

Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés

Premiers résultats d'une analyse de données de remboursement concernant plus de 4 500 patients en 2006 et 2007

**Tiphaine
Canarelli**

**Anaëlle
Coquelin**

Introduction

Un peu plus de 100 000 personnes en France bénéficient d'un traitement de substitution aux opiacés, ce chiffre étant le résultat de la politique visant à rendre accessibles dès le milieu des années 1990 les Médicaments de substitution aux opiacés (MSO) qu'il s'agisse de la Buprénorphine haut dosage (BHD) ou de la méthadone. On estime ainsi à 120 000 le nombre de personnes traitées par MSO en 2007 avec – spécificité française – une nette prédominance de la BHD représentant 80 % de l'ensemble.

Si l'impact de ces MSO auprès des personnes dépendantes aux opiacés est clairement très positif près de 15 ans après leur mise sur le marché [1], des mésusages ont aussi pu voir le jour, rendant nécessaire un suivi de la prescription de ces produits.

C'est dans ce contexte qu'une coopération entre la CNAMTS et l'OFDT s'est mise en place, l'étude présentée ici en constituant le troisième volet. Un premier travail conjoint a donné lieu à la publication d'un rapport en 2002 sur l'accessibilité de la BHD et de la méthadone sur cinq sites géographiques français entre 1999 et 2000 [2], suivie d'une nouvelle édition parue en 2004 complétant cet état des lieux sur les deux années suivantes au sein d'un territoire élargi (13 sites régionaux) [3]. Ces deux études ont permis de faire le point sur l'évolution du nombre de patients traités mais aussi sur la diffusion des pratiques de prescription des MSO et sur leur nature (dosages mais aussi associations éventuelles de médicaments psychotropes). Les pratiques de détournement vers le marché parallèle mises en œuvre par certains sujets – en particulier pour la BHD – y ont également été explorées en s'appuyant sur des indicateurs tels que le dosage quotidien moyen et le nombre de professionnels de santé consultés.

Cette nouvelle étude se base pour la première fois non plus sur des sites régionaux mais sur l'ensemble du territoire à partir de deux échantillons représentatifs de bénéfi-

ciaires du régime général de l'Assurance maladie tirés au sort pour les années 2006 et 2007. Elle s'attache à décrire les modalités de consommation des MSO sur ces deux années (niveaux de consommation, associations médicamenteuses) mais approche aussi, à travers notamment les durées de traitement, l'intentionnalité de leurs usages (thérapeutique ou non) et précise, le cas échéant, les abus ou détournements rencontrés. Ne sont présentés ici que les principaux résultats de ce travail. Un rapport de l'OFDT à paraître prochainement dressera un état des lieux plus complet de l'accès aux MSO au plan national sur ces deux années et évoquera les éventuelles évolutions des profils d'usages depuis les premiers travaux.

Cette nouvelle coopération intervient à une période où l'offre en MSO s'élargit en France puisque les années 2006 et 2007 ont été marquées par l'arrivée sur le marché de deux formes génériques de BHD (BHD Arrow® en mars 2006 puis BHD Merck® l'année suivante). En outre, un plan de contrôle de l'Assurance maladie relatif aux consommations de MSO suspectes de mésusage (et concernant plus spécifiquement la BHD) a été mis en place dès 2004 [4].

Méthode

Deux échantillons de sujets ont été constitués, un pour 2006 et un pour 2007, par tirage aléatoire², parmi les bénéficiaires affiliés au régime général de l'Assurance maladie ayant reçu au moins un remboursement de BHD et/ou de méthadone dans l'année. Ces échantillons étant indépendants l'un de l'autre il n'a pas été possible de suivre d'éventuels parcours de consommation au-delà d'une année³. Après traitement de la base de l'Assurance maladie (voir encadré) et suppression des enregistrements incomplets ou non-conformes, l'analyse a porté sur 4 736 sujets en 2006 et 4 607 en 2007.

1. BHD Merck® devenue BHD Mylan® en 2008.

2. Effectué au sein des 26 régions françaises en 2007 et sur 25 d'entre elles en 2006 (aucun patient tiré au sort en Guyane).

3. Les numéros d'anonymisation des patients n'étant pas conservés d'une année sur l'autre il n'est pas possible de les suivre s'ils sont à nouveau tirés au sort.

Les médicaments de substitution – identifiés dans cette base de remboursement à partir de leurs codes CIP⁴ – sont ceux délivrés par les pharmacies de ville, qu'ils aient été préalablement prescrits par un médecin (généraliste ou spécialiste) libéral ou hospitalier.

Résultats

Caractéristiques générales des patients substitués

Prédominance de la BHD, croissance progressive des génériques

La grande majorité des patients de ces échantillons reçoivent de la BHD (82 % en 2006 et 80,5 % en 2007) alors que la méthadone concerne un sujet sur cinq environ.

Parmi les sujets recevant de la BHD en 2006, la molécule princeps (Subutex®) est la plus souvent prescrite, seule (72 % des cas) ou en association avec le générique Arrow® (28 %) ; le générique seul n'étant prescrit qu'à 12 sujets (0,3 %). La pénétration des génériques progresse de manière conséquente en 2007 puisque la part des sujets recevant du Subutex® seul ne représente plus que 47,3 %,

l'association Subutex® et génériques (Arrow® et/ou Merck®) atteignant près de la moitié de l'ensemble (48,8 %). La part des sujets ne recevant que des génériques est ainsi multipliée par 10 en un an (3,9 %).

