La RdRD est-elle efficace et quelles sont ses limites en matière de drogues illicites ?

Laurent MICHEL
Inserm U 1178
Centre Pierre Nicole, Croix-Rouge française
75005 Paris
France
Laurent.Michel@croix-rouge.fr

La réduction des risques et des dommages pour les usagers de drogues a vu le jour, en France, avec l'épidémie de SIDA à la fin des années 80. Son objectif initial a été de mettre fin aux contaminations par le VIH, entraînant une mortalité catastrophique en l'absence de tout traitement disponible. Il s'agissait également de réduire les overdoses liées à l'héroïne, produit alors prévalant sur le marché des drogues et responsable d'une mortalité croissante. Les overdoses ont culminées en 1993-94 avec environ 450 décès recensés par an (OFDT). Les hépatites non-A non-B, identifiées seulement en 1989 comme étant dues au virus de l'hépatite C, ont également fait l'objet de stratégies de réduction des risques, mais plus tardivement (le kit d'injection n'a été adapté à la prévention du VHC qu'à la toute fin des années 90).

Le décret du 19 avril 2005 (Décret no 2005-347 du 14 avril 2005 approuvant le référentiel national des actions de réduction des risques en direction des usagers de drogue et complétant le code de la santé publique) précise le champ de la RdR en France :
« Les actions de réduction des risques auprès des personnes qui consomment des stupéfiants ont pour objectifs :

1. De prévenir les infections sévères, aiguës ou chroniques, en particulier celles liées à l'utilisation commune du matériel d'injection
2. De prévenir les intoxications aiguës, notamment les surdoses mortelles résultant de la consommation de stupéfiants ou de leur association avec l'alcool ou des médicaments
3. De prévenir et prendre en charge les troubles psychiatriques aigus associés à ces consommations
4. D'orienter vers les services d'urgence, de soins généraux, de soins spécialisés et vers les services sociaux
5. D'améliorer leur état de santé physique et psychique et leur insertion sociale (logement, accès aux services et aux dispositifs sociaux notamment). »

Dans le « Document d'orientation sur la prévention des risques et la réduction des dommages liés à l'usage de substances psychoactives » du Groupe Pompidou au sein du Conseil de l'Europe (2013), la réduction des risques et des dommages est utilisée comme concept : « *La réduction des risques et des dommages est une expression générique qui désigne les interventions, les programmes et les politiques dont l'objectif est de prévenir, réduire et remédier aux effets néfastes liés à l'usage de drogues et aux comportements addictifs sur les personnes, les communautés et les sociétés aux niveaux sanitaire, social et économique. Dans le domaine des politiques en matière de drogues, les mesures de réduction des risques et des dommages sont largement intégrées dans les propositions de prévention, de traitement et de réhabilitation et s'intègrent dans les politiques de réduction de la demande et de l'offre.* »

La définition proposée par le Groupe Pompidou est donc plus large que celle traditionnellement adoptée en France, c'est à dire de réduction des risques infectieux, reprise par exemple dans l'expertise collective Inserm de 2010 (1) intitulée « Réduction des

risques infectieux chez les usagers de drogues ». Elle aborde l'ensemble des conséquences négatives sur un plan individuel mais aussi collectif, communautaire dans les domaines sanitaires, sociaux, judiciaires, économiques mais aussi sociétaux.

Evaluer l'efficacité de la RdRD est de ce fait complexe. La notion de RdRD étant multi-dimensionnelle, l'appréciation de son efficacité l'est également.
Dans la littérature, l'efficacité des mesures de RdRD est évaluée globalement selon 2 approches :
- Soit partant d'une intervention pour en évaluer l'impact sur des indicateurs sanitaires ou sociaux, cibles de la RdRD : par exemple efficacité des traitements agonistes des opioïdes (TAO, essentiellement méthadone et buprénorphine haut dosage) sur l'incidence du VIH chez les usagers de drogues
- Soit partant d'un indicateur sanitaire ou social, cible de la RdRD, pour en apprécier l'évolution et les facteurs ou interventions associés à cette évolution : par exemple évolution de la prévalence du VHC chez les usagers de drogues et facteurs ou interventions associés à cette évolution

En ce qui concerne les drogues illicites, il faut rappeler que les dommages sanitaires liés à leur usage sont d'un ordre de grandeur bien inférieur à celui lié à l'usage d'alcool ou de tabac (1). Ces dommages surviennent cependant plus tôt, dans une population plus jeune que celle concernée par les dommages liés aux substances licites (1).

Pour les drogues illicites, les principaux dommages sont :

- Les complications infectieuses : bactériennes (endocardites bactériennes et septicémies, arthrites) et virales (Hépatites B et C, VIH) surtout médiées par les pratiques d'injection, mais aussi pour le VHC, les pratiques de sniff et d'inhalation (pipes à crack). La tuberculose, plus fréquente dans la population d'usagers de drogues en particulier atteinte par le VIH, reflète plus les conditions de vie associées à l'usage de drogue, sa transmission n'étant pas liée aux pratiques d'usage de drogue proprement dites
- Les overdoses, essentiellement liées à l'usage d'opiacés seuls ou en association, parfois consécutives à l'usage de cocaïne
- Les complications loco-régionales liées aux pratiques d'injection : abcès, nécroses cutanées, épuisement du capital veineux, hypertension artérielle pulmonaire, lymphoedème (syndrome de popeye)
- Les complications psychiatriques associées à l'usage de drogues : usage de drogues et troubles psychiatriques sont fréquemment associés mais ces liens sont complexes, dynamiques et variables d'un produit à l'autre. La cocaïne est responsable de troubles psychiatriques parfois sévères (2). La consommation régulière de cannabis est également incriminée dans le développement de troubles psychiatriques de type psychotique aigus ou chroniques. Les conséquences psychiatriques de l'usage des nouveaux produits de synthèse sont pour l'instant mal connues mais probablement importantes (3).
- Les complications cardio-vasculaires (cocaïne, cannabis) et d'ordre plus général (cancérogenèse, troubles cutanéo-muqueux, dentaires, troubles de la libido, etc…)
- Les complications sociales : précarité en termes de revenus, droits sociaux, hébergement, insertion socio-professionnelle
- Les conséquences judiciaires : elles sont fréquentes et lorsqu'elles sont associées à une incarcération, participent à la désinsertion de l'usager de drogue. Dans la deuxième vague de l'enquête Coquelicot réalisée en 2011 auprès d'usagers de drogues reçus dans les services spécialisés, 57% avaient déjà été incarcérés à un moment ou à un autre (4).

Les outils de la RdRD

Dans le référentiel national de 2005 des actions de réduction des risques, les modalités suivantes d'intervention sont évoquées :

1. « La prise de contact dans des lieux fréquentés par le public cible ou dans des locaux dédiés :
    a. Des lieux publics fréquentés par les usagers (rue, espaces verts, gares, etc.)
    b. Des événements festifs temporaires
    c. Des lieux commerciaux ou privés dont les établissements de nuit avec l'accord des propriétaires ou gérants
    d. Des ensembles d'habitation en concertation avec les résidents
    e. Des locaux habités par les occupants sans titre
2. L'accueil
3. La distribution et la promotion du matériel d'hygiène et de prévention
    a. dans le cas des drogues illicites : tampons alcoolisés, flacons d'eau stériles, filtres stériles, cupules stériles, seringues, matériel pour fumer ou inhaler la cocaïne, le crack ou l'héroïne, pansements
4. L'information sur les risques associés à l'usage de drogue et leur prévention
5. Les conseils personnalisés sous forme d'entretiens, d'information
6. L'orientation et l'accompagnement vers les services de soins généraux ou spécialisés
7. L'orientation et l'accompagnement vers les services sociaux
8. La mise à disposition d'espaces de repos
9. La distribution de boissons et de nourriture
10. L'offre de services d'hygiène : toilettes, douches, machines à laver, matériel de repassage, etc.
11. L'organisation de l'entraide et du soutien par les pairs
12. L'hébergement d'urgence
13. L'aide à l'accès aux droits
14. La dispensation de soins infirmiers
15. L'éducation pour la santé
16. La mise à disposition de consignes pour les effets personnels pour les personnes sans domicile
17. La récupération du matériel usagé et le traitement des déchets septiques
18. L'installation de distributeurs de matériel de prévention. »

Il est par ailleurs précisé que « L'analyse des produits sur site, permettant uniquement de prédire si la substance recherchée est présente ou non, sans permettre une identification des substances entrant dans la composition des comprimés (notamment réaction colorimétrique de type Marquis), n'est pas autorisée. »

Le « Document d'orientation sur la prévention des risques et la réduction des dommages liés à l'usage de substances psychoactives » du Groupe Pompidou (2013) évoque les interventions suivantes :

« Différentes mesures sont utilisées dans le cadre des programmes existants de réduction des risques et des dommages. Leur disponibilité et leur application dépendent de la législation en vigueur dans chaque pays. Parmi les mesures analysées les plus courantes et les plus largement étudiées figurent les suivantes :

- Programmes d'échange d'aiguilles et de seringues
- Distribution d'équipements d'injection stériles
- Distribution de préservatifs
- Traitements de substitution à bas seuil

En plus des mesures susmentionnées, d'autres mesures, dont l'application est controversée, sont utilisées dans quelques pays, parmi lesquelles :

- Salles de consommation de drogues

- Analyses pharmacologiques de substances psychoactives
- Distribution de pipes à crack stériles
- Distribution de feuilles à rouler
- Mise à disposition de kits de premier secours en cas d'overdose, dont des programmes substitutifs à base de composés apparentés à la naloxone
- Traitement avec prescription médicale d'héroïne

L'annexe I donne un aperçu non exhaustif d'exemples de mesures utilisées actuellement afin de réduire les risques et les dommages pour les drogues licites et illicites. L'existence et l'application de telles mesures dépendent des politiques et de la législation nationales. L'annexe II donne des grandes orientations et des recommandations de mise en oeuvre adoptées par les organisations internationales.

