était de 1,1 % (13). Ce résultat est confirmé par la mortalité annuelle estimée à 1 % par Zanis et Woody (14) et 1,13 % de mortalité non-VIH dans une méta-analyse américaine (15). Cette mortalité réduite de la BHD, comparée à la mortalité attribuée à la méthadone, a été récemment mise en évidence dans un rapport comparatif (16). Plusieurs études de cohorte estiment la mortalité des consommateurs de drogues engagés dans des traitements par méthadone. En fonction des populations, les mortalités annuelles sont proches de 1 % (17) ou 1,4 % (18) ou 1,84 % (19). Bien que des études qui suggèrent que les patients en traitement de substitution par méthadone utilisent trois fois moins d'aiguilles contaminées (20), l'importance du lien entre l'utilisation de BHD et une réduction de mortalité par complications infectieuses n'a pas été clairement établie.

- Transition de l'état substitué à dépendant

Nous avons estimé que la probabilité de transition de l'état substitué vers l'état dépendant est de 15,23 % tous les six mois. Cette transition résulte de la logique du modèle qui implique que la somme des transitions à partir d'un nœud est toujours égale à 100 %.

#### **Les sujets non dépendants**

Au sortir de l'état de substitué, il est nécessaire d'évaluer les probabilités d'évolution vers d'autres états dans des cycles ultérieurs. La revue de la littérature scientifique nous permet d'évaluer les probabilités de transition, tous les six mois, de l'état non dépendant vers les états non dépendant, mort et dépendant.

- Transition de l'état non dépendant à dépendant

Pour le modèle, il a été estimé que la probabilité de transition de l'état non dépendant vers l'état dépendant est de 50 %, tous les six mois. De nombreux patients ayant bénéficié d'un sevrage de leur traitement de substitution font des rechutes et redeviennent dépendants aux opiacés. L'histoire naturelle du consommateur d'opiacés dépend, notamment, de l'exposition et de la disponibilité. Les vétérans qui avaient consommé des drogues au Vietnam ont poursuivi leur consommation dans moins de 2 % des cas, alors que d'autres suivis ont montré des taux de rechute de 98 % en six mois. Plusieurs études récentes rapportent, six mois après le sevrage, des taux d'abstinence de 47 à 37 % avec des variations importantes en fonction de ce qui est mis en place pour favoriser l'abstinence (21-23).

- Transition de l'état non dépendant à mort

Nous avons estimé que la probabilité de transition de l'état non dépendant vers l'état mort est de 0,4 % tous les six mois. Nous n'avons pas trouvé de données concernant la mortalité des personnes qui, après une période de dépendance aux opiacés, les ont interrompus et n'en sont plus dépendants. Zanis *et al.* (17) estiment une mortalité légèrement supérieure pour les patients qui quittent le traitement de commun accord, par rapport à ceux qui sont en cours de traitement (1,4 % vs 1,7 %). Faute de mieux, nous avons présumé que leur mortalité est beaucoup plus basse que celle d'un consommateur dépendant non traité (1,2 %), mais plus élevée que celle d'un patient substitué (0,3 %). Un patient substitué bénéficie d'un suivi dans un réseau de soins et n'a en général pas encore développé les complications graves en relation avec les pathologies infectieuses associées aux consommations de drogues.

- Transition de l'état non dépendant à non dépendant

Nous avons estimé que la probabilité de rester dans l'état non dépendant est de 54,6 % tous les six mois. Cette transition résulte de la logique du modèle qui implique que la somme des transitions à partir d'un nœud est toujours égale à 100 %.

## Les sujets dépendants/problématiques

La revue de la littérature scientifique nous permet d'évaluer les probabilités de transition (tous les six mois) de l'état dépendant vers les états non dépendant, mort, dépendant et substitué.