Une majorité d'hommes âgés de 35 ans en moyenne

Les hommes représentent 78 % de l'échantillon (Tableau 1), proportion conforme à la distribution par sexe de l'ensemble des usagers d'opiacés telle qu'elle apparaît dans différentes enquêtes existantes.

L'âge moyen des sujets recevant de la BHD est de 34,5 ans en 2006 et de 35 ans en 2007 ; il est similaire pour la méthadone (respectivement 35,1 ans et 34,7 ans).

La moyenne d'âge des sujets sous générique en 2006 (Arrow®) est plus faible que pour l'ensemble des sujets puisqu'elle est de 25,5 ans. L'année suivante, elle est plus élevée pour

Tableau 1 - Effectif, âge moyen et situation par rapport à la CMU des sujets bénéficiaires de MSO, détaillés par sexe

	2006			2007		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
Effectif						
BHD	3 018 (78 %)	866 (22 %)	3 884	2 927 (79 %)	784 (21%)	3 711
Méthadone	639 (75 %)	213 (25 %)	852	662 (74 %)	234 (26 %)	896
Âge moyen						
BHD	34,5	34,2	34,5	35,2	34,5	35
Méthadone	35,4	34,5	35,1	34,6	34,8	34,7
CMU						
Tous patients	25 %	32 %	27 %	23 %	35 %	25 %

Source : Données CNAMTS 2006-2007, estimations OFDT

ce même générique (35,6 ans), alors qu'elle est plus faible pour celui de Merck® (30,1 ans); laissant supposer que les nouveaux génériques sont peut être plus facilement prescrits chez de jeunes patients en début de traitement.

Un quart des sujets bénéficiaires de la CMU avec une surreprésentation féminine

Un quart des sujets recevant des MSO est bénéficiaire de la CMU⁷. On note parmi ceux-ci une surreprésentation féminine puisqu'une femme sur trois en bénéficie *versus* un homme sur quatre environ (Tableau 1), différence surtout marquée dans les classes d'âge intermédiaires (entre 30 et 39 ans).

Les sujets recevant de la BHD sont quant à eux plus souvent bénéficiaires de la CMU que ceux recevant de la méthadone, en particulier en 2006 (23 % *vs* 17 %, $p < 0,0002$).

Doses quotidiennes moyennes de MSO et disparités régionales concernant la BHD

La posologie d'entretien recommandée pour la BHD est de 8 mg/j, avec une dose maximale fixée à 16 mg/j. Les doses quotidiennes moyennes de BHD retrouvées ici sont, parmi l'ensemble des patients, respectivement de 9,5 mg/j en 2006 et de 8,9 mg/j en 2007⁸ (Tableau 4). La moyenne nationale recouvre des situations très variables suivant les régions, avec en 2006 un minimum de 5,3 mg/j dans le Limousin, (n=38) et un maximum de

4. Code CIP : identifiant administré par le Club inter pharmaceutique et correspondant à l'autorisation de mise sur le marché d'une présentation d'un médicament donné (un identifiant par dosage de médicament).

5. Base de données de remboursement Erasme national.

6. Puisque cette dernière quantité sera probablement consommée en aval de l'obtention de la dernière ordonnance de l'année (et à cheval sur l'année suivante, si cette dernière date de délivrance se situe à la fin de l'année étudiée).

7. Le rattachement à la CMU n'est évalué que parmi les sujets n'ayant au cours de l'année qu'un seul statut par rapport à celle-ci (« CMU+ » ou « CMU- »), soit sur 3 907 sujets en 2006 et 3 793 en 2007 (82 % des sujets pour les deux années).

8. L'étude de 2002 retrouvait, pour le second semestre une DQM de 9,3 mg/j.

Traitement des bases 2006 et 2007 de la CNAMTS

Pour les deux années, une première requête sur les bases de données de l'Assurance maladie⁵ a permis de tirer au sort des sujets parmi ceux ayant reçu au moins un remboursement de BHD (Subutex® et/ou ses génériques) et/ou de méthadone entre le premier et le dernier jour d'un mois considéré (en l'occurrence les mois de janvier 2007 et janvier 2008 ici). Une requête complémentaire a ensuite permis de recueillir de manière rétrospective les données de remboursement des prescriptions de BHD et/ou de méthadone de ces sujets sur chacune des deux années précédentes (du 1er janvier au 31 décembre inclus). Ceux n'ayant bénéficié que d'une seule prescription de MSO ou ayant reçu les deux médicaments au cours de l'année ont été étudiés à part :

Requête n° 1 : Tirage au sort de sujets ayant reçu au moins un remboursement de MSO au cours du mois de janvier



Requête n° 2 : Analyse rétrospective des prescriptions de MSO de ces sujets sur les 12 mois précédents

- Suppression des fichiers incomplets ou non-conformes
- Suppression et étude à part des sujets bénéficiant d'un remboursement unique de MSO et de ceux recevant les deux MSO (traitement mixte) sur l'année

Nombre de sujets retenus pour l'analyse

Janvier 2007
N=5 051
(5,5 % de la base de bénéficiaires de MSO sur ce mois (N=91 928))



Année 2006

Janvier 2008
N=4 939
(5 % de la base de bénéficiaires de MSO sur ce mois (N=97 985))



Année 2007

n=65

n=59

n=153

n=176

N=4 736

N=4 607

Plusieurs variables se rapportant aux MSO ont été créées pour effectuer l'analyse :

- Pour chaque prescription : le **délai de délivrance** (intervalle de temps entre les dates de prescription et de délivrance d'un MSO)

- Pour chaque sujet : la **dose délivrée** au cours de l'année (calculée à partir des montants remboursés de MSO identifiés à partir de leurs codes CIP), la **durée de traitement** (différence entre la dernière date de délivrance du (ou des) MSO reçu(s) et la première de l'année) et la **dose quotidienne moyenne** correspondant à la somme de toutes les quantités prescrites (BHD ou méthadone) de la première à l'avant-dernière délivrance⁶ de l'année, divisée par sa durée de traitement (de la première à la dernière date de délivrance).