Parmi les mesures et interventions les plus importantes qui doivent être associées à celles qui visent à la réduction des risques et des dommages afin qu'elles produisent pleinement leurs effets figurent les suivantes :

- Accès et mise à disposition de services à bas seuil
- Action sociale sur le terrain et thérapies d'entretiens motivationnels
- Services d'urgence pour faire face aux overdoses
- Services de désintoxication pour les intoxications sévères et chroniques
- Accompagnement approprié sur le plan psychologique, social et sanitaire
- Traitements de substitution à bas seuil
- Services d'orientation
- Soutien des formes d'entraide

Il est important de garantir aux personnes dans le besoin un accès précoce à ces services. »

Quelle évaluation de l'efficacité des mesures de RdRD peut-on réaliser pour le dispositif français mais aussi sur le plan international ?

La question est vaste et complexe. Ce texte ne peut fournir que des éléments d'orientation et ne peut bien sûr pas être exhaustif. Les mesures de RdRD étant multiples et leur évaluation parfois difficile à réaliser, nous avons organisé la rédaction de ce texte en fonction des principales cibles de la RdR recensées dans le document de référence français de 2005 (référentiel de 2005) en tâchant de mettre en perspective une approche plus globale de RdRD.

VIH

C'est sans doute dans le domaine du VIH que les interventions de RdRD ont le plus été évaluées et ont le plus tôt fait la preuve de leur efficacité, leur donnant une légitimité qui va profondément bouleverser le rapport des patients au soin, la relation médecin-malade et la place de l'intervention communautaire. En France, dès les années 2000, les usagers de drogues ne représentent plus que 2% des nouveaux contaminés par le VIH (5). Dans la seconde vague de l'enquête Coquelicot en 2011 (4), 10% des usagers de drogues étaient séropositifs pour le VIH. Cette prévalence est quasi-identique à celle trouvée dans la première enquête Coquelicot de 2004 (10,8%) (6) traduisant un contrôle satisfaisant dans cette population des contaminations par le VIH, la mortalité par SIDA ayant par ailleurs considérablement reculé. La chute spectaculaire de la mortalité des usagers de drogues au milieu des années 90 est lié à l'avènement quasi simultané en France des antirétroviraux dans le traitement du VIH et des Traitements de Substitution aux opiacés (maintenant dénommés traitements agonistes de la dépendance aux opioïdes – TAO). Il existe peu d'études systématiques sur la contamination par le VIH avant les années 90 en France et sur l'influence d'une connaissance progressivement croissante du VIH sur les messages de prévention transmis et leur impact sur les pratiques des usagers de drogues. Il semble cependant que très tôt, dès qu'une information cohérente a pu être diffusée sur les risques associés au partage de seringues, les usagers de drogues aient commencé à modifier leurs pratiques. Rappelons que le premier décès d'un usager de drogues par SIDA est identifié en

France dès 1984. Il faut attendre 1987 pour que Michèle Barzach, Ministre de la Santé de l'époque, autorise la vente de seringues en pharmacie. Entretemps, les modes de contamination ont clairement été identifiés et des premières initiatives militantes permettent la mise à disposition de matériel d'injection stérile pour les usagers. Le partage indiscriminé de seringues se serait réduit dès le début des années 80 et l'absence de partage aurait débuté dès 1985 pour rapidement se diffuser (7, 8). Et de fait, dans le cadre d'une modélisation mathématique réalisée dans différents pays d'Europe, le pic d'incidence du VIH chez les usagers de drogues est situé à 1984 avec dès 1985, une chute spectaculaire de l'incidence dans cette population (9) ce qui n'empêchera malheureusement pas la mortalité par SIDA de s'accroître dramatiquement chez les sujets déjà contaminés jusqu'en 1996, date d'arrivée sur le marché des antirétroviraux. La diffusion d'une information claire, pragmatique et précise, relayée par les associations et les pairs, sur les risques associés aux pratiques d'injection a donc déjà joué un rôle considérable.
L'une des principales mesures associée à la chute des contaminations par le VIH chez les usagers de drogues est la vente libre des seringues et la création des programmes d'échanges de seringues. La mise à disposition de matériel stérile est efficace pour prévenir le VIH (10-12). Cependant cette efficacité est fortement conditionnée par le niveau de couverture des besoins des usagers (13, 14). Celui-ci est très variable d'un pays et d'une région à une autre (15). Abdul-Quader et col. (13) évaluent que les bénéfices en terme de santé publique apparaissent pour une « couverture » d'au moins 50% de la communauté des injecteurs à raison d'au moins 10 seringues par an pour chaque usager. Hyshka et col. (16), pour éviter toute interprétation inappropriée sur la situation à Vancouver, précisent par ailleurs que si dans certaines de leurs études, ce sont les usagers fréquentant les PES qui ont le plus fort risque de séroconversion par le VIH, ce n'est pas lié à la fréquentation proprement dite de ces PES mais parce que ce sont les usagers ayant les profils les plus à risque qui fréquentent les PES. Un autre élément entrant en ligne de compte dans l'efficacité des PES est la qualité du matériel mis à la disposition des usagers. L'utilisation de seringues à faible espace mort pourrait optimiser la prévention de contaminations par le VIH chez les usagers actifs (17, 18) en minimisant, lorsqu'il y a échange de seringues, le risque de contamination en réduisant au maximum le volume de sang persistant dans la seringue.
L'autre mesure majeure de réduction du risque de contamination par le VIH est la mise sur le marché de TAO pour les sujets dépendants aux opiacés (1994 pour la méthadone en CSST et 1995 pour la Buprénorphine Haut Dosage - BHD). Le débat sur les TAO en France a été violent lors de leur mise sur le marché, de nombreux professionnels acceptant mal la position dans laquelle ils estimaient être mis, de « dealers en blouse blanche », craignant devoir oeuvrer pour le contrôle social et mettre de côté l'objectif de « guérison », les TAO masquant toutes les problématiques. La difficulté à faire entrer la notion de RdRD dans les pratiques de soins est perceptible ici. Devant faire l'objet d'une prescription, les TAO deviendront un objet « médical », présenté dans le discours « officiel » mais aussi dans celui des soignants comme des outils de soins, occultant leur fonction de RdRD afin d'éviter tout conflit frontal. Ceci aura des conséquences importantes comme par exemple la réticence des professionnels à assurer la continuité des TAO en prison, les usagers de drogues détenus étant réputés maintenus à distance des substances psychoactives en détention (19, 20). Néanmoins, la position de la France est unique à ce niveau-là car, avec la mise sur le marché de la Buprénorphine Haut Dosage en 1996 et sa prescription en médecine de ville, ce sont les praticiens libéraux qui ont permis une diffusion extrêmement large de ce traitement parmi les usagers de drogues.
Dans la littérature, l'impact des TAO sur la prévention du VIH est significative, réduisant les conduites à risque liées à l'usage de drogues et l'incidence du VIH chez les usagers traités (1, 21). Les TAO sont associés à une réduction de l'usage de drogues illicites et la fréquence de cet usage, une réduction des pratiques d'injection et de leur fréquence, une réduction du partage de matériel d'injection et de manière moins nette, une réduction des pratiques sexuelles à risque (21). Une « revue des revues » récente montre que dans la littérature,

