

Les traitements de substitution aux opiacés en France métropolitaine en 2000 : les données du régime général de l'assurance maladie

Substitute Drug Treatment For Opiate Addiction in Metropolitan France in 2000: Data From the General Healthcare Fund

Claroux-Bellocq D¹, De Bailliencourt S², Saint-Jean F³, Chinaud F⁴, Vallier N⁵, Weill A⁶, Fender P⁷, Allemand H⁸ et le groupe *Médipath*⁹

Résumé

Objectif : Connaître la prévalence en France métropolitaine et la prise en charge médicale des toxicomanes en traitement de substitution aux opiacés (buprénorphine-haut-dosage — BHD ou de méthadone).

Méthode : Etude rétrospective sur les bases de données des soins remboursés par le régime général d'assurance maladie à ses bénéficiaires (41,5 millions de bénéficiaires, hors mutuelles) au dernier trimestre 2000.

Résultats : Le nombre de patients en traitement de substitution était de 68 755, dont 63 393 étaient traités par BHD, 5 072 par méthadone et 290 à la fois ou successivement durant le trimestre par BHD et méthadone. L'âge moyen était de 32 ans, le sex-ratio homme/femme de 3,33 et 51 % des patients bénéficiaient de la couverture maladie universelle. Les taux de prévalence régionaux étaient les plus importants dans le Nord-Est et sur le pourtour méditerranéen (supérieur à 200 pour 100 000 dans ces régions pour une prévalence nationale de 165,6).

Parmi les patients traités par BHD, 10,5 % avaient une posologie supérieure aux doses maximales recommandées par les experts (16 mg/j) et 39,9 % une posologie ≤ 4 mg/j. Durant la période de recueil, 70 % des patients avaient consulté le même médecin et 9,4 % en avaient consulté trois ou plus. Parmi les patients traités par BHD, 14 % avaient des remboursements associés de clorzépatate dipotassique dosé à 50 mg (Tranxène® 50 mg) ou de flunitrazépam (Rohypnol®).

Conclusion : Cette étude, aisément reproductible, pourrait permettre de suivre certains aspects de l'évolution des traitements de substitution aux opiacés en France métropolitaine. Notre étude confirme les estimations quant au nombre de patients traités et suggère qu'une minorité de ces patients (10 %) ont un comportement en rapport avec un possible mésusage (associations dangereuses, nomadisme...).

Rev Med Ass Maladie 2003;34,2:93-102

Mots clés : buprénorphine-haut-dosage, méthadone, substitution, toxicomanie, prévalence, France.

Summary

Aims: To determine the prevalence and the medical management of opiate addiction treated with substitute drugs (high-dose buprenorphine-BHD or methadone) in metropolitan France.

Method: We performed a retrospective study using the general health-fund's database of affiliate reimbursements during the last trimester of 2000 (41.5 million beneficiaries, excluding supplemental insurance funds).

Results: A total of 68,755 patients had received substitute treatment. 63,393 received BHD, 5,072 took methadone and 290 were given both substances either simultaneously or successively during the study period. The average patient age was 32 years and the male/female sex ratio was 3.33. 51 % of the patients were covered by the universal medical coverage program (CMU). Regional prevalence was highest in the Northeast and around the Mediterranean coast (greater than 200 per 100,000 patients in these two regions compared to a national average of 165.6).

Among treated patients, 10.5% were given doses in excess of those recommended in the guidelines (16 mg/day) and 39.9% were prescribed regimes lower than or equal to 4 mg/day. During the study period, 70% of the patients had consulted the same physician whereas 9.4 % had consulted three or more different practitioners. 14% of the patients receiving BHD were also reimbursed for prescriptions of potassium clorzepate (Tranxène® 50mg) or flunitrazepam (Rohypnol®).

Conclusion: This easily reproducible study appears to be useful for following certain aspects of opiate substitution therapy in metropolitan France. This study confirms our estimates on the number of opiate-addicted patients being treated and suggests that a minority of them (10%) are being followed by a number of physicians at the same time or are prescribed dangerous drug associations.

Rev Med Ass Maladie 2003;34,2:93-102

Key words: High-dose buprenorphine, methadone, substitution, drug addiction, prevalence, France.