19,6 mg/j en Ile-de-France (n=478). La dispersion est moindre en 2007 en raison d'une baisse prononcée de la dose quotidienne moyenne en Ile-de-France (13,6 mg/j, n=407). Comme dans les divers travaux menés antérieurement [2, 3], les doses quotidiennes moyennes sont toujours particulièrement élevées et en tête dans trois régions, à savoir l'Ile-de-France, suivie par les régions Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) et Alsace⁹.

Sur les deux années étudiées, la dose quotidienne moyenne est très légèrement supérieure parmi les sujets bénéficiaires de la CMU avec 11 mg/j (Tableau 4).

Au total, sur ces deux années près des 9/10èmes des individus reçoivent une dose quotidienne moyenne inférieure ou égale à 16 mg/j, 10 % une dose comprise entre 16 et 32 mg/j et environ 2 % (légèrement moins en 2007), une dose strictement supérieure à 32 mg/j. Le dosage journalier maximal retrouvé parmi l'ensemble des patients s'élève d'autre part à 373,3 mg/j en 2006 et 224 mg/j en 2007 en Ile-de-France.

Concernant la méthadone, si la posologie d'entretien préconisée est comprise entre 60 et 100 mg/j, les dosages moyens retrouvés ici sont inférieurs au dosage minimal recommandé (respectivement 48,8 et 49,5 mg/j [Tableau 4 bis]) et inférieurs à celui retrouvé en 2002 (88 mg/j). Au total, seul un quart des patients ont un dosage moyen entre 60 et 100 mg/j, près des deux tiers ayant toutefois un dosage compris entre 20 et 70 mg par jour alors que 6 % ont une dose quotidienne moyenne supérieure à 100 mg/j sur les deux années (avec des dosages maximaux respectifs de 200 et 240 mg/j). Quant aux sujets bénéficiaires de la CMU, leurs doses quotidiennes moyennes sont, comme pour la BHD, supérieures à celles de l'ensemble de l'échantillon (respectivement 51,2 et 52,9 mg/j).

Cette évolution à la baisse des doses moyennes de méthadone peut s'expliquer par la diffusion progressive de sa prescription initialement réservée, du fait d'une accessibilité faible, aux personnes ayant les parcours toxico-

maniaques les plus longs ou les plus sévères. Ainsi elle pourrait être prescrite à des sujets plus jeunes¹⁰ et sans doute moins dépendants. L'étude de 2002 montrait, en outre, un début de décroissance des doses quotidiennes moyennes dans certains sites entre 2001 et 2002.

Caractéristiques générales des professionnels de santé

Les personnes incluses dans les échantillons se sont adressées à 5 887 médecins prescripteurs en 2006 et 5 639 en 2007. Ces praticiens sont dans la quasi totalité des cas des généralistes (97 %) alors que les quelques spécialistes impliqués dans la prescription des MSO sont le plus souvent des psychiatres (47 % (n=79) en 2006 et 55 % (n=92) en 2007). Environ un quart des sujets (27 %) sont vus, sur ces deux années, par des médecins hospitaliers ou exerçant en centres de soins, soit dans le cadre d'une prise en charge exclusivement au sein de ces structures ou en alternance avec la médecine de ville (le plus probablement en cas de rechute).

Qu'ils aient reçu de la BHD ou de la méthadone, les patients ont vu en 2007 deux médecins en moyenne (Tableau 2) et seuls un quart d'entre eux ont vu au moins trois médecins au cours de l'année. Ce pourcentage de patients ayant vu au moins trois médecins a nettement diminué puisqu'en 2006 cette proportion était de 32 % parmi les bénéficiaires de la BHD et de 28,5 % pour la méthadone. Le nombre maximal de médecins par patient recevant de la BHD est également en forte baisse (33 en 2007 *versus* 51 en 2006).

Ces patients se sont également adressés à 5 756 pharmacies en 2006 et à 5 504 en 2007. Si 20 % d'entre eux en ont vu trois ou plus au cours de l'année, sont surtout concernés les patients recevant de la BHD puisque 22,6 % d'entre eux sont dans cette situation *versus* 8,2 % de ceux sous méthadone en 2007. Le nombre maximal de pharmacies consultées au cours de l'année est ainsi de 42

chez un sujet sous BHD en diminution là encore par rapport à 2006 (n=67).

Régularité des traitements

Un des intérêts majeurs des données sur les prescriptions est de permettre l'analyse de la continuité et de la régularité des recours aux MSO. Des « profils » de sujets ont ainsi été définis en fonction de leur durée de traitement effective sur l'année et des intervalles entre deux délivrances.

Une première distinction a été introduite entre les patients en traitement régulier (voir l'encadré ci-dessous pour les définitions), représentant près des deux tiers des échantillons (respectivement 62,5 % et 60,8 %) et les patients en traitement non régulier (le tiers restant), résultats en adéquation avec l'enquête de 2002¹¹.