l'efficacité des TAO est avérée en ce qui concerne la réduction des pratiques d'injection à risque et de transmission du VIH (12). Le niveau de couverture par TAO est cependant extrêmement variable d'une région du monde à l'autre, oscillant de 1 bénéficiaire ou moins pour 100 usagers de drogues par voie IV (UDIV) en Asie centrale, Amérique latine et Afrique sub-saharienne à environ 61 bénéficiaires pour 100 UDIV en Europe de l'Ouest (15).
La prévention du VIH est plus complexe en cas d'usage de stimulants (amphétamines, métamphétamines). Chez ces usagers, la réutilisation du matériel d'injection est plus fréquente, les injections se font plus souvent dans la précipitation ou de manière compulsives en cas de « craving » (22, 23). Cependant, le risque accru de contamination par le VIH chez les usagers de stimulants pourrait être plus lié à l'importance des pratiques sexuelles à risque associées qu'à l'usage de drogue proprement dit, ce qui suggère le déploiement de stratégies globales de prévention tenant compte du fait qu'aucun traitement médicamenteux n'a réellement fait preuve de son efficacité chez ces sujets à la différence des TAO chez les usagers d'opiacés (22, 23).
Le traitement large, précoce de l'ensemble des sujets contaminés par le VIH par ARV est une stratégie de prévention également en cours d'implémentation, le coût de ces thérapeutiques s'étant réduit et leur toxicité largement atténuée. Le principe du traitement comme prévention (« TASP: treatment as prevention ») a fait l'objet de différentes modélisations suggérant à terme un effondrement des nouvelles contaminations si le maximum de sujets, et en particulier les population les plus à risques que sont les HSH, UDIV et travailleurs du sexe, sont précocement dépistées et traitées (24). L'objectif de l'ONUSIDA présenté en 2014, d'atteindre à l'horizon 2020 la cible des 90-90-90% va dans ce sens : que 90% des sujets séropositifs connaissent leur statut sérologique, que 90% parmi eux aient accès durable à un traitement ARV et 90% de ces sujets traités aient une charge virale durablement indétectable. L'impact de cette stratégie, d'épuisement de la charge virale communautaire comme arme de prévention, n'a cependant pas encore pu être complètement évaluée en terme d'impact dans les populations cibles comme les UDIV (25). De nombreuses observations « écologiques » dans les pays ayant une couverture large de traitement par ARV confortent cependant l'hypothèse et le modèle (25), et il a pu être estimé que pour chaque augmentation de 1% de la population traitée avec succès (suppression virologique), une baisse identique de 1% du taux d'incidence est observée (26).
La prophylaxie pré-exposition (PREP) vient d'être autorisée en France, permettant pour les sujets s'exposant au risque de contamination par le VIH, essentiellement lors de rapports sexuels non protégés, d'avoir accès gratuitement à un traitement préventif par ARV. Cette stratégie déjà autorisée depuis 2012 aux USA a clairement fait preuve de son efficacité chez les hommes qui ont des relations sexuelles avec des hommes (HSH) (27). Les pratiques de SLAM, se définissant par un usage de drogue IV (le plus souvent stimulantes type cathinones) dans un contexte sexuel, non protégé, chez les HSH (28), pourront faire l'objet de stratégies de prévention spécifiques grâce à la PREP, les risques pris le plan sexuel et des pratiques d'injection étant considérables.
Les interventions visant la consommation excessive d'alcool, impliquée dans les pratiques à risques vis-à-vis du VIH, sont également à développer (29).
Les données disponibles sur les femmes usagères de drogues sont limitées bien qu'elles représentent une proportion croissante de l'ensemble des usagers de drogues. Elles sont par ailleurs sous-représentées dans les programmes de RdRD et de soins pour l'usage de drogues et le VIH, mais aussi dans les programmes de recherche (1, 30). Cette faiblesse des connaissances limiterait l'efficacité des stratégies de RdRD les concernant, ferait obstacle au fléchage de budgets ciblant des programmes pour les femmes usagères de drogues, et relèguerait au second plan les obstacles à l'accès aux soins spécifiques aux femmes. Les femmes usagères de drogues présentent, dans les pays dans lesquels la prévalence globale du VIH est supérieure à 20% chez les usagers de drogues, une prévalence du VIH plus élevée que celle des hommes et ont en général à faire face à des obstacles individuels (violences subies, troubles psychiatriques), sociaux (stigmatisation en

particulier, dépendance au partenaire injecteur) et structurels qui accroissent leur vulnérabilité vis-à-vis du VIH mais aussi du VHC et des infections sexuellement transmissibles (31). Les interventions de RdRD à destination des femmes usagères de drogues sont donc insuffisantes et ne prennent pas suffisamment en compte leurs besoins spécifiques (32). Un programme spécifique de développement de la prévention a été proposé par El-Bassel (30). Des interventions associées à la période de grossesse devraient également être développées (1).

Il reste aussi des environnements échappant à la prévention. C'est le cas de la prison. L'incarcération est associée au risque de séroconversion pour le VIH, l'usage de drogue s'y maintien et les pratiques à risques persistent (33-35) dans un environnement où les mesures de RdR déployées dans la communauté sont ne sont que peu ou pas disponibles (36). Les TAO ont fait la preuve de leur efficacité dans la réduction des pratiques à risques vis-à-vis du VIH en prison et à la sortie de prison (37). L'Organisation Mondiale de la Santé a par ailleurs publié une série de documents faisant le point sur les interventions ayant démontré leur efficacité pour la prévention du VIH en prison (38-42). Les principales mesures recommandées sont la mise à disposition de préservatifs, l'accès aux TAO pour tous les usagers en présentant l'indication et la mise à disposition de matériel d'injection stérile (1). Par ailleurs, en 2012, l'ONUDC a publié un document précisant les 15 interventions clés dans la prévention du VIH en détention (43). Plus que la mise en œuvre d'interventions en prison sur un principe d'équivalence avec le milieu libre, c'est le déploiement d'une stratégie globale de santé publique intégrant la RdRD comme une de ces composantes qui apparaît nécessaire.

Enfin, et c'est sans doute le point essentiel, la littérature insiste de plus en plus sur la nécessaire combinaison des interventions dans une perspective globale de développement de la RdRD et d'optimisation de son efficacité. Cette combinaison ne se réduit pas à la conjugaison de mesures de RdRD mais souligne l'importance d'une approche globale des besoins des usagers, selon leurs caractéristiques et leur environnement. Elle associe aux mesures de prévention et de RdRD des mesures de soins au sens large (associant aux soins addictologiques les soins somatiques et psychiatriques), un accompagnement social mais aussi des préconisations portant sur des facteurs structurels qui apparaissent de plus en plus comme centraux et capables d'influencer l'épidémie de VIH, comme le recours à l'incarcération des usagers de drogues, le non respect des droits de l'Homme vis-à-vis de cette population ou la faible mobilisation des gouvernements, voir leur « l'addictophobie » (44-47).

A minima, la prévention du VIH suppose la combinaison des TAO avec les PES, un accès aisé aux ARV et un dépistage avec information/conseil aux usagers (15, 46, 48). Il existe encore une grande hétérogénéité dans la mise en œuvre de ces mesures au plan mondial et en particulier dans les pays à faibles ressources, mais aussi dans des pays à hauts revenus comme les USA (échange de seringue très inégalement accessible voir interdits, TAO le plus souvent absents en prison). Les stratégies de RdRD doivent de plus pouvoir prendre en compte les besoins spécifiques de certaines populations cibles (travailleuses du sexe, hommes qui ont des relations sexuelles avec les hommes, migrants…).

En France, le modèle de RdRD adopté peut être qualifié de « faible » : l'usage de drogues reste confronté à une criminalisation importante, la prise en compte des facteurs structurels pouvant influer sur le risque infectieux est faible, la RdRD est fortement médicalisée avec persistance d'un clivage RdRD et soins addictologiques (49, 50). En témoignent l'importance de la place des TAO dans la politique de RdRD en France, la violence du débat sur la mise en place des salles de consommation surpervisée ou sur la mise en place d'une politique de RdRD en prison. Si la prévention du VIH chez les usagers de drogues en France est un succès, c'est sans doute car parmi les interventions clés, l'accès aux TAO et aux ARV sont justement d'ordre médical et que l'accès au dépistage a été facilité. La difficulté à promouvoir des stratégies confrontant la législation anti-drogues à ses paradoxes (mise en œuvre des salles de consommation supervisée alors que l'usage est pénalisé ou développement de la

RdRD en prison) souligne l'absence de réelle intégration de la politique de RdRD en France et la persistance d'un prima « politique » pour ces questions.

VHC

Les limites de l'efficacité de la RdRD sur la prévention de la contamination par le VHC chez les usagers de drogues en France montre plus clairement encore l'importance de la combinaison des interventions, d'un modèle fort de RdRD, et le poids des facteurs structurels, en particulier de la criminalisation de l'usage. La prévalence du VHC reste élevée chez les UD en France, passant seulement de 60% en 2004 à 44% en 2011. La prévalence du VIH reste elle stable à 10% (4, 51). Un effet de saturation initial des prévalences peut être évoqué, expliquant la lenteur avec laquelle les variations à la baisse pour la prévalence du VHC s'observe (52). Cependant, une autre explication peut être invoquée, liée à la contagiosité supérieure du VHC et aux limites du dispositif de RdRD. Le partage de pipe à crack (1, 6), le sniff (53) et le partage du matériel d'injection autre que les seringues et aiguilles (54) sont contaminants. Les interventions efficaces pour prévenir le VIH le sont moins pour prévenir le VHC, en particulier les PES (10, 12, 14, 55). Les TAO présentent cependant une efficacité sur la prévention du VHC (56, 57). Plus encore que pour le VIH, la combinaison des interventions paraît indispensable pour prévenir la contamination par le VHC chez les UD. C'est dans la cohorte d'Amsterdam (58) que l'efficacité de la combinaison d'un accès large au matériel d'injection stérile avec la dispensation d'un TAO à dose suffisante (dose > à 60 mg/j) a été initialement démontrée pour réduire l'incidence du VHC chez les UD. Ces résultats ont depuis été répliqués (52, 59). La méta-analyse de Hagan en 2011 (60) confirme ce constat chez les UD injecteurs mais celle de MacArthur (12) insiste sur la faiblesse de l'évidence scientifique concernant les stratégies visant la prévention de la contamination par le VHC et l'importance de mieux identifier les niveaux requis de couverture des différentes interventions, les combinaisons optimales d'interventions en fonction des environnements cibles. Préciser les combinaisons d'interventions et leur niveau de déploiement nécessaires en fonction des sous-groupes cibles d 'usagers de drogues devrait donc être une priorité scientifique (12, 60, 61). L'efficacité de la combinaison TAO et PES est avérée mais nécessite un effort soutenu de déploiement de ces mesures pour un bénéfice lent et probablement modeste en terme de prévalence du VHC, de l'ordre d'une baisse d'un tiers de la prévalence totale sur une période de 10 ans avec des taux de couverture d'au moins 60% pour les 2 interventions (52). Dans les environnements bénéficiant d'un niveau de déploiement déjà élevé de TAO et PES, d'autres mesures doivent être associées afin de permettre une baisse de la prévalence du VHC chez les UD. Dans ceux pour lesquels le niveau de déploiement est faible, l'effort doit porter sur la montée en puissance du déploiement de ces mesures (52). Les interventions visant la réduction de l'incidence VHC et pour lesquelles une efficacité à pu être établie sont entre autres et en dehors d'une amélioration de l'accès aux PES et matériel d'injection stérile (13, 14), le dépistage ciblé pour la prévention de la morbidité hépatique liée au VHC (62), la prévention du passage à l'injection chez les UD (63, 64). Le recours au traitement du VHC comme mesure de prévention en combinaison d'autres interventions a également l'objet de modélisations, là encore tenant compte du fait que le VHC est une maladie curable (65) et que sont apparus sur le marché des thérapeutiques extrêmement efficaces et responsables de moins d'effets secondaires que la combinaison classique interféron pégylé et ribavirine (66). Les limites sont bien évidemment le coût de ces molécules et le risque de réinfection chez les UD injecteurs actifs, bien que ce risque paraisse acceptable (67). Le traitement comme prévention permettrait dans ces modèles, en combinaison avec les autres mesures, de réduire beaucoup plus significativement la prévalence du VHC chez les UD. Cousien et coll. (68), dans une revue des publications portant sur la modélisation de la transmission du VHC parmi les UD, soulignent des éléments apparaissant comme récurrents : les effets à long terme des stratégies de RdRD et du traitement VHC sur la prévalence du VHC, l'intérêt de cibler spécifiquement les populations les plus à risque (injecteurs récents, UD injecteurs