- Transition de l'état dépendant/problématique à l'état substitué

Cette transition est particulièrement difficile à estimer, car il n'y a presque pas de données sur les parcours des individus dépendants hors traitement. Une étude belge estime toutefois une latence médiane de quatre ans pour la première demande de traitement (24). Cette estimation est cohérente avec des données françaises sur les ventes des produits de substitution. En 1999, quatre ans après le lancement des traitements de substitution, le nombre de dépendants est égal au nombre de substitués (n = 73 013). En 2003, la proportion de substitués (n = 98 367) par rapport aux dépendants est proche de 2/1. Les données sur les traitements en France sont le reflet d'une prévalence et pas une incidence dans un parcours. Les 73 000 substitués recensés en France en 1999 découlent de la population qui était dépendante au moment de lancement de la substitution en France, mais aussi de ceux qui sont devenus dépendants par la suite. Faute de mieux, les prévalences ont été utilisées dans le modèle comme des données d'incidence, mais ceci induit un biais par sous-estimation. Il a été suggéré que la probabilité de demander un traitement de substitution augmente avec le temps et que, suite à l'interruption d'un premier traitement de substitution, la latence des demandes de traitement suivantes est plus courte (25). Cette variation a été reproduite dans le modèle. Avec une probabilité de transition de 5 %, avec une augmentation de cette probabilité de 2 % à chaque cycle, en partant d'une population de consommateurs problématiques/dépendants, le modèle reproduit l'évolution française.

- Transition de l'état dépendant/problématique à mort

Nous avons retenu une estimation conservatrice de 1,2 % de décès tous les six mois. La mortalité des consommateurs dépendants/problématiques est quatre fois supérieure à celle des dépendants/problématiques en traitement de substitution (13, 18, 26) et 13 fois supérieure à la mortalité des Français, si l'on corrige pour la différence d'âge (27-29).

- Transition de l'état dépendant/problématique à non dépendant

L'évolution vers la non-dépendance est également difficile à évaluer dans la mesure où de nombreux consommateurs problématiques arrêteront leur consommation sans traitement ni évaluation (30). Un suivi sur 33 ans d'une cohorte californienne, composée de consommateurs obligés de suivre un traitement par injonction judiciaire suite à un acte criminel, met en évidence un pourcentage d'arrêt des consommations d'opiacés remarquablement stable dans le temps : 28,6 et 25 % d'arrêts après 12 et 24 ans (31) et des taux similaires après 33 ans (32). Un suivi de 22 ans d'une population défavorisée d'Albuquerque montre que seuls entre 12 et 20 % des survivants interrogés ne consommaient plus d'héroïne (un tiers de décès) (33). Nous avons retenu que, au cours du temps, la proportion d'individus dépendants qui deviennent non dépendants se stabilise au-dessus de 20 % après les premières années. Ceci a pu être reproduit avec une incidence de base de 15 % sur six mois, qui augmente à chaque cycle de 1,5 %.

- Transition de l'état dépendant/problématique à dépendant

Cette transition résulte de la logique du modèle qui implique que la somme des transitions à partir d'un nœud est toujours égale à 100 %.

Les différentes probabilités de transition sur six mois sont récapitulées dans le tableau IV.

**Tableau IV : Récapitulatif des probabilités de transition sur six mois**

Les substitués		Non dépendants		Dépendants	
Substitué à non dépendant	1,5 %	Non dépendant à dépendant	50 %	Dépendants problématiques vers substitués	5 % et augmentation de 2 % par cycle
Substitué à substitué	83 %	Non dépendant à mort	0,4 %	Dépendants à mort	1,2 % 4 fois supérieurs aux dépendants en substitution et 13 fois la mortalité des Français
Substitué vers mort	0,3 % soit 4 fois mortalité générale Mortalité méthadone : 1 % par an Mortalité BHD : 0,4 % par an	Non dépendant à non dépendant	54 %	Dépendant à non dépendant	15 % qui augmente de 1,5 % par cycle
Substitué vers dépendant	15,23 %			Dépendant à dépendant	Solde des autres probabilités

### Résultats

Les résultats commencent par une évaluation rétrospective. Le but de cette évaluation est de modéliser l'évolution d'une cohorte de consommateurs dépendants d'opiacés et arriver à une prévalence actuelle réaliste pour cette cohorte. Il sera alors possible de modifier un paramètre pour tenter de quantifier les conséquences de cette variation sur un futur proche.