Les sujets en traitement régulier ont d'autre part été classés comme étant en traitement « continu » ou « quasi continu » selon le délai entre deux délivrances. La continuité d'un traitement n'est en effet pas fonction de sa durée effective ici – puisque ceux recevant moins de 300 jours de traitement peuvent être en « traitement continu » – mais repose sur le respect des délais entre deux délivrances (\leq à 35 jours pour la BHD et \leq à 15 jours pour la méthadone), délais légèrement élargis par rapport aux délais réglementaires établis (28 jours pour la BHD et 14 pour la méthadone). Outre la question du délai, l'inclusion d'un sujet recevant moins de 300 jours de traitement dans le

Traitement régulier

■ « Traitement continu » quelle que soit la durée de traitement (\geq 300 jours ou $<$ 300 jours) avec un délai respecté entre deux délivrances (\leq 35 jours pour la BHD et \leq 15 jours pour la méthadone) et une dernière date de délivrance comprise entre le 5 et le 31 décembre en cas de traitement $<$ 300 jours

■ « Traitement quasi continu » quelle que soit la durée de traitement (\geq 300 jours ou $<$ 300 jours) avec un délai respecté entre deux délivrances (\leq 45 jours pour la BHD et \leq 25 jours pour la méthadone) et 3 occurrences maximum dans l'année où ce délai peut être compris entre 36 et 45 jours pour la BHD et entre 16 et 25 jours pour la méthadone. Une dernière date de délivrance comprise entre le 5 et le 31 décembre est impérative en cas de traitement $<$ 300 jours

Traitement non régulier

Tous les autres patients recevant moins de 300 jours de traitement ou plus mais n'entrant pas dans les catégories précitées.

Tableau 2 - Pourcentage de médecins et de pharmacies vus par patient suivant le type de MSO prescrit ou délivré en 2007

Médecins par patient	BHD	Méthadone	Total
	(n=3 711)	(n=896)	(n=4 607)
1	1 662 (44,8 %)	370 (41,3 %)	2 032 (44,1 %)
2	1 139 (30,7 %)	296 (33 %)	1 435 (31,1 %)
3 à 5	782 (21 %)	221 (24,7 %)	1 003 (21,8 %)
6 à 10	102 (2,7 %)	9 (1 %)	111 (2,4 %)
>10	26 (0,8 %)	0	26 (0,6 %)
Nombre moyen par patient	2,1	2	
Nombre maximal par patient	33	8	

Pharmacies par patient	BHD	Méthadone	Total
	(n=3 711)	(n=896)	(n=4 607)
1	1 991 (53,6 %)	640 (71,4 %)	2 631 (57,1 %)
2	882 (23,8 %)	182 (20,3 %)	1 064 (23,1 %)
3 à 5	672 (18,1 %)	72 (8 %)	744 (16,1 %)
6 à 10	128 (3,5 %)	2 (0,3 %)	130 (2,8 %)
>10	38 (1 %)	0	38 (0,8 %)
Nombre moyen par patient	2,1	1,4	
Nombre maximal par patient	42	6	

Source : Données CNAMTS 2006-2007, estimations OFDT

9. Respectivement en 2006 en Ile-de-France, Alsace et PACA : 19,6, 10,3 et 10,1 mg/j puis en 2007 : 13,6, 11,4 et 10,9 mg/j.

10. 35,1 ans pour la méthadone *versus* 34,5 pour la BHD (Tableau 1). L'étude de 2002 trouvait un âge moyen de 35,9 *versus* 34,4 ans.

11. L'étude retrouvait que 65 % des sujets étaient inclus dans un processus thérapeutique ce qui correspondrait ici à la catégorie du traitement régulier.

Tableau 3 - Répartition des bénéficiaires de MSO suivant la régularité de leur traitement

	2006			2007		
	BHD	Méthadone	Total	BHD	Méthadone	Total
Patients en traitement régulier	2 574 (66 %)	388 (45,5 %)	2 962 (62,5 %)	2 418 (65 %)	384 (42,8 %)	2 802 (60,8 %)
Dont :						
- « Traitement continu »	2 059 (80 %)	189 (49 %)	2 248 (76 %)	1 900 (78,5 %)	184 (48 %)	2 084 (74,4 %)
- « Traitement quasi continu »	515 (20 %)	199 (51 %)	714 (24 %)	518 (21,5 %)	200 (52 %)	718 (25,6 %)
Patients en traitement non régulier	1 310 (34 %)	464 (54,5 %)	1 774 (37,5 %)	1 293 (35 %)	512 (57,2 %)	1 805 (39,2 %)
Tous patients	3 884	852	4 736	3 711	896	4 607

Source : Données CNAMTS 2006-2007, estimations OFDT

groupe régulier n'est possible que s'il a reçu une dernière délivrance entre le 5 et le 31 décembre, garantissant une continuité de traitement pendant la fin de l'année chez des sujets tirés au sort au mois de janvier suivant.

Les sujets n'entrant pas dans ces catégories de traitement « continu » ou « quasi continu » sont dits en traitement « non régulier » correspondant en fait à un traitement intermittent.

Selon ces définitions 80 % des patients recevant de la BHD dans le cadre d'un traitement régulier sur ces deux années sont en traitement continu (Tableau 3) contre la moitié de ceux recevant de la méthadone. Cette différence s'explique sans doute par une prise en charge plus entrecoupée chez ces derniers patients du fait des alternances de suivi entre la ville et le centre de soins que peut induire cette molécule.

Si le fait d'être en traitement non régulier laisse présager un suivi épisodique potentiellement associé à une plus grande précarité voire à des mésusages, le traitement régulier et plus encore le « traitement continu » sous-entend à l'inverse une prise en charge durable chez des patients ayant régulièrement consulté et vraisemblablement présenté l'ensemble des quantités de leur traitement au remboursement.