actifs ou non traités par TAO) et l'importance d'intervenir précocement (au début du parcours d'injection pour les mesures de RdRD, au début de l'évolution de l'hépatite chronique pour C le traitement anti-VHC).

MORTALITE

Mathers et Coll. (69), dans une revue des études portant sur la mortalité des UD par voie intraveineuse, situaient l'indice comparatif de mortalité (SMR) dans cette population à 14,68 (95%CI:13.01–16,35), 14,68 fois plus de décès étant observés qu'attendus comparativement à la population générale de même classe d'âge, les opioïdes étant principalement incriminés puis les stimulants. Les deux principales causes de mortalité sont le VIH et les overdoses. Chez les sujets consommateurs réguliers ou dépendants aux opioïdes, les overdoses représentent la première cause de mortalité, survenant beaucoup plus souvent en dehors des périodes de traitement (70). Mathers et Coll. (69) estiment que le risque d'overdose est 2,5 fois plus élevé en dehors des périodes de traitement par TAO. Nous avons déjà détaillé l'efficacité des mesures de RdRD en terme de prévention du VIH et les antirétroviraux, ayant stoppé dès 1996 l'hécatombe (71) permettent à l'espérance de vie des sujets VIH de se rapprocher progressivement de celle de la population générale, lorsqu'ils sont traités de manière précoce, efficace et prolongée avec un taux de CD4 maintenu (72). Les TAO ont également eu un impact considérable sur la réduction de la mortalité en général (73) et par overdose en particulier (74), notamment en France où la mise sur le marché dès 1995 de la méthadone, puis surtout de la buprénorphine haut dosage à large échelle, ont permis une réduction spectaculaire de la mortalité par overdose (75). Cependant, les données du dispositif DRAMES de l'ANSM, montrent, malgré leurs limites, une croissance à nouveau progressive des overdoses avec une place importante des opioïdes : parmi les 310 décès directement imputables à la prise de substances recensés en 2012, 234 (75%) étaient directement attribuables à des opioïdes dont 187 (80%) à des TAO, majoritairement la méthadone 140 (60%). L'héroïne, en baisse constante, ne représente plus que 15% (47 cas) des overdoses recensées (Données ANSM).

La naloxone, antagoniste des récepteurs opiacés, représente le traitement médical des overdoses par opioïdes. Elle est également préconisée depuis peu par l'Organisation Mondiale de la Santé comme outil de prévention au sein de la communauté (76). L'objectif est de permettre à l'entourage d'usagers de drogues, famille d'usagers ou pairs, d'intervenir directement après formation minimale, s'ils sont témoins d'une surdose, son efficacité dans le traitement de l'overdose étant avérée et les risques associés, mineurs au regard du péril vital que représente l'overdose. Il est à noter que le nombre croissant d'overdoses aux opioïdes relevé par l'OMS (69 000 annuellement au plan mondial) est en partie lié au développement de traitements de la douleurs, en particulier aux USA, pays dans lequel on enregistre en 2010 16 000 décès par overdose d'opioïdes antalgiques, soit 23% de l'ensemble des overdoses enregistrées au plan mondial (selon le Center for Disease Control and Prevention, 47 055 personnes seraient décédées d'overdose – dans 6 cas sur 10 impliquant la responsabilité d'opioïdes - aux USA en 2014 avec une progression de 14% comparativement à 2013). Si l'efficacité de la naloxone dans le traitement de l'overdose est indéniable, la preuve scientifique de son efficacité comme outil de réduction des risques à plus grande échelle dans la communauté est faible (2). L'ampleur du problème a cependant conduit les instances sanitaires internationales à formuler des recommandations claires dans le sens d'un usage large dans la communauté (76), sans doute à cause de la croissance progressive des prescriptions opioïdes antalgiques. Comme outil de RdRD, la diffusion de naloxone est prévue en association à une formation des pairs, de l'entourage, l'intervention ne se limitant pas à la seule mise à disposition de la molécule. La pertinence de l'utilisation de naloxone dans la communauté ne fait plus l'objet de réelle controverse. Par contre, des modalités adaptées de mise en œuvre ainsi que de solides études scientifiques sont nécessaires (77). Le milieu carcéral fait l'objet d'une attention particulière, de nombreux usagers suspendant leur consommation d'opioïdes et s'exposent à un risque majeur

d'overdose à la sortie de prison. L'usage de substance est fortement associé à la mortalité à la sortie de prison (78, 79) justifiant le développement de programmes de prévention reposant sur les TAO (45, 80) et la naloxone pour réduire la mortalité en détention et à la sortie de prison. Si l'efficacité des TAO est bien établie dans cet objectif, une vaste étude est en cours pour mesurer les bénéfices apportés par la distribution large de naloxone aux usagers de drogues sortant de prison (81).
La naltrexone, en particulier par voie sous-cutanée (implants), comme outil thérapeutique ou de RdRD, fait l'objet pour l'instant de réserves en l'attente d'études scientifiques supplémentaires démontrant son innocuité et son efficacité dans la prévention de la rechute mais aussi de la mortalité (82, 83).

CRIMINALITE
Les liens entre usage de drogues et criminalité sont complexes (84). En termes de criminalité, les TAO ont fait très tôt preuve de leur efficacité (1, 85-88). La réduction de la criminalité associée à l'usage de drogues serait plus importante pour les prises en charge résidentielles, les traitements ambulatoires associant la méthadone que pour les prises non-médicamenteuses ambulatoires (89, 90). La revue Cochrane de 2009 portant sur la méthadone ne retrouve cependant pas de supériorité de la méthadone en terme de réduction de la criminalité sur les autres interventions non-médicamenteuses, mais la méta-analyse ne porte que sur 3 études pour cette variable (91). Le niveau de preuve de l'efficacité des TAO sur la criminalité est donc moins élevé que celui ayant trait à leur capacité à maintenir en traitement ou réduire l'usage d'opioïdes (92). Il semble cependant de bon sens de penser que toute intervention en mesure de réduire l'usage de drogues illicites et ses avatars va avoir un impact positif sur la criminalité (90). De même, l'OEDT (93) a montré que les interventions de RdRD telles que salles de consommation supervisées, PES, programmes d'héroïne médicalisée et travail de rue, entre autres, réduisent significativement les nuisances sociales associées à l'usage de drogues.