La figure 1 rappelle les transitions possibles d'un état à un autre. La figure 2 illustre le cumul (18 fois) des transitions appliqué à une population de consommateurs dépendants durant "18 cycles" de six mois. Les 16 premiers cycles modélisent l'évolution de la cohorte de consommateurs français dépendants durant huit ans, soit approximativement depuis l'introduction à grande échelle des traitements de substitution en France jusqu'à nos jours.

#### Figure 1.- Arbre "décisionnel" durant un traitement de substitution.

La figure 1 sera placée à cet endroit dans le document de travail.

#### Figure 2.- Modélisation de l'évolution de la cohorte des 165 000 dépendants de 1996 à 2004 (18 cycles de six mois).

La figure 2 sera placée à cet endroit dans le document de travail.

Il ressort donc de notre modélisation sur huit ans que la composition en 2004 d'une cohorte de personnes qui étaient dépendantes en 1996 est la suivante : 47 % suivent un traitement de substitution (BHD/MTD), 21 % restent dépendantes, 12 % sont décédées, 19 % ne sont plus dépendantes ni en traitement (rappelons pour mémoire qu'il s'agit des dépendants de 1996).

## L'efficacité des traitements

Afin de donner un premier ordre de grandeur de l'efficacité économique des traitements de substitution, nous avons procédé de deux manières complémentaires. En premier lieu, nous avons modifié notre modèle afin de modéliser le nombre de vies humaines sauvées du fait de la mise en place des traitements et calculer le rapport coût-efficacité de ces derniers. Cette mesure capture correctement l'effet bénéfique des traitements sur la réduction de la mortalité, mais ignore les autres bénéfices des traitements. C'est pourquoi nous complétons notre réflexion par une mesure de la réduction du coût social engendrée par la mise en œuvre des traitements. Deux effets des traitements sont identifiables, au prix d'hypothèses raisonnables : la baisse des surdoses et du nombre d'ILS induites par les traitements. Il suffit alors de prendre en compte les conséquences de ces deux facteurs sur le coût social pour donner une approximation de la valeur des bénéfices que la collectivité retire des traitements.

### Mesure coût-efficacité

Si les traitements de substitution n'existaient pas, un consommateur dépendant, par hypothèse, ne pourrait pas entrer en traitement de substitution. À chaque étape, il restera dépendant ou deviendra non dépendant ou il mourra. Nous avons recalculé les probabilités des transitions selon deux scénarios extrêmes (annexe 1). Si les traitements de substitution n'existaient pas, les consommateurs candidats à un traitement de substitution resteraient soit tous dépendants, soit deviendraient tous non dépendants. En faisant tourner ce modèle d'un monde sans traitements de substitution sur 16 cycles, les probabilités cumulées de décès deviennent respectivement pour les deux scénarios 14,27 % et 12,95 %. Ces

nouvelles mortalités sont supérieures à celle de notre cas de base avec l'accès aux traitements de substitution, où la mortalité sur huit ans est de 11,5 %. Par différence, sur une période de huit ans à partir d'une cohorte de 165 000 consommateurs dépendants, entre 2 392 et 4 570 vies ont été sauvées grâce aux traitements de substitution.

Ainsi, nous pouvons considérer que durant ces huit années (1996-2003) les traitements ont permis une économie d'un nombre de vies compris entre 2 392 et 4 750, soit une moyenne de 3 481 vies sauvées, pour un coût de 1,6 milliard d'euros dépensés en traitement, soit un coût annuel compris entre 336 000 et 668 000 euros ou encore entre 11 200 et 22 266 euros par année de vie sauvée. La portée d'un tel résultat mérite d'être classée par rapport aux standards de l'intervention médicale dans des domaines analogues.