Cas particulier des patients recevant les deux MSO

Indépendamment de l'étude des niveaux de consommation au sein de ces différents groupes de patients ayant reçu de la BHD ou de la méthadone, ont également été étudiés les

profils de sujets se voyant prescrire ces deux molécules au cours de chaque année dits en « traitement mixte ». Exclue au préalable de la population des deux échantillons (voir encadré « repères méthodologiques »), ils en représentent moins de 5 %, totalisant 153 patients en 2006 et 176 l'année suivante parmi lesquels près de la moitié ont reçu à la fois plus de trois prescriptions de BHD et de méthadone. Ces coexistences de prescriptions correspondent le plus souvent à un *switch* de la BHD vers la méthadone (66 % en 2006 *versus* 73 % en 2007) ou, plus rarement, de la méthadone vers la BHD (10 % sur les deux années). Les alternances d'un produit à l'autre ne concernent respectivement que 23 % et 16 % des individus.

Les « comportements » des patients

Une analyse menée à partir d'indicateurs éventuels de détournement tente de cerner l'intentionnalité de traitement (thérapeutique ou non) de ces sujets (Tableaux 4 et 4 bis). L'étude de certaines prescriptions médicalementes dont ils peuvent également bénéficier au cours de l'année est également informative (Tableau 5).

Indicateurs de détournement

Certains indicateurs déjà préétablis au travers d'un large panel d'études menées dans le champ des MSO et plus particulièrement pour la BHD permettent d'appréhender le type d'usage des patients [3-5-6]. Une dose quotidienne moyenne strictement supérieure

à 32 mg/j de BHD en particulier, mais aussi un nomadisme médical (5 prescripteurs ou plus) et/ou officinal (5 pharmacies ou plus) sont des seuils à partir desquels il existe une forte présomption de détournement de ce produit, surtout s'ils coexistent.

Selon l'étude de 2002, 6 % des sujets recevant de la BHD avaient bénéficié d'une dose quotidienne moyenne supérieure ou égale à 32mg/j au cours du deuxième semestre et autant de sujets avaient reçu des prescriptions d'au moins cinq médecins sur cette période. Certains sites étaient particulièrement concernés par le détournement comme Paris, sa banlieue Nord et Marseille. Même si cette étude surévaluait probablement un peu la réalité nationale¹², les résultats pour 2006 et 2007 font apparaître une diminution importante des dosages strictement supérieurs à 32 mg/j puisqu'ils ne concernent plus que 2 % (n=84) de l'ensemble des sujets en 2006 puis 1,6 % l'année suivante (n=61). Les parts de montants remboursés en BHD pour ces sujets représentent d'ailleurs en 2006 10,8 % de l'ensemble de l'échantillon et diminuent l'année suivante (6,9 %).

Si, comme on l'a précédemment constaté, près d'un tiers des patients ont eu recours à trois médecins ou plus en 2006, un peu moins de 10 % en ont vu cinq ou plus et 8 % se sont adressés à cinq pharmacies ou plus. Ces taux de fréquentation diminuent en 2007 puisqu'un quart vont voir trois médecins ou plus et 6 % vont en voir cinq ou plus (chiffre similaire à l'enquête de 2002).

Il existe d'autre part pour ces deux années une corrélation positive entre la dose quotidienne moyenne de BHD et le nombre de prescripteurs (plus le dosage quotidien est élevé plus le nombre de médecins consulté est important) en particulier pour 2006 ($\rho=0,58$, $p < 0,0001$).

Quant au groupe des patients bénéficiaires de la CMU, il présente des niveaux plus élevés que l'ensemble de la population pour ces indicateurs de détournement, avec une dose quotidienne moyenne strictement supérieure à 32 mg/j pour respectivement 3 % et 3,5 % d'entre eux et des niveaux de fréquentation de professionnels de santé plus importants en 2006 (recours à cinq médecins ou plus 2,5 fois plus élevé et à cinq pharmacies ou plus deux fois plus élevé que dans l'ensemble de l'échantillon). Une réduction de la part de ces pratiques apparaît clairement entre 2006 et 2007 (Tableau 4), s'expliquant très probablement par le renforcement du plan de contrôle par l'Assurance maladie, mais aussi par le démantèlement d'un réseau de trafiquants en Ile-de-France en 2007 [7].

Le rapport d'étude à paraître prochainement approfondira cette étude des indicateurs de détournement au sein des différents groupes de patients individualisés plus haut en particulier parmi ceux considérés comme étant en traitement non régulier.

12. Parmi les 13 départements inclus dans l'étude apparaissaient les zones où le trafic était le plus intense. Cependant, pour nuancer, la zone d'étude incluait les agglomérations concentrant une part importante des usages d'opiacés en France.

Tableau 4 - Dose quotidienne moyenne et indicateurs de détournement chez les patients recevant de la BHD

BHD	2006		2007	
	Tous patients (n=3884)	Patients CMU+ (n=893)	Tous patients (n=3711)	Patients CMU+ (n=793)
Dose quotidienne moyenne (DQM)	9,5	11	8,9	11,1
DQM ≤ 16 mg/J	87 %	83 %	87,2 %	82 %
16 < DQM ≤ 32 mg/J	11 %	14 %	11,2 %	14,5 %
DQM > 32 mg/J	2 %	3 %	1,6 %	3,5 %
≥ 3 prescripteurs	32,3 %	36 %	24,5 %	28,1 %
≥ 5 prescripteurs	9,7 %	23,5 %	6,3 %	9,3 %
≥ 3 pharmacies	24,3 %	30 %	22,6 %	26,5 %
≥ 5 pharmacies	8 %	18 %	6,9 %	10,2 %