TROUBLES PSYCHIATRIQUES
La présence de troubles psychiatriques, fréquente chez les usagers de drogues (94-96) aggrave le pronostic lié à l'usage de drogues (97-102). Les combinaisons les plus fréquentes de consommation de substance et de troubles psychiatriques retrouvées dans la littérature en Europe sont pour l'usage d'opioïdes, les troubles comportementaux et de la personnalité, pour les usagers d'amphétamines, les troubles psychotiques, pour les usagers de cannabis, le trouble schizophrénique et pour l'usage d'alcool, les troubles dépressifs ou anxieux (103). La coexistence de troubles psychiatriques avec l'usage de drogues accroit le risque de séroconversion pour le VHC, les pratiques de ces patients étant sans doute plus à risques (1). La dépression a par ailleurs déjà été identifiée comme un facteur associé au partage de seringues (104), aux overdoses non-fatales (105) ainsi qu'à l'injection de drogues au cours du mois écoulé ou un soutien social limité (106). Par ailleurs chez les sujets VIH traités, l'observance au traitement VIH est moins bonne (107). Il existe donc de nombreux arguments suggérant l'importance de prendre en compte les troubles psychiatriques dans la démarche de RdRD. Malheureusement, la littérature à ce sujets est limitée probablement du fait même de la complexité des liens addiction et troubles psychiatriques, et de la difficulté à les évaluer de manière satisfaisante, mais aussi de la complexité de mise en œuvre de structures dites « intégrées » prenant en charge simultanément troubles psychiatriques et addictifs. Les TAO ont un effet positif sur les troubles psychiatriques, en particulier la dépression (108, 109). L'existence de comorbidités psychiatriques pourrait être un critère d'orientation vers un service d'héroïne médicalisée plutôt que vers un programme méthadone classique (110). De même, les sujets présentant une addiction sévère à l'injection d'héroïne pourraient plus bénéficier d'un dispositif d'héroïne médicalisée que d'un programme méthadone en termes d'amélioration de la santé physique et mentale (111). Chez les sujets usagers de drogues présentant un trouble psychiatrique, le dispositif « un toit

d'abord » n'aurait par contre pas plus d'impact sur l'usage de substances qu'une prise en charge classique à 12 et 24 mois (112).
L'enjeu des comorbidités psychiatriques est donc important : repérer et traiter de manière adaptée les troubles psychiatriques constitue en soi une stratégie de RdRD. Le dépistage systématique des troubles psychiatriques chez les usagers de drogues est essentiel et doit reposer sur des outils simples intégrés dans la routine clinique (2). Une prise en charge adaptée par des services spécialisés devrait pouvoir être proposée mais il existe très peu d'Etats Européens mettant à disposition des structures intégrées (2). De même, les stratégies de RdRD devraient être intégrées dans les pratiques de soins visant les populations présentant des troubles psychiatriques.

ALCOOL
La consommation d'alcool est aussi fréquente chez les usagers de drogues illicites traités et non traités (113) et constitue un facteur aggravant la prise de risques chez les usagers de drogues illicites et les sujets infecté par le VIH (114-116), aggravant le pronostic de l'infections chroniques et réduisant l'efficacité des thérapeutiques chez les sujets traités pour le VIH (117-119) et le VHC (120, 121). C'est également un facteur associé au risque d'overdose chez les usagers de drogues (122-124). La réduction des risques chez les usagers de drogues illicites devrait associer le repérage et la prise en charge des conduites d'alcoolisation excessives. La littérature montre par exemple que lorsque les sujets en cours de traitement VHC sont accompagnés vis-à-vis de leur consommation d'alcool en permettant le maintien d'une bonne observance (125, 126), le niveau de réponse au traitement (réponse virale soutenue) est comparable à celui de la population générale. Il est fortement recommandé, chez les sujets dépendants aux opiacés de favoriser le repérage d'une consommation excessive d'alcool et de la prendre en charge (113, 127). Il existe très peu de données sur l'efficacité des interventions non médicamenteuses permettant de réduire la consommation d'alcool chez les sujets usagers de drogues illicites et celles-ci sont peu conclusives (128).

INTERVENTIONS SPECIFIQUES
Les salles de consommation supervisée ont fait preuve de leur efficacité dans leur capacité à attirer les usagers injecteurs les plus marginalisés, promouvoir des pratiques d'injection à moindre risque, faciliter un accès aux soins de santé primaire et réduire les overdoses, ceci sans les nuisances redoutées pour le voisinages ou la société (129). D'autres dispositifs comme le dispositif ANRS-AERLI ont également montré leur capacité à réduire les pratiques à risque vis-à-vis de VIH et du VHC chez les usagers injecteurs (130).
Chez les patients en échec avec les autres modalités de traitement, les programmes d'héroïne médicalisée se sont montrés efficaces pour favoriser le maintien en traitement, limiter l'usage de drogues de rue et l'activité criminelle, et probablement aussi la mortalité (131, 132).
Les données concernant l'usage de sulfates de morphines comme TAO sont considérées comme insuffisantes (faible nombre d'études contrôlées) pour permettre de conclure à leur efficacité (133). Ils constituent cependant une alternative réelle pour des patients en échec avec les autres thérapeutiques notamment pour les formes orales (forme 24h), largement utilisées en Autriche, Suisse, Slovénie et bientôt Angleterre. Il est probable que les critères classiques « d'efficacité » ne soient pas toujours adaptés à ce type de thérapeutique et aux populations étudiées, et ne prennent pas assez en compte des bénéfices comme la qualité de vie des usagers ou leur appréciation du traitement. Il est dommage que l'expérience française en ce domaine n'ai fait l'objet d'aucune évaluation, les sulfates de morphines étant utilisés régulièrement par plusieurs milliers de patients depuis au moins 1995, date de la note dite « Girard » autorisant le maintien de sa prescription en cas de « nécessité thérapeutique » comme TAO. Une réactualisation de son cadre d'utilisation paraît indispensable et urgente pour éviter la mise en grande difficulté d'un nombre considérable

de patients régulièrement traités.
Des outils de prévention ont été mis en place France pour prévenir les risques infectieux chez les utilisateurs de crack, cocaïne basée depuis quelques années. Il existe à l'heure actuel peu d'études d'impact de ces mesures. Celles disponibles sont en faveur de leur efficacité (23, 134, 135).
Les interventions visant à prévenir le passage à l'injection chez les usagers de drogues ou visant à faire cesser les pratiques d'injection chez les sujets déjà injecteurs pourraient avoir une efficacité sur la prévention du VHC mais nécessitent le plus souvent la combinaison de plusieurs interventions (1, 64). Aucune évaluation d'un tel type de dispositif n'existe pour l'instant en France.

Discussion et Conclusion

Ce qui transparaît de cette revue limitée de la littérature sur l'efficacité des mesures de RdRD, se référant essentiellement aux objectifs fixés par le référentiel de RdR français de 2005, est que en matière de VIH, les mesures mises en œuvres dans le monde et en France sont efficaces et permettent de contrôler le risque infectieux pour le VIH associé aux pratiques des usagers de drogues. Cependant, la littérature, particulièrement abondante pour cet aspect de la RdRD, montre clairement que si l'on souhaite toucher les populations les plus vulnérables ou les plus à risques, la combinaison adaptée de différentes interventions, avec des taux de couvertures suffisants, est nécessaire. Il est probable qu'une intervention comme la prophylaxie pré-exposition, récemment adoptée en France, réponde à cette nécessité, de même par exemple que la mise à disposition de seringues à faible espace mort. Par contre, la population des femmes usagères de drogues, les usagers récents de drogues ou injecteurs de stimulants, probablement également les migrants, ne bénéficient pas encore de dispositifs suffisamment ciblés et adaptés. L'adoption récente de la « Loi de Santé » va permettre de donner par contre un cadre légal à la mise en œuvre des salles de consommation supervisée et au respect d'un principe d'équivalence pour la RdR en prison avec le milieu libre.
En ce qui concerne le VHC, le dispositif de RdRD actuel trouve plus clairement ses limites en France mais aussi dans d'autres pays. Plus encore que pour le VIH, si des interventions isolées peuvent avoir une efficacité ici partielle, extrêmement dépendante du niveau de couverture proposé, c'est bien plus la combinaison à large échelle des interventions qui est efficiente, avec également la nécessité pour les populations les plus vulnérables, d'évaluer leurs besoins spécifiques et d'adapter le dispositif en conséquence. Ce niveau de mise en oeuvre des mesures RdRD nécessite une politique nationale de RdRD « forte », capable de dépasser les obstacles structurels et socio-politiques et d'investir à long terme pour un bénéfice de santé publique plus long à obtenir. La diversification des outils et des filières permettant d'accéder aux outils de RdRD mais aussi aux soins est indispensable, qu'il s'agisse par exemple de favoriser l'accès au TAO (primo-prescription de méthadone en médecine de ville), élargir la palette des outils thérapeutiques (TAO injectables, héroïne médicalisée, sulfates de morphine) ou de développer des dispositifs spécifiques ciblant les populations les plus à risque (salle de consommation supervisée, dispositif ANRS-AERLI, prison…) ou à des outils optimisés (seringues sans espace mort, nouveau kit expert….). La répétition du dépistage chez les injecteurs (notamment par tests rapides d'orientation diagnostique) et une évaluation suivie des conséquences de l'hépatite C avec des dispositifs légers comme le fibroscan dans les structures spécialisées en addictologie permettent des actions de prévention adaptées dans les structures d'addictologie et investies par les patients même s'il n'existe pas actuellement d'évaluation de ces dispositifs en France. Le traitement comme outils de prévention est également une voie très probablement coût efficace mais nécessitant un investissement initial fort et la combinaison à d'autres interventions (136-140).

Globalement, les TAO, PES et ARV ont prouvé leur efficacité pour réduire la dépendance aux drogues, le partage de matériel d'injection, améliorer la qualité de vie des usagers et prévenir les infections par le VIH (1, 141). Ces interventions sont largement coût-efficaces, tout particulièrement les antirétroviraux, suivis des TAOs et des PES, mais nécessitent d'être combinées avec un niveau de couverture suffisant (1, 141). Les salles de consommation supervisée ainsi que les programmes d'héroïne médicalisée sont également coût-efficaces (132, 142). Si les programmes reposant sur les sulfates de morphine comme TAO n'ont pas encore démontré pleinement leur efficacité ou coût-efficacité, il paraît cependant peu cohérent avec les conclusions de la littérature internationale en matière de RdRD de mettre fin en France à la possibilité d'avoir recours à une option thérapeutique par la morphine pour des patients en échec avec les TAO classiques. Un ajustement du cadre légal de prescription de ces traitements est donc rapidement nécessaire.
Dépister et prendre en charge les troubles psychiatriques associés aux conduites addictives ou la consommation excessive d'alcool chez les usagers de drogues représentent également des interventions de RdRD, complexes à mettre en œuvre et à évaluer mais indispensables. Dans une approche plus globale de RdRD, les mesures de RdRD favorisent également une réduction de la criminalité liée à l'usage de drogue même si la littérature est moins fournie à ce sujet. Mais il est probable que l'une des plus puissante mesure de réduction des risques chez les usagers de drogues illicites soit finalement la fin de la criminalisation de l'usage, responsable d'une grande partie des difficultés que rencontrent les usagers de drogues à se protéger des risques infectieux, accéder aux soins et se réinsérer quand ils sont prêts à le faire (143).