#### **Annexe 1.- Probabilités des transitions selon deux scénarios extrêmes**

Dans notre modélisation originale, il y a trois incidences de mortalité : les dépendants, les substitués et les non dépendants dont les probabilités de décès sont respectivement de 1,2, 0,3 et 0,4 %. Les membres de la cohorte passent, selon les hypothèses, d'un état à l'autre, en conséquence la mortalité de la cohorte sur huit ans est de 11,5 %. Afin de décrire un monde sans substitution, on retire du modèle toutes les transitions "substitué". À partir d'un état dépendant, l'individu peut donc aller soit vers l'état soit dépendant, soit mort, soit non dépendant. Dans le premier scénario (tous dépendants), comme l'état substitué n'existe plus, on fixe la probabilité de transition vers non dépendant et mort, et la probabilité de transition vers l'état dépendant devient (p dépendant + p substitué). La mortalité de la cohorte sur huit ans monte alors à 14,27 %. Dans le second scénario (tous non dépendants), comme l'état substitué n'existe plus, on fixe les probabilités de transition vers les états dépendant et mort, et la probabilité de transition vers l'état dépendant devient (p non dépendant + p substitué). La mortalité monte à 12,95 %.

### ***Mesure coût-bénéfice***

Le résultat précédent souligne le rapport positif entre le coût et l'efficacité des traitements de substitution au regard des années de vie gagnées du fait des traitements, mais ignore les autres conséquences positives de la mise en œuvre des traitements. Il est donc intéressant de compléter notre approche en mesurant l'ensemble des variations du coût social engendré par les traitements. Ainsi nous devrions capturer l'ensemble des effets positifs des traitements tout en les contrebalançant par leur coût et par leurs éventuels effets négatifs. Tout l'intérêt de cette approche est d'exprimer l'ensemble des variations induites dans une même unité afin de se forger une opinion synthétique de l'efficacité des traitements. Une telle approche, dite coût-bénéfice, donne donc une indication de la variation nette de bien-être social engendré par les traitements de substitution.

L'inconvénient des analyses coûts-bénéfices est double. Premièrement, les données quantitatives manquent souvent pour chiffrer certains postes de variation du coût social et, deuxièmement, les techniques de valorisation qui permettent d'exprimer l'ensemble des changements sont sujettes à caution. D'une part, les techniques de calcul sont souvent approximatives, faute de données. D'autre part, la méthode dite du capital humain peut faire l'objet d'un certain nombre de critiques. Elle ne représente pas la disposition à payer des individus pour éviter une maladie mais le flux de revenu actualisé qu'ils reçoivent durant une vie. La technique dite de "*willingness to pay*" constitue une alternative complexe à mettre en œuvre. Enfin, certains décrient le fait que la valeur de la vie soit proportionnelle au revenu ou soulignent que l'imperfection des marchés ne permet pas de faire du revenu un indicateur de la contribution individuelle à la richesse nette.

Nous proposons donc de comparer les situations de 1997 et 2002 en mesurant, d'un côté, la hausse du coût social engendrée par les traitements et, de l'autre côté, les réductions du coût social précisément engendrée par ces traitements. Les traitements de substitution ont, on le sait, de multiples effets, notamment l'amélioration de l'accès au soin et la facilitation de l'insertion sociale. Il est malheureusement assez difficile de mesurer ces aspects, c'est pourquoi nous nous sommes limités à prendre en compte les conséquences des effets les plus visibles des traitements, c'est-à-dire la réduction du nombre de décès et celui des ILS.

- La baisse du nombre de surdoses mortelles et de décès par sida dus aux traitements

La baisse des décès par surdose précède (1995) la mise en place des traitements de substitution ; cette tendance épidémique a-t-elle été renforcée par la mise à disposition des traitements ? Il est bien sûr délicat d'attribuer une fraction de la baisse des décès. Toutefois, un certain nombre de résultats viennent soutenir l'hypothèse d'une baisse de la mortalité par surdose engendrée par les traitements de substitution (figure 3).