¹ Pharmacien-conseil, Échelon local du service médical de Bayonne (CNAMTS).

² Statisticienne, Direction régionale du service médical d'Aquitaine (CNAMTS).

³ Médecin-conseil, Direction régionale du service médical d'Aquitaine (CNAMTS).

⁴ Médecin-conseil, Direction du service médical (CNAMTS).

⁵ Statisticienne, Direction du service médical (CNAMTS).

⁶ Médecin-conseil chef de service, Direction du service médical (CNAMTS).

⁷ Médecin-conseil national adjoint, Direction du service médical (CNAMTS).

⁸ Médecin-conseil national, Direction du service médical (CNAMTS).

⁹ Liste des participants en fin d'article.

Adresse pour correspondance :

Danièle Claroux-Bellocq, Échelon local du service médical (CNAMTS), 68-72 Allées Marines, BP 121, F-64101 Bayonne cedex

E-mail : danièle.claroux@elsm-bayonne.cnams.fr

Francis Chinaud, Direction du service médical (CNAMTS), 66 avenue du Maine, F-75694 Paris cedex 14

E-mail : francis.chinaud@cnams.fr

INTRODUCTION

Les conséquences liées à la consommation d'opiacés sont importantes tant au plan médical (dépendance et troubles psychiques, transmission du virus du sida et de l'hépatite C lors de l'échange de seringues, surdose...) que social (délinquance, désinsertion du milieu familial, amical, professionnel ou scolaire...). Le développement important des traitements médicamenteux de substitution est un des phénomènes marquants de la prise en charge médicale des usagers d'opiacés au cours de ces dernières années [1, 2]. La France — où ces médicaments (méthadone, buprénorphine-haut-dosage) ont été commercialisés en médecine de ville début 1996 [3] — est le seul pays européen où la buprénorphine-haut-dosage (BHD) est mise à disposition des malades dans des conditions de prescription et de délivrance peu contraignantes : ainsi, tout médecin, sans restriction de cadre d'exercice, est habilité à en prescrire. À l'inverse, pour la méthadone, la réglementation exige que, pour la première phase du traitement, la prescription initiale, la délivrance et la surveillance soient réalisées en centre spécialisé de soins aux toxicomanes¹ [4, 5]. Cette situation explique la très large prédominance de l'utilisation de la BHD dans la prise en charge des toxicomanes dépendants aux opiacés.

Si le nombre de consommateurs est estimé avec précision [6], certaines caractéristiques d'utilisation des produits (posologie, disparités régionales et co-prescriptions) ne sont pas connues pour l'ensemble du territoire.

Le régime général d'assurance maladie dispose de bases de données de remboursement qui permettent de réaliser des études épidémiologiques ou des analyses de pratiques reposant sur le traitement statistique de requêtes informatiques.

Cette étude avait pour objectifs de mesurer la prévalence des patients en traitement de substitution en France métropolitaine, d'analyser les caractéristiques de la population traitée, de mesurer les disparités géographiques et de connaître la prise en charge médicale des patients en particulier en ce qui concerne les posologies, le suivi médical et les associations médicamenteuses.

MÉTHODE

1. Population étudiée

Il s'agissait d'une étude transversale, d'une durée de trois mois, réalisée sur l'ensemble de la population du régime général *stricto sensu*, soit au 31 décembre 1999, 41,5 millions de bénéficiaires en France métropolitaine [7]. Il exclut les sections lo-

cales mutualistes (étudiants et certaines catégories de fonctionnaires). La population des individus statistiques était définie comme l'ensemble des bénéficiaires du régime général des travailleurs salariés *stricto sensu*, auxquels ont été remboursées entre le 1^{er} octobre et le 31 décembre 2000 de la BHD ou de la méthadone, ou les deux.