Source : Données CNAMTS 2006-2007, estimations OFDT

Quant à la méthadone, pour laquelle les pratiques de détournement restent très inférieures à celles qui concernent la BHD, on observe en 2006 comme en 2007 qu'un peu plus d'un quart des sujets ont vu au moins trois médecins au cours de l'année et 4 % cinq ou plus (Tableau 4 bis). Il faut toutefois préciser que le relais de prise en charge ville / centre de soins dans le cadre d'un traitement par méthadone favorise l'augmentation du nombre de médecins potentiellement consultés. En revanche, le recours à cinq pharmacies ou plus est très rare (0,3 % en 2006 et 0,9 % en 2007) et peut s'expliquer d'une part par les moindres possibilités de détournement de ce produit compte tenu des modalités de prescription¹³ mais aussi par une accessibilité moins importante en pharmacie comparativement à celle de la BHD. Les sujets bénéficiaires de la CMU ont toutefois, comme pour la BHD, des niveaux de consommations légèrement supérieurs à ceux de l'ensemble de l'échantillon en 2006 (10 % entre 100 et 300 mg/j *versus* 6 %) et un recours deux fois plus important auprès de cinq médecins ou plus (8 % *versus* 4 %). Cet écart n'apparaît plus en 2007.

Descriptif des sujets recevant plus de 32 mg/j de BHD

Très majoritairement de sexe masculin (84 % en 2006 et 88 % en 2007) avec un âge moyen significativement plus élevé que parmi ceux recevant 32 mg/j ou moins (36,1 ans en 2006, et 38,6 ans en 2007), ces sujets sont aussi plus fréquemment bénéficiaires de la CMU (42 % et 56 %).

Comme dans les travaux antérieurs, une nette localisation géographique de ces mésusages se dessine. En 2006 ces dosages problématiques sont en effet repérés dans 10 régions avec une nette prédominance en Ile-de-France

Tableau 4 bis - Dose quotidienne moyenne et indicateurs de détournement chez les patients recevant de la méthadone

Méthadone	2006		2007	
	Tous patients (n=852)	Patients CMU+ (n=147)	Tous patients (n=896)	Patients CMU+ (n=167)
Dose quotidienne moyenne (DQM)	48,8	51,2	49,5	52,9
DQM ≤ 100 mg/j	94 %	90 %	94 %	93 %
100 < DQM ≤ 300 mg/j	6 %	10 %	6 %	7 %
DQM > 300 mg/j	0	0	0	0
≥ 3 prescripteurs	28,5 %	25,2 %	26 %	27,5 %
≥ 5 prescripteurs	4,1 %	8,2 %	3,8 %	4 %
≥ 3 pharmacies	7,4 %	7,5 %	8,2 %	9 %
≥ 5 pharmacies	0,3 %	2 %	0,9 %	2,4 %

Source : Données CNAMTS 2006-2007, estimations OFDT

qui totalise 70 % de l'ensemble des cas (n=59) suivie par les régions PACA et Alsace (8 % dans les deux cas). Si davantage de régions sont concernées en 2007 par ces dosages problématiques (n=14¹⁴) la même hiérarchie régionale se dessine puisque 47 % de ceux-ci sont recensés en Ile-de-France, 14,7 % en région PACA et 9,8 % en Alsace. Le produit délivré pour ces sujets recevant une dose quotidienne moyenne élevée est le plus souvent la molécule princeps (72 % en 2006 mais seulement 49 % en 2007) ; les alternances princeps/génériques passant de 28 % en 2006 à près de 50 % en 2007. La prescription de génériques seuls n'est retrouvée que chez un seul patient en 2007.

Les associations médicamenteuses

Ces patients reçoivent, en plus des MSO, d'autres substances médicamenteuses en particulier des médicaments psychotropes utilisés le plus souvent à des fins thérapeutiques

mais aussi parfois de mésusage¹⁵. Même s'il n'est pas possible ici de déterminer si ces prescriptions s'effectuent sur la même ordonnance que les MSO ou de préciser le cadre de leur utilisation, l'observation de certaines classes de médicaments est toutefois informative.

Ainsi, les niveaux de prescription de plusieurs médicaments psychotropes potentiellement mésusés comme certaines benzodiazépines¹⁶ (anxiolytiques ou hypnotiques), l'Artane® (antiparkinsonien de synthèse parfois consommé pour ses effets psychotropes), ou d'autres produits marqueurs d'un potentiel mésusage comme la Fucidine® (antibiotique local fréquemment utilisé en cas d'abcès cutané et donc marqueur potentiel d'une utilisation par voie intraveineuse) voire d'un trafic « professionnel » comme le Cytotec® (anti-sécrétoire gastrique détourné et exporté comme produit abortif) sont présentés dans le Tableau 5. L'étude de ces associations s'effectue parmi l'ensemble des sujets mais aussi

Tableau 5 - Prévalence d'usage de médicaments non opiacés parmi différents groupes de patients recevant un traitement de substitution en 2007