#### **Figure 3.- Relation entre le nombre de milliers de patients en traitement de substitution et le nombre de décès par surdose.**

La figure 3 sera placée à cet endroit dans le document de travail.

La littérature indique que la mortalité est quatre fois plus faible chez les patients en traitement que chez les dépendants (13, 18, 26). En 1997, on recensait 547 décès imputables aux drogues (surdoses : 228 + sida : 319). En 2002, on recensait environ 227 décès imputables aux drogues (surdoses : 97 + sida : 130) (34). Durant la même période, on passe d'un rapport entre "substitués" et "dépendants" de 24 % (32 000/133 000) en 1997 à un rapport proche de 1 (80 000/85 000) en 2003. Par simple effet mécanique de composition du groupe, la mortalité totale doit donc baisser de 32 %. Il y a 320 décès de moins en 2003 qu'en 1997, soit 58 % de moins, dont 175 imputables aux traitements. On sait que les décès par surdose représentent environ 26 % de la mortalité des dépendants (35) ; on peut retenir comme hypothèse que les surdoses mortelles ont diminuée de 45 %.



Le lien entre la mortalité par sida et les traitements est plus complexe. En réduisant les pratiques d'injection, la substitution réduit les probabilités de contamination. Mais on ignore l'ampleur exacte de l'amélioration des pratiques, tout comme l'incidence de l'injection des produits de substitution sur la prévalence et, enfin, le taux de transformation de la contamination en sida puis en décès. Devant toutes ses inconnues, nous adopterons une hypothèse très conservatrice, selon laquelle les traitements de substitution n'ont pas eu d'effets sur la réduction des décès par sida.

- La baisse du nombre d'ILS engendrés par les traitements

Le second vecteur de réduction du coût social engendré par les traitements que nous examinerons est lié à réduction du nombre d'interpellations (ILS) (figure 4).

#### **Figure 4.- Interpellations pour usage revente d'héroïne 1990-2000 (OCRTIS)**

La figure 4 sera placée à cet endroit dans le document de travail.

En effet, la forte décroissance des interpellations pour héroïne au cours de la décennie constitue un fait marquant (34). Celles-ci ont chuté de plus de 17 000 en 1995 pour atteindre environ 5 000 en 2003. Il faut noter que cette diminution s'est ralentie à partir de 1999 et un palier pourrait donc avoir été atteint. Autant la sévérité des condamnations peut avoir connue des inflexions durant la dernière décennie, autant on peut raisonnablement penser que le nombre d'interpellations n'a pas été affecté par la politique publique. L'OFDT note d'ailleurs que *"Les années de forte baisse correspondent à la phase d'introduction et de montée en charge des traitements de substitution à la buprénorphine. Le nombre estimé de personnes suivant ces traitements a continué de progresser en 1999 et en 2000, mais à un rythme plus faible. Les deux évolutions (interpellations pour héroïne et traitement de substitution) sont très vraisemblablement liées"*. La forte chute des interpellations liées à l'héroïne s'est accompagnée d'une progression rapide de celles liées à la cocaïne. Par la suite, et de façon simultanée, les évolutions à la baisse pour l'héroïne et à la hausse pour la cocaïne ralentissent. L'une des hypothèses permettant d'expliquer la liaison apparente entre les deux courbes serait qu'il s'agit pour une part de la même population. Un usager d'héroïne, également consommateur de cocaïne, n'apparaissait auparavant dans les interpellations que comme usager d'héroïne. Si cette même personne interpellée suit un traitement de substitution et consomme de temps en temps de la cocaïne, elle n'apparaîtra que comme usager de cocaïne. Un même phénomène de changement d'étiquette semble également se manifester au niveau des demandes de traitement. À titre d'illustration, rappelons que les résultats de l'étude ANISSE montrent que sur un échantillon de 656 personnes en traitement de substitution à la BHD, l'on observe une division par un facteur trois des interpellations. Les données constatées par l'OCRTIS sur une base nationale et celles observées sur un échantillon par l'ANISSE convergent pour attribuer aux traitements de substitutions une division par trois des ILS.