Les principales mesures recensées par la littérature internationale comme efficace dans la RdRD sont disponibles en France (TAO, ARV, PES) avec un niveau de couverture sans doute supérieur à de nombreux pays, en particulier en voie de développement. Les bénéfices en termes de prévalence du VHC sont cependant limités, probablement parce qu'ils sont longs à être perceptibles mais aussi sans doute parce que certaines pratiques ou populations cibles ne sont pas encore suffisamment touchées par les mesures de RdRD. La multiplication des dispositifs et voies d'accès aux mesures de prévention et de soins ainsi que la levée d'obstacles structurels, soutenue par une politique de RdRD dite « forte », sont sans doute encore nécessaires en France pour optimiser l'efficacité de la RdRD.

Références

1. Inserm. Réduction des risques chez les usagers de drogues. *Expertise collective Inserm*, Inserm, 2010.
2. EMCDDA. Comorbidity of substance use and mental disorders in Europe. *Insights*, 2015.
3. Chavant F, Boucher A, Le Boisselier R, Deheul S and Debruyne D. New synthetic drugs in addictovigilance. Therapie. 2015; 70:167-89.
4. Jauffret-Roustide M, Pillonel J, Weill-Barillet L, et al. Estimation of HIV and Hepatitis C prevalence among drug users in France - First results from the ANRS-Coquelicot 2011 survey. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2013; 39-40:504-9.
5. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris, Ministère de la Santé et des Solidarités, 2006.
6. Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Couturier E, et al. A national cross-sectional study among drug-users in France: Epidemiology of HCV and highlight on practical and statistical aspects of the design. BMC Infect Dis. 2009; 9:113.
7. Chossegros P. [Management of drug addiction in France (a short history)]. Gastroenterol Clin Biol. 2007; 31:4S44-50.
8. Ingold FR and Ingold S. The effects of the liberalization of syringe sales on the behaviour of intravenous drug users in France. Bull Narc. 1989; 41:67-81.

9. Downs AM, Heisterkamp SH, Brunet JB and Hamers FF. Reconstruction and prediction of the HIV/AIDS epidemic among adults in the European Union and in the low prevalence countries of central and eastern Europe. Aids. 1997; 11:649-62.
10. Palmateer N, Kimber J, Hickman M, Hutchinson S, Rhodes T and Goldberg D. Evidence for the effectiveness of sterile injecting equipment provision in preventing hepatitis C and human immunodeficiency virus transmission among injecting drug users: a review of reviews. Addiction. 2010; 105:844-59.
11. Aspinall EJ, Nambiar D, Goldberg DJ, et al. Are needle and syringe programmes associated with a reduction in HIV transmission among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol. 2014; 43:235-48.
12. MacArthur GJ, van Velzen E, Palmateer N, et al. Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: a review of reviews to assess evidence of effectiveness. Int J Drug Policy. 2014; 25:34-52.
13. Abdul-Quader AS, Feelemyer J, Modi S, et al. Effectiveness of structural-level needle/syringe programs to reduce HCV and HIV infection among people who inject drugs: a systematic review. AIDS Behav. 2013; 17:2878-92.
14. Des Jarlais DC, Feelemyer JP, Modi SN, Abdul-Quader A and Hagan H. High coverage needle/syringe programs for people who inject drugs in low and middle income countries: a systematic review. BMC Public Health. 2013; 13:53.
15. Mathers BM, Degenhardt L, Ali H, et al. HIV prevention, treatment, and care services for people who inject drugs: a systematic review of global, regional, and national coverage. Lancet. 2010; 375:1014-28.
16. Hyshka E, Strathdee S, Wood E and Kerr T. Needle exchange and the HIV epidemic in Vancouver: lessons learned from 15 years of research. Int J Drug Policy. 2012; 23:261-70.
17. Zule WA, Cross HE, Stover J and Pretorius C. Are major reductions in new HIV infections possible with people who inject drugs? The case for low dead-space syringes in highly affected countries. Int J Drug Policy. 2013; 24:1-7.
18. Vickerman P, Martin NK and Hickman M. Could low dead-space syringes really reduce HIV transmission to low levels? Int J Drug Policy. 2013; 24:8-14.
19. Michel L, Jauffret-Roustide M, Blanche J, et al. Limited access to HIV prevention in French prisons (ANRS PRI2DE): implications for public health and drug policy. BMC Public Health. 2011; 11:400.
20. Michel L, Carrieri MP and Wodak A. Harm reduction and equity of access to care for French prisoners: a review. Harm Reduct J. 2008; 5:17.
21. Gowing L, Farrell MF, Bornemann R, Sullivan LE and Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2011:CD004145.
22. Degenhardt L, Mathers B, Guarinieri M, et al. Meth/amphetamine use and associated HIV: Implications for global policy and public health. Int J Drug Policy. 2010; 21:347-58.
23. Grund PC, P. Jauffret-Roustide, M. Dijkstra, M. de Bruin, D. Blanken, P. The fast and furious — cocaine, amphetamines and harm reduction [Part II, Chapter 7]. In: EMCDDA, ed. *Harm reduction : evidence, impacts and challenges* Vol EMCDDA Monographs ; 10. Luxembourg, Publications Office of the European Union, 2010: 191-232.
24. Hull M, Lange J and Montaner JS. Treatment as prevention--where next? Curr HIV/AIDS Rep. 2014; 11:496-504.
25. Ogbuagu O and Bruce RD. Reaching the unreached: treatment as prevention as a workable strategy to mitigate HIV and its consequences in high-risk groups. Curr HIV/AIDS Rep. 2014; 11:505-12.
26. Montaner JS, Lima VD, Harrigan PR, et al. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the "HIV Treatment as Prevention" experience in a Canadian setting. PLoS One. 2014; 9:e87872.
27. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at

High Risk for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2015; 373:2237-46.
28. Aides. SLAM - première enquête qualitative en France. 2013.
29. Carrieri MP, Spire B, Lert F and Michel L. Time to combine intervention with prevention in countries where HIV is also driven by hazardous drinking: The journal publishes both invited and unsolicited letters. Addiction. 2013; 108:221-2.
30. El-Bassel N and Strathdee SA. Women Who Use or Inject Drugs: An Action Agenda for Women-Specific, Multilevel, and Combination HIV Prevention and Research. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015; 69 Suppl 2:S182-90.
31. El-Bassel N, Wechsberg WM and Shaw SA. Dual HIV risk and vulnerabilities among women who use or inject drugs: no single prevention strategy is the answer. Curr Opin HIV AIDS. 2012; 7:326-31.
32. Iversen J, Page K, Madden A and Maher L. HIV, HCV, and Health-Related Harms Among Women Who Inject Drugs: Implications for Prevention and Treatment. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015; 69 Suppl 2:S176-81.
33. Milloy MJ, Kerr T, Salters K, et al. Incarceration is associated with used syringe lending among active injection drug users with detectable plasma HIV-1 RNA: a longitudinal analysis. BMC Infect Dis. 2013; 13:565.
34. Werb D, Kerr T, Small W, Li K, Montaner J and Wood E. HIV risks associated with incarceration among injection drug users: implications for prison-based public health strategies. J Public Health (Oxf). 2008; 30:126-32.
35. Jurgens R, Nowak M and Day M. HIV and incarceration: prisons and detention. Journal of the International AIDS Society. 2011; 14:26.
36. Michel L, Lions C, Van Malderen S, et al. Insufficient access to harm reduction measures in prisons in 5 countries (PRIDE Europe): a shared European public health concern. BMC Public Heath. 2015.
37. Larney S. Does opioid substitution treatment in prisons reduce injecting-related HIV risk behaviours? A systematic review. Addiction. 2010; 105:216-23.
38. WHO. Needle and syringe programmes and decontaminations strategies. *Evidence for Action Technical Papers*, WHO - UNAIDS - UNODC, 2007.
39. WHO. Effectiveness of interventions to address HIV in prisons. *Evidence for action technical papers*. Geneva, WHO-UNODC-UNAIDS, 2007.
40. WHO. Prevention of sexual transmission. *Evidence for action technical papers*. Geneva, WHO-UNODC-UNAIDS, 2007.
41. WHO. HIV care, treatment and support. *Evidence for action technical papers*. Geneva, WHO-UNODC-UNAIDS, 2007.
42. WHO. Drug dependence treatments. *Evidence for action technical papers*. Geneva, WHO-UNODC-UNAIDS, 2007.
43. UNODC. HIV prevention, treatment and care in prisons and other closed settings: a comprehensive package of interventions. *Policy Brief*. Vienna, Austria, UNODC, 2012.
44. Beyrer C, Malinowska-Sempruch K, Kamarulzaman A, Kazatchkine M, Sidibe M and Strathdee SA. Time to act: a call for comprehensive responses to HIV in people who use drugs. Lancet. 2010; 376:551-63.
45. Degenhardt L, Larney S, Kimber J, et al. The impact of opioid substitution therapy on mortality post-release from prison: retrospective data linkage study. Addiction. 2014; 109:1306-17.
46. Strathdee SA, Shoptaw S, Dyer TP, Quan VM, Aramrattana A and Substance Use Scientific Committee of the HIVPTN. Towards combination HIV prevention for injection drug users: addressing addictophobia, apathy and inattention. Curr Opin HIV AIDS. 2012; 7:320-5.
47. Wolfe D and Cohen J. Human rights and HIV prevention, treatment, and care for people who inject drugs: key principles and research needs. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010; 55 Suppl 1:S56-62.
48. Dutta A, Wirtz AL, Baral S, Beyrer C and Cleghorn FR. Key harm reduction