	BHD « tous patients » (n=3711)	BHD « CMU+ » (n=793)	BHD > 32mg/j (n=61)	Méthadone « tous patients » (n=896)	Méthadone « CMU+ » (n=167)	
MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES						
Benzodiazépines :						
Anxiolytiques						
Tranxène®	3,9 %	6,2 %	4,9 %	3,2 %	7,2 %	
Lexomil®	14,9 %	18,5 %	29,5 %	14,9 %	20,3 %	
Valium 10 mg®	6,3 %	10,6 %	21,3 %	8,5 %	12,6 %	
Séresta®	8,3 %	10,3 %	22,9 %	8,3 %	7,2 %	
Rivotril®	4,8 %	6,9 %	37,7 %	4,7 %	6,6 %	
Rohypnol®	3,7 %	6,3 %	49,2 %	3 %	4,2 %	
Benzodiazépines :						
Hypnotiques						
Imovane®	11,1 %	17,1 %	26,2 %	12 %	15,6 %	
Stilnox®	13,5 %	16,6 %	26,2 %	13,4 %	11,3 %	
Prescription d'au moins une de ces Benzodiazépines						
	40 %	53 %	85 %	44 %	54 %	
Neuroleptique	Tercian®	8,2 %	10,3 %	18 %	7 %	5,9 %
MÉDICAMENTS SUSPECTS DE MÉSUSAGE						
Artane®	0,3 % (n=12)	0,5 % (n=4)	3,3 % (n=2)	0,2 % (n=2)	0	
Cytotec®	0,4 % (n=14)	0,7 % (n=6)	14,8 % (n=9)	0,3 % (n=3)	0,6 % (n=1)	
Fucidine®	8 % (n=301)	13 % (n=103)	14,8 % (n=9)	7,8 % (n=70)	12 % (n=20)	

Source : Données CNAMTS 2006-2007, estimations OFDT

13. La méthadone est un stupéfiant contrairement à la BHD. Sa prescription est limitée à 14 jours (*versus* 28 pour la BHD) et sa délivrance fractionnée de 7 jours, sauf en cas de mention « à délivrer en une fois » (*idem* pour la BHD). Sa prescription initiale est réservée aux centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (le médecin généraliste intervenant en relais) alors que tout médecin peut prescrire de la BHD.

14. En plus des 10 régions déjà concernées (Alsace, Bourgogne, Centre, Ile-de-France, Languedoc-Roussillon, Lorraine, Nord-Pas-de-Calais, Picardie, Poitou-Charente et PACA), certaines régions ont vu apparaître quelques cas de détournement en 2007. C'est le cas de trois régions du Sud (Aquitaine, Midi-Pyrénées et Rhône-Alpes) et de la Haute-Normandie (5 cas au total).

15. Tout usage d'un médicament psychotrope chez un usager ou ex-usager de drogues n'est toutefois pas systématiquement synonyme de recherche de « défonce », la fréquence importante des comorbidités psychiatriques chez ces usagers s'accompagnant souvent de symptômes anxieux motivant un usage, encadré ou non, de ces produits.

16. L'étude des associations médicamenteuses porte sur les principales benzodiazépines utilisées et parfois mésusées (et déjà analysées dans l'étude de 2002). La catégorie « prescription d'au moins une de ces benzodiazépines » permet d'approcher globalement le niveau de prescription de ces molécules par le biais des anxiolytiques et des hypnotiques sélectionnés pour les différents groupes de population définis.

chez ceux bénéficiant de la CMU et/ou d'une dose quotidienne moyenne de BHD supérieure à 32 mg/j. Les niveaux de prescription étant assez proches au cours des deux années, seuls les résultats de 2007 sont présentés ici.

Trois profils de sujets recevant la BHD semblent ainsi s'individualiser à partir de ces observations :

■ **le groupe « tous patients »** (dont 98 % reçoivent jusqu'à 32mg/j de BHD) : recourant pour un peu moins de la moitié d'entre eux (40 %) à des benzodiazépines (Lexomil® et hypnotiques en particulier) et avec des prescriptions des produits suspects de mésusage (Artane® et Cytotec®) quasiment nulles, ces sujets ne se livrent probablement pas à un trafic et ont à peu près les mêmes profils de consommation que les sujets sous méthadone.

■ **les patients bénéficiaires de la CMU** : ayant un niveau de prescription en benzodiazépines légèrement supérieur aux précédents (53 %), une comorbidité psychiatrique sans doute plus élevée (10,3 % *versus* 8,2 % bénéficiant d'au moins une prescription de Tercian®) et un recours plus fréquent à la Fucidine® (13 % *versus* 8 %). Ces indicateurs laissent présager une injection plus fréquente parmi ces sujets plus précarisés et fragilisés mais très peu concernés par le trafic (seuls 0,7 % bénéficient de Cytotec®).

■ **les patients recevant plus de 32mg/j** : recevant pour 85 % d'entre eux un profil différent de benzodiazépines (Rivotril® et Rohypnol® pour la majorité d'entre eux¹⁷) et bénéficiant de niveaux importants de prescription de Cytotec® (15 % d'entre eux). On peut penser qu'il s'agit d'un groupe de patients tournés vers une activité de trafic certain ou tout au moins suspects de mésusage, chez des sujets de surcroît en grande difficulté (consommation, en plus des benzodiazépines, de Tercian® pour près de 20 % d'entre eux mais aussi d'Artane®¹⁸ pour 3 %).

Quant à la Fucidine®, marqueur probable d'injection, elle est retrouvée avec la même hiérarchie mais avec des écarts moindres entre ces trois groupes, laissant supposer que cette pratique concerne tous les sujets même ceux bénéficiant de méthadone, et prouvant par là même qu'il ne s'agit sans doute pas exclusivement du médicament de substitution qui est injecté.