- Les effets sur le coût social

Le coût social indique le coût que fait peser le trafic et la consommation de drogue sur la collectivité. Il prend en compte l'ensemble des dépenses qui sont engendrées par l'existence de ce trafic et de cette consommation. Le calcul étant effectué sous l'hypothèse du plein emploi des facteurs de production, on considère que le coût social décrit les ressources qui sont gâchées du fait de la drogue et qui pourraient être réallouées autrement. Afin de mesurer l'impact des traitements, nous recalculons ce qu'aurait été le coût social en 1997 selon un scénario qui reproduise les conditions de développement des traitements qui prévaut en 2003. C'est-à-dire pour une population de 165 000 toxicomanes où la moitié aurait été substituée et l'autre dépendante. Par différence, nous mesurons l'économie de coût social que les traitements engendrent. D'un côté, les traitements augmentent le coût social puisqu'ils constituent une dépense de santé et, de l'autre, ils réduisent le coût social puisqu'ils contribuent à diminuer le nombre de décès et le nombre d'ILS. Cette méthode donne une approximation correcte de l'économie de coût social que la mise en place des traitements entre 1997 et 2003 a permis.

Premièrement, le coût des traitements aurait été de 383 millions d'euros au lieu de 231 millions d'euros, du fait du plus grand nombre de personnes traitées. Le coût des dépenses de soins pour le sida reste constant. Deuxièmement, nous faisons l'hypothèse que les dépenses de prévention et de recherche ne sont pas affectées par les traitements. Troisièmement, parmi les coûts directs d'application de la loi, les coûts de l'incarcération et ceux du fonctionnement de la police sont affectés par la diminution du nombre d'ILS et baissent de 328 millions d'euros. Quatrièmement, on observe des pertes de prélèvements obligatoires pour l'État qui sont diminués du fait des incarcérations et des décès. La réduction de l'occurrence de ces deux derniers facteurs vient diminuer les pertes de prélèvements obligatoires d'un montant de 83 millions d'euros. Cinquièmement, les pertes de revenu des individus sont diminuées de 170 millions d'euros du fait de la réduction des décès et des ILS. Il en va de même pour les pertes de production des entreprises qui diminuent de 396 millions (tableau V).

**Tableau V : Variation du coût social de la drogue (1997) dans un scénario avec 50 % de substitués (en millions d'euros)**

	1997	Variation due aux traitements
1. Coûts directs des soins dont :	231,00	+ 383,00
. Substitution	91,00	+ 243,00
. Sida	140,00	+ 140,00
2. Coûts directs de prévention et de recherche	143,70	0,00
3. Coûts directs de l'application de la loi dont :	498,19	- 328,92
. Justice (incarcérations)	236,01	- 156,63
. Police + Gendarmerie	262,18	- 172,29
4. Coûts directs de pertes de prélèvements obligatoires dont :	178,12	- 83,17
. Sida et surdoses	62,93	- 5,32
. Incarcérations ILS	115,19	- 77,85
5. Coûts indirects des pertes de revenu et des pertes de production dont :	1175,48	- 566,20
. Perte de revenu des agents privés dont :	366,63	- 170,40
- Sida et surdoses	128,93	- 10,90
- Incarcérations ILS	237,70	- 159,50
. Perte de revenu sur le lieu de travail dont :	808,85	- 395,80
- Sida et surdoses	251,65	- 22,04
- Incarcérations ILS	557,20	- 373,76
Coût social	2226,49	- 595,28

Le résultat est loin d'être négligeable, c'est 595 millions d'euros, soit un peu plus du quart (26,74 %) du coût social qui est diminué. Dit autrement, la présence des traitements réduit d'un quart l'externalité ou le gaspillage de ressources que la drogue engendre.