interventions and their impact on the reduction of risky behavior and HIV incidence among people who inject drugs in low-income and middle-income countries. Curr Opin HIV AIDS. 2012; 7:362-8.
49. Jauffret Roustide M. Les salles de consommation à moindre risque De l'épidémiologie à la politique. *laviedesideesfr*, 2015.
50. Jauffret-Roustide M, Pedrono G and Beltzer N. Supervised consumption rooms: the French Paradox. Int J Drug Policy. 2013; 24:628-30.
51. Jauffret-Roustide M, Couturier E, Le Strat Y, et al. Estimation de la séroprévalence du VIH et du VHC et profils des usagers de drogues en France, étude InVS-ANRS Coquelicot, 2004. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2006; 33:244-7.
52. Vickerman P, Martin N, Turner K and Hickman M. Can needle and syringe programmes and opiate substitution therapy achieve substantial reductions in hepatitis C virus prevalence? Model projections for different epidemic settings. Addiction. 2012; 107:1984-95.
53. Aaron S, McMahon JM, Milano D, et al. Intranasal transmission of hepatitis C virus: virological and clinical evidence. ClinInfectDis. 2008; 47:931-4.
54. Pouget ER, Hagan H and Des Jarlais DC. Meta-analysis of hepatitis C seroconversion in relation to shared syringes and drug preparation equipment. Addiction. 2012; 107:1057-65.
55. Murray JM, Law MG, Gao ZH and Kaldor JM. The impact of behavioural changes on the prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C among injecting drug users. International Journal of Epidemiology. 2003; 32:708-14.
56. Nolan S, Dias Lima V, Fairbairn N, et al. The impact of methadone maintenance therapy on hepatitis C incidence among illicit drug users. Addiction. 2014; 109:2053-9.
57. Tsui JI, Evans JL, Lum PJ, Hahn JA and Page K. Association of opioid agonist therapy with lower incidence of hepatitis C virus infection in young adult injection drug users. JAMA internal medicine. 2014; 174:1974-81.
58. Van Den Berg C, Smit C, Van Brussel G, Coutinho R and Prins M. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users. Addiction. 2007; 102:1454-62.
59. Turner KM, Hutchinson S, Vickerman P, et al. The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: pooling of UK evidence. Addiction. 2011; 106:1978-88.
60. Hagan H, Pouget ER and Des Jarlais DC. A systematic review and meta-analysis of interventions to prevent hepatitis C virus infection in people who inject drugs. J Infect Dis. 2011; 204:74-83.
61. Birkhead GS, Klein SJ, Candelas AR, et al. Integrating multiple programme and policy approaches to hepatitis C prevention and care for injection drug users: a comprehensive approach. IntJDrugPolicy. 2007; 18:417-25.
62. Aspinall EJ, Doyle JS, Corson S, et al. Targeted hepatitis C antibody testing interventions: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2015; 30:115-29.
63. Des Jarlais DC, Hagan H, Arasteh K, McKnight C, Semaan S and Perlman DC. Can intranasal drug use reduce HCV infection among injecting drug users? Drug Alcohol Depend. 2011; 119:201-6.
64. Des Jarlais DC, McKnight C, Arasteh K, et al. Transitions from injecting to non-injecting drug use: potential protection against HCV infection. J Subst Abuse Treat. 2014; 46:325-31.
65. Martin NK, Hickman M, Hutchinson SJ, Goldberg DJ and Vickerman P. Combination interventions to prevent HCV transmission among people who inject drugs: modeling the impact of antiviral treatment, needle and syringe programs, and opiate substitution therapy. Clin Infect Dis. 2013; 57 Suppl 2:S39-45.
66. Grebely J and Dore GJ. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who

inject drugs? Antiviral Res. 2014; 104:62-72.
67. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2013; 57 Suppl 2:S80-9.
68. Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, Jauffret-Roustide M, Dhersin JS and Yazdanpanah Y. Dynamic modelling of hepatitis C virus transmission among people who inject drugs: a methodological review. J Viral Hepat. 2015; 22:213-29.
69. Mathers BM, Degenhardt L, Bucello C, Lemon J, Wiessing L and Hickman M. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ. 2013; 91:102-23.
70. Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, et al. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Addiction. 2011; 106:32-51.
71. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998; 338:853-60.
72. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. RAPPORT 2013. ANRS - CNS, 2013.
73. Gibson A, Degenhardt L, Mattick RP, Ali R, White J and O'Brien S. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality. Addiction. 2008; 103:462-8.
74. Sporer KA. Strategies for preventing heroin overdose. BMJ. 2003; 326:442-4.
75. Carrieri MP, Amass L, Lucas GM, Vlahov D, Wodak A and Woody GE. Buprenorphine use: the international experience. Clin Infect Dis. 2006; 43 Suppl 4:S197-215.
76. WHO. Community management of opioid overdose. Geneva, WHO, 2014.
77. Strang J. Death matters: understanding heroin/opiate overdose risk and testing potential to prevent deaths. Addiction. 2015; 110 Suppl 2:27-35.
78. Zlodre J and Fazel S. All-cause and external mortality in released prisoners: systematic review and meta-analysis. Am J Public Health. 2012; 102:e67-75.
79. Chang Z, Lichtenstein P, Larsson H and Fazel S. Substance use disorders, psychiatric disorders, and mortality after release from prison: a nationwide longitudinal cohort study. Lancet Psychiatry. 2015; 2:422-30.
80. Larney S, Gisev N, Farrell M, et al. Opioid substitution therapy as a strategy to reduce deaths in prison: retrospective cohort study. BMJ open. 2014; 4:e004666.
81. Strang J, Bird SM and Parmar MK. Take-home emergency naloxone to prevent heroin overdose deaths after prison release: rationale and practicalities for the N-ALIVE randomized trial. J Urban Health. 2013; 90:983-96.
82. Larney S, Gowing L, Mattick RP, Farrell M, Hall W and Degenhardt L. A systematic review and meta-analysis of naltrexone implants for the treatment of opioid dependence. Drug Alcohol Rev. 2014; 33:115-28.
83. Degenhardt L, Larney S, Kimber J, Farrell M and Hall W. Excess mortality among opioid-using patients treated with oral naltrexone in Australia. Drug Alcohol Rev. 2015; 34:90-6.
84. EMCDDA. Drogue et criminalité: une relation complexe : vers une définition de la criminalité liée à la drogue. *Objectif drogues*. Lisbonne, EMCDDA, 2007.
85. Marsch LA. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. Addiction. 1998; 93:515-32.
86. Marel C, Mills KL, Darke S, et al. Static and dynamic predictors of criminal involvement among people with heroin dependence: findings from a 3-year longitudinal study. Drug Alcohol Depend. 2013; 133:600-6.
87. Egli. N PM, Christensen. P, Aebi. M, Killias. M. Effects of Drug Substitution Programs on Offending among Drug-Addicts. *Campbell Systematic Reviews*. Zurich, Switzerland, The Campbell Collaboration, 2009.
88. Sun HM, Li XY, Chow EP, et al. Methadone maintenance treatment programme