Conclusion et perspectives

Cette étude menée à partir de deux échantillons de patients représentatifs de la population substituée en 2006 et 2007 permet de catégoriser plus précisément que dans les études antérieures les types de traitement des sujets en fonction de leur durée de traitement effective sur l'année et de l'intervalle entre deux délivrances. Si, selon l'analyse effectuée ici, près des deux tiers des sujets de ces échantillons sont considérés comme étant en traitement régulier et donc inclus a priori dans un processus thérapeutique, l'ensemble des autres sujets n'est pas forcément exempt de toute démarche de soins. Certains de ceux considérés

en traitement non régulier peuvent par exemple avoir recours à un suivi médical de manière épisodique tout en complétant leurs prescriptions – en particulier concernant la BHD – par des achats sur le marché noir à des fins auto-substitutives et/ou de mésusages.

Cette nouvelle analyse permet également de détailler certaines populations en particulier celle des bénéficiaires de la CMU, plus précaire que l'ensemble de la population, et aux prescriptions plus problématiques en terme de dosage quotidien moyen de MSO et d'associations médicamenteuses ou encore celle des individus recevant plus de 32 mg/j de BHD aux profils de consommation plus lourds.

Enfin, l'étude du détournement de BHD a montré une nette diminution entre l'estimation précédente où 6 % des sujets recevaient 32 mg/j de BHD ou plus et celle-ci, où ce niveau de prescription ne concerne plus que 2 % de la population en 2006 puis 1,6 % l'année suivante. Ce phénomène est une conséquence directe du plan de contrôle de l'Assurance maladie mené depuis 2004 auprès des assurés suspects de détournement voire de trafic de MSO et basé sur différents types d'actions selon les cas observés (établissement d'un protocole de soins entre le médecin prescripteur et le patient, suspension de certaines prestations non médicalement justifiées voire poursuites pénales).

Si les données se rapportant au détournement de BHD peuvent être comparées aux données préexistantes, celles se rapportant aux niveaux de consommations des différents sous groupes de patients individualisés ici ne permettent pas, compte tenu de l'étude limitée à deux années consécutives, de tirer des conclusions quant à des tendances de consommation ou de comportements. Une pérennisation de cette coopération entre la CNAMTS et l'OFDT pourra toutefois permettre de dégager des tendances de consommation voire de déterminer des trajectoires de consommation sur des durées plus longues si l'on peut imaginer suivre les individus d'une année sur l'autre.

Le rapport d'étude complet à paraître d'ici la fin 2009 offrira une analyse plus détaillée des comportements de consommation et en particulier du trafic au sein des différents groupes de patients définis plus haut. L'élargissement de l'offre de BHD sur le marché en 2006 sera également l'occasion de mettre en évidence, s'ils existent, des modes de consommation différents suivant le type de molécule délivrée (princeps ou générique).

17. Le Rohypnol®, dont la prescription est encadrée depuis 2001 du fait du mésusage dont il a fait l'objet ces dernières années, est toutefois encore mésusé au sein d'une population socialement très marginalisée, tout comme le Rivotril®, pour lequel l'effet « défoncé » serait toutefois moins marqué.

18. L'usage détourné d'Artane® est essentiellement le fait d'une population extrêmement marginalisée et fréquemment affectée par des troubles psychiatriques, l'utilisant pour ses effets hallucinogènes et l'effet d'invulnérabilité qu'il procure (permettant d'affronter l'univers de la rue).

Références

1. COSTES (J.-M.) et al., « Du point de vue de la santé publique, quels sont les résultats positifs que l'on peut attribuer aux traitements de substitution aux opiacés en termes de prise en charge médicale, psychologique et sociale des usagers et quels sont leurs effets défavorables ou non souhaités (mésusages...) ? » *Alcoologie et Addictologie*, 2004 26(4 Suppl.) p. 385-54S.
2. *Substitution aux opiacés dans cinq sites de France en 1999 et 2000 : usagers et stratégies de traitement*, 2002, Paris, OFDT, CNAMTS, 85 p.
3. CADET-TAÏROU (A.), CHOLLEY (D.), *Approche régionale de la substitution aux opiacés 1999-2002 : pratiques et disparités à travers 13 sites français*, 2004, OFDT, St Denis, 120 p.
4. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cp08042004-prise_en_charge_des_toxicomanes.pdf
5. CHOLLEY (D.) et al., « Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage : quel rôle pour l'assurance maladie ? », *Revue médicale de l'Assurance Maladie*, 2001 32(4) p. 295-303.
6. CLAROUX-BELLOCQ (D.) et al., « Les traitements de substitution aux opiacés en France métropolitaine en 2000 : les données du régime général de l'assurance maladie », *Revue médicale de l'Assurance maladie*, 2003, 34(2) p. 93-102.
7. CADET-TAÏROU (A.) et al., *Phénomènes émergents liés aux drogues en 2007 et en 2008. Neuvième rapport national du dispositif Trend*, OFDT, St-Denis (à paraître).

Remerciements

Philippe Ricordeau (CNAMTS), Michel Païta (CNAMTS), Dominique Cholley (CNAMTS), Claude Magnin.

Tendances

Directeur de la publication
Jean-Michel Costes

Comité de rédaction
Sylvain Dally, Alain Epelboin,
Jean-Dominique Favre,
Serge Karsenty

Secrétariat de rédaction
Julie-Émilie Adès

Maquettiste
Frédérique Million

Impression
Imprimerie Masson / 69, rue de Chabrol
75010 Paris
ISSN 1295-6910
Dépôt légal à parution

Observatoire français des drogues
et des toxicomanies
3, avenue du Stade de France
93218 Saint-Denis La Plaine cedex
Tél : 01 41 62 77 16
Fax : 01 41 62 77 00
e-mail : ofdt@ofdt.fr

An english version of this publication will be available soon on Web at this URL :
<http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/english-tab.html>

www.ofdt.fr