## Conclusion

La politique française de traitement de la toxicomanie constitue indéniablement un succès dont l'efficacité économique et sanitaire est démontrée. Paradoxalement, la routinisation des succès obtenus conduit à des remises en cause qui prennent les résultats, pourtant fragiles, pour acquis.

Il est certain que l'usage de rue qui est fait des produits de substitution reflète les pratiques de "dépannage" des dépendants qui peuvent se trouver momentanément sans ordonnance. Toutefois, la facilité d'accès aux soins est telle que la revente de produits illustre également l'existence d'une toxicomanie centrée sur le mésusage des produits de substitution.

Le coût du remboursement des médicaments de substitution est important (10<sup>ème</sup> sur la liste de la CNAMTS) et justifie de vérifier que les dépenses ne recouvrent pas des pratiques délictueuses et que les patients ne sont pas encouragés à pratiquer le nomadisme médical. C'est pourquoi la politique publique réglemant les traitements de substitution fera certainement l'objet d'inflexions. La complexité des interactions entre l'intervention sanitaire et ses conséquences sur le coût social exige un examen préalable attentif des changements éventuels de réglementation. Le souci de palier telle déficience du système ne doit pas se faire aux dépens de l'efficacité du tout. Dit autrement, un changement n'est bon à prendre que s'il diminue le coût social. ■

## Références bibliographiques

- 1 - Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE *Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. Clin Pharmacol Ther* 1994 May;55(5):569-80
- 2 - Assurance Maladie. Les faits marquants. Paris : CNAM, 2003.
- 3 OFDT. Substitution aux opiacés. Paris : OFDT, juin 2003.
- 4 - Kopp, Le Pen, Rumeau Pichon "Les enjeux financiers des traitements de substitution », *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, juin 2002, n° 48.5 - Urban M, Razafindrakoto H, Louin M, Certain B, Le Pen C. Analyse du coût de fonctionnement d'un centre de soins spécialisés pour toxicomanes et du coût de traitement par patient. Communication orale. 12<sup>èmes</sup> journées nationales d'information des pharmaciens hospitaliers ; mai 1996 ; Sorrente.
- 6 - Single E, Collins D, Easton B, Harwood H, Lapsley H, Kopp P, Wilson E. International guidelines for estimating the cost of substance abuse. Washington : WHO, 2003.