reduces criminal activity and improves social well-being of drug users in China: a systematic review and meta-analysis. BMJ open. 2015; 5:e005997.
89. Basu A, Paltiel AD and Pollack HA. Social costs of robbery and the cost-effectiveness of substance abuse treatment. Health Econ. 2008; 17:927-46.
90. Teesson M, Mills K, Ross J, Darke S, Williamson A and Havard A. The impact of treatment on 3 years' outcome for heroin dependence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). Addiction. 2008; 103:80-8.
91. Mattick RP, Breen C, Kimber J and Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2009:CD002209.
92. Fullerton CA, Kim M, Thomas CP, et al. Medication-assisted treatment with methadone: assessing the evidence. Psychiatr Serv. 2014; 65:146-57.
93. EMCDDA. Drug-related public nuisance — trends in policy and preventive measures. *Annual report 2005 - Selected issues*. Lisbonne, Portugal, EMCDDA, 2005.
94. Compton WM, Thomas YF, Stinson FS and Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV drug abuse and dependence in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. Arch Gen Psychiatry. 2007; 64:566-76.
95. Lai HM, Cleary M, Sitharthan T and Hunt GE. Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990-2014: A systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend. 2015; 154:1-13.
96. Torrens M, Gilchrist G, Domingo-Salvany A and psyCoBarcelona G. Psychiatric comorbidity in illicit drug users: substance-induced versus independent disorders. Drug Alcohol Depend. 2011; 113:147-56.
97. Najt P, Fusar-Poli P and Brambilla P. Co-occurring mental and substance abuse disorders: a review on the potential predictors and clinical outcomes. Psychiatry Res. 2011; 186:159-64.
98. Hasin D, Liu X, Nunes E, McCloud S, Samet S and Endicott J. Effects of major depression on remission and relapse of substance dependence. Arch Gen Psychiatry. 2002; 59:375-80.
99. Davis L, Uezato A, Newell JM and Frazier E. Major depression and comorbid substance use disorders. Curr Opin Psychiatry. 2008; 21:14-8.
100. Compton WM, 3rd, Cottler LB, Jacobs JL, Ben-Abdallah A and Spitznagel EL. The role of psychiatric disorders in predicting drug dependence treatment outcomes. Am J Psychiatry. 2003; 160:890-5.
101. Cacciola JS, Alterman AI, Rutherford MJ, McKay JR and Mulvaney FD. The relationship of psychiatric comorbidity to treatment outcomes in methadone maintained patients. Drug Alcohol Depend. 2001; 61:271-80.
102. Rounsaville BJ, Tierney T, Crits-Christoph K, Weissman MM and Kleber HD. Predictors of outcome in treatment of opiate addicts: evidence for the multidimensional nature of addicts' problems. Comprehensive psychiatry. 1982; 23:462-78.
103. EMCDDA. Co-morbid substance use and mental disorders in Europe: a review of the data. *EMCDDA papers*. Lisbonne, Portugal, 2013.
104. Mandell W, Kim J, Latkin C and Suh T. Depressive symptoms, drug network, and their synergistic effect on needle-sharing behavior among street injection drug users. Am J Drug Alcohol Abuse. 1999; 25:117-27.
105. Bartoli F, Carra G, Brambilla G, et al. Association between depression and non-fatal overdoses among drug users: a systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend. 2014; 134:12-21.
106. Nyamathi A, Albarran CR, Branson C, Marfisee M, Khalilifard F and Leake B. Correlates of depressive symptoms among alcohol-using methadone maintained adults. The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions. 2012; 21 Suppl 1:S49-55.

107. Ammassari A, Antinori A, Aloisi MS, et al. Depressive symptoms, neurocognitive impairment, and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected persons. Psychosomatics. 2004; 45:394-402.
108. Gossop M, Marsden J and Stewart D. Remission of psychiatric symptoms among drug misusers after drug dependence treatment. J Nerv Ment Dis. 2006; 194:826-32.
109. Nunes EV and Levin FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. JAMA. 2004; 291:1887-96.
110. Schafer I, Eiroa-Orosa FJ, Verthein U, Dilg C, Haasen C and Reimer J. Effects of psychiatric comorbidity on treatment outcome in patients undergoing diamorphine or methadone maintenance treatment. Psychopathology. 2010; 43:88-95.
111. Reimer J, Verthein U, Karow A, Schafer I, Naber D and Haasen C. Physical and mental health in severe opioid-dependent patients within a randomized controlled maintenance treatment trial. Addiction. 2011; 106:1647-55.
112. Somers JM, Moniruzzaman A and Palepu A. Changes in daily substance use among people experiencing homelessness and mental illness: 24-month outcomes following randomization to Housing First or usual care. Addiction. 2015; 110:1605-14.
113. Srivastava A, Kahan M and Ross S. The effect of methadone maintenance treatment on alcohol consumption: a systematic review. J Subst Abuse Treat. 2008; 34:215-23.
114. Schneider M, Chersich M, Neuman M and Parry C. Alcohol consumption and HIV/AIDS: the neglected interface. Addiction. 2012; 107:1369-71.
115. Michel L, Carrieri MP, Fugon L, et al. Harmful alcohol consumption and patterns of substance use in HIV-infected patients receiving antiretrovirals (ANRS-EN12-VESPA Study): relevance for clinical management and intervention. AIDS Care. 2010; 22:1136-45.
116. Stein M, Herman DS, Trisvan E, Pirraglia P, Engler P and Anderson BJ. Alcohol use and sexual risk behavior among human immunodeficiency virus-positive persons. Alcohol Clin Exp Res. 2005; 29:837-43.
117. Braithwaite RS, Conigliaro J, Roberts MS, et al. Estimating the impact of alcohol consumption on survival for HIV+ individuals. AIDS Care. 2007; 19:459-66.
118. Conigliaro J, Gordon AJ, McGinnis KA, Rabeneck L and Justice AC. How harmful is hazardous alcohol use and abuse in HIV infection: do health care providers know who is at risk? J Acquir Immune Defic Syndr. 2003; 33:521-5.
119. Azar MM, Springer SA, Meyer JP and Altice FL. A systematic review of the impact of alcohol use disorders on HIV treatment outcomes, adherence to antiretroviral therapy and health care utilization. Drug Alcohol Depend. 2010; 112:178-93.
120. Monto A, Currie S and Wright TL. Liver disease in injection drug users with hepatitis C, with and without HIV coinfection. J Addict Dis. 2008; 27:49-59.
121. Cooper CL. An overview of HIV and chronic viral hepatitis co-infection. Dig Dis Sci. 2008; 53:899-904.
122. Hawk KF, Vaca FE and D'Onofrio G. Reducing Fatal Opioid Overdose: Prevention, Treatment and Harm Reduction Strategies. Yale J Biol Med. 2015; 88:235-45.
123. Coffin PO, Tracy M, Bucciarelli A, Ompad D, Vlahov D and Galea S. Identifying injection drug users at risk of nonfatal overdose. Acad Emerg Med. 2007; 14:616-23.
124. EMCDDA. Preventing fatal overdoses: a systematic review of the effectiveness of take-home naloxone. *EMCDDA papers*. Lisbonne, Portugal, 2015.
125. Anand BS, Currie S, Dieperink E, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. Gastroenterology. 2006; 130:1607-16.
126. Bruggmann P, Dampz M, Gerlach T, Kravecz L and Falcato L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: An analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study. Drug Alcohol Depend. 2010.
127. Department of Health (England) and the devolved administrations. Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management. London. 2007.
128. Klimas J, Tobin H, Field CA, et al. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users. Cochrane Database Syst

Rev. 2014; 12:CD009269.
129. Potier C, Laprevote V, Dubois-Arber F, Cottencin O and Rolland B. Supervised injection services: what has been demonstrated? A systematic literature review. Drug Alcohol Depend. 2014; 145:48-68.
130. Roux P, Le Gall JM, Debrus M, et al. Innovative community-based educational face-to-face intervention to reduce HIV, hepatitis C virus and other blood-borne infectious risks in difficult-to-reach people who inject drugs: results from the ANRS-AERLI intervention study. Addiction. 2016; 111:94-106.
131. Ferri M, Davoli M and Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. Cochrane Database Syst Rev. 2011:CD003410.
132. Strang J, Groshkova T, Uchtenhagen A, et al. Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addictiondagger. Br J Psychiatry. 2015; 207:5-14.
133. Ferri M, Minozzi S, Bo A and Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 6:CD009879.
134. Jauffret Roustide MR, M. Oudaya, L. Pequart, C. Semaille, C. Desenclos, J-C. Évaluation d'un outil de réduction des risques visant à limiter la transmission du VIH et des hépatites chez les consommateurs de crack. Revue d'épidémiologie et de santé publique. 2008; 56:376.
135. Jauffret-Roustide M, Rondy M, Oudaya L, et al. Une enquête auprès des consommateurs de crack en Île-de-France. Retour d'expérience sur un outil de réduction des risques pour limiter la transmission du VIH et des hépatites. BEW Web. 2010.
136. Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, Jauffret-Roustide M, Dhersin JS and Yazdanpanah Y. Hepatitis c treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons who inject drugs. Hepatology. 2015.
137. Kato M, Granich R, Bui DD, et al. The potential impact of expanding antiretroviral therapy and combination prevention in Vietnam: towards elimination of HIV transmission. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013; 63:e142-9.
138. Martin NK, Vickerman P, Dore GJ and Hickman M. The hepatitis C virus epidemics in key populations (including people who inject drugs, prisoners and MSM): the use of direct-acting antivirals as treatment for prevention. Curr Opin HIV AIDS. 2015; 10:374-80.
139. Hickman M, De Angelis D, Vickerman P, Hutchinson S and Martin NK. Hepatitis C virus treatment as prevention in people who inject drugs: testing the evidence. Curr Opin Infect Dis. 2015; 28:576-82.
140. Hellard M, Thompson A, Scott N, Iser D and Doyle JS. Cost-effectiveness of treating chronic hepatitis C virus with direct-acting antivirals in people who inject drugs in Australia. J Gastroenterol Hepatol. 2015.
141. Wilson DP, Donald B, Shattock AJ, Wilson D and Fraser-Hurt N. The cost-effectiveness of harm reduction. Int J Drug Policy. 2015; 26 Suppl 1:S5-11.
142. Enns EA, Zaric GS, Strike CJ, Jairam JA, Kolla G and Bayoumi AM. Potential cost-effectiveness of supervised injection facilities in Toronto and Ottawa, Canada. Addiction. 2015.
143. Global commission on drug policy. The War on Drugs and HIV/AIDS. How the Criminalization of Drug Use Fuels the Global Pandemic. 2012.