- 7 – Kopp Pierre “Drogues : réduire le coût social”, *Notes de la Fondation Saint Simon*, décembre 1998.8 - Barnett PG, Zaric GS, Brandeau ML. The cost-effectiveness of buprenorphine maintenance therapy for opiate addiction in the United States *Addiction*. 2001 Sep;96(9):1267-78.
- 9 - Gagnet JM, Cholley D, Weill G. Evaluation of the results of a drug-maintenance program with high dose buprenorphine by a health care network. *Rev Med Ass Maladie* 2000;1:15-20
- 10 - De Ducla M, Gagnon A, Mucchielli A, Robinet S, Vellay A. Follow-up of opioid addicts treated with high-dose buprenorphine in a health care network. National retrospective study. Experience of French general physicians. *Ann Med Interne (Paris)*. 2000 Apr;151 Suppl A:A27-32
- .11 - Fhima A, Henrion R, Lowenstein W, Charpak Y. Two-year follow-up of an opioid-user cohort treated with high-dose buprenorphine (Subutex) *Ann Med Interne (Paris)*. 2001 Apr;152 Suppl 3:IS26-36.
- 12 - Duburcq A, Charpak Y, Blin P, Madec L., Two years follow-up of a heroin users cohort treated with high dosage buprenorphine. Results of the SPESUB study (pharmacoepidemiologic follow-up of general practice Subutex), *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2000 Aug;48(4):363-73..
- 13 - Caplehorn JR A comparison of abstinence-oriented and indefinite methadone maintenance treatment *Int J Addict*. 1994 Sep;29(11):1361-75
- 14 - Zanis D. and G. Woody. One-year mortality rates following methadone treatment discharge, *Drug and Alcohol Dependence*. 1998, 52, pp. 257-260
- 15 - Barnett PG, Zaric GS, Brandeau ML. The cost-effectiveness of buprenorphine maintenance therapy for opiate addiction in the United States *Addiction*. 2001 Sep;96(9):1267-78.
- 16 - Auriacombe M, Franques P, Tignol J. Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. *JAMA*. 2001 Jan 3;285(1):45
- 17 - Zanis D. and G. Woody. One-year mortality rates following methadone treatment discharge, *Drug and Alcohol Dependence*. 1998, 52, pp. 257-260
- 18 - Gronbladh et al., Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 1990, 82, pp. 223-227. In: Zanis D. and G. Woody, One-year mortality rates following methadone treatment discharge *Drug and Alcohol Dependence*. 1998, 52, pp. 257-260.
- 19 - Oppenheimer E, Tobutt C, Taylor C, Andrew T. Death and survival in a cohort of heroin addicts from London clinics: a 22-year follow-up study., *Addiction*. 1994 Oct;89(10):1299-308.
- 20 Caplehorn JR, Ross MW. Methadone maintenance and the likelihood of risky needle-sharing. *Int J Addict*. 1995 May;30(6):685-98.
- 21 - Gossop M, Green L, Phillips G, Bradley B. What happens to opiate addicts immediately after treatment: a prospective follow up study *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 May 30;294(6584):1377-80
- 22 - Gossop ?. Titre. *Revue* 1999 ; vol (n°) : pages OU Titre. Ville : Édition, 1999. JE N'AI QU'UNE REFERENCE GOSSOP
- 23 - Broers B, Giner F, Dumont P, Mino A. Inpatient opiate detoxification in Geneva: follow-up at 1 and 6 months. *Drug Alcohol Depend*. 2000 Feb 1;58(1-2):85-92
- 24 - BIRN: Belgian National Report on Drugs 2001
- 25 Widman et al., Patterns of service use and treatment involvement of methadone maintenance patients, *Journal of Substance Abuse*. 1997, Vol 14 (1), pp. 29-35.
- 26 - Caplehorn JR, Dalton MS, Haldar F, Petrenas AM, Nisbet JG Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. *Subst Use Misuse*. 1996 Jan;31(2):177-96.
- 27 - Hulse GK, English DR, Milne E, Holman CD., The quantification of mortality resulting from the regular use of illicit opiates. *Addiction*. 1999 Feb;94(2):221-9.
- 28 - Oyefeso A, Ghodse H, Clancy C, Corkery J, Goldfinch R. Drug abuse-related mortality: a study of teenage addicts over a 20-year period. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1999 Aug;34(8):437-41
- 29 - Haut comité de la santé publique, La santé en France 2002, <http://hcsp.ensp.fr/hcspi/docspdf/hcsp/hc001174.pdf>
- 30 - The Office of National Drug Control Policy 1989 in NHSDA, 1996
- 31 - Hser YI, Anglin D, Powers K. A 24-year follow-up of California narcotics addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Jul;50(7):577-84.
- 32 Hser YI, Hoffman V, Grella CE, Anglin MD. A 33-year follow-up of narcotics addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 May;58(5):503-8.
- 33 - Goldstein A, Herrera J. Heroin addicts and methadone treatment in Albuquerque: a 22-year follow-up. *Drug Alcohol Depend*. 1995 Dec;40(2):139-50.
- 34 - OFDT. Drogues et dépendances. Indicateurs et tendances. Paris : OFDT, 2002.
- 35 - Annemans L, Tecco J, Eykens J. Assessing the economic value of buprenorphine in the management of heroin addiction in Belgium. 9<sup>th</sup> biennial meeting of the European society of medical decision making ; June 6-8 2004 ; Rotterdam.