2. Sources de données

L'information a été obtenue à partir des bases de données du régime général d'assurance maladie dans lesquelles sont enregistrés les soins remboursés à chacun des bénéficiaires : actes, examens, médicaments. Les médicaments enregistrés dans les bases sont ceux délivrés en ambulatoire, qu'ils aient été prescrits par un médecin libéral ou un prescripteur hospitalier (à la sortie d'une hospitalisation ou en consultation externe). Les médicaments délivrés au cours d'une hospitalisation, pris en charge par le budget global dans les établissements de santé publics et par le forfait pharmacie dans les établissements privés, ne sont pas inclus dans cette étude. Les bases de données de remboursement de l'Assurance maladie ont fait l'objet d'une déclaration à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) pour les études portant sur les consommations de soins.

Les bases de données des 128 caisses primaires d'Assurance maladie de France métropolitaine ont été interrogées par une même requête informatique, en août 2001. Cette requête a permis dans un premier temps de sélectionner tous les patients ayant eu des médicaments remboursés pour traitement de substitution d'octobre à décembre 2000 et, dans un second temps, d'étudier pour ces patients, tous les soins, examens et médicaments prescrits et remboursés sur la même période.

3. Médicaments de substitution aux opiacés

Au dernier trimestre 2000, les médicaments de substitution commercialisés en France étaient la buprénorphine-haut-dosage (sous le nom de Subutex[®]) et le chlorhydrate de méthadone (sous le nom de Méthadone[®]). La BHD est délivrée en ville contrairement à la méthadone qui est délivrée pour une partie dans les centres spécialisés de soins aux toxicomanes (ces consommations en centres ne sont pas enregistrées dans les bases de données de l'Assurance maladie car prises en charge sous forme d'un forfait pharmacie). Selon la réglementation en vigueur, la BHD peut être prescrite par les médecins de toutes spécialités, pour une période maximale de 28 jours, et délivrée pour sept jours par le pharmacien. Pour la phase initiale du traitement, il est recommandé au médecin de prescrire pour une durée plus courte [4]. La posolo-

¹ Cf. art. L. 312-1 C. act. soc. et décret n° 2003-160 du 26 février 2003 fixant les conditions minimales d'organisation et de fonctionnement des centres spécialisés de soins aux toxicomanes.

gie d'entretien recommandée est de 8 à 16 mg de BHD en une prise quotidienne [3].

Dans notre étude, la posologie journalière de BHD (exprimée en milligrammes) a été calculée à partir du total de la quantité de BHD délivrée rapporté au nombre de jours de l'étude (92 jours). La dose initiale recommandée par la commission de la transparence est de 0,8 à 4 mg par jour [3]. La dose moyenne retrouvée par l'ensemble des études françaises est de 8 mg par jour. La posologie maximale indiquée par cette même commission est de 16 mg par jour [3]. Une dose supérieure ou égale à 32 mg par jour correspond à plus de deux fois la dose maximale autorisée.

Les classes de posologie journalière de BHD (4 mg, 8 mg, 16 mg, 32 mg) ont été déterminées en prenant en compte les recommandations de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), les avis de la commission de la transparence [3] et le rapport rédigé en 1998 sous l'égide de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) [8].

Les associations des traitements de substitution avec le flunitrazépam (Rohypnol®) et le clorazépate dipotassique 50mg (Tranxène® 50) ont été étudiées en raison des polytoxicomanies aux benzodiazépines à fort dosage et de la pharmacodépendance à ces deux molécules. Ces produits sont recherchés par les toxicomanes en raison de leur effet de désinhibition [8-10].

4. Variables étudiées

Pour chaque patient inclus dans l'étude, nous avons recueilli les données suivantes : âge et sexe ; département et région administrative du siège de sa caisse primaire d'assurance maladie d'affiliation ; son statut (bénéficiaire ou non) au regard de la couverture médicale universelle² (CMU) et du dispositif d'exonération du ticket modérateur pour affection de longue durée (ALD₃₀)³ ; les doses de BHD et de méthadone ; les co-prescriptions de clorazépate dipotassique dosé à 50 mg et de flunitrazépam ; le nombre de médecins prescripteurs (et parmi eux, les généralistes) ; le nombre de pharmacies ayant délivré les médicaments ; le nombre d'actes — consultations et visites — dispensés par des médecins généralistes et le nombre d'actes dispensés par des psychiatres libéraux (le nombre d'actes correspondait à tous les actes remboursés aux patients, qu'ils fussent liés ou non à la prescription du traitement de substitution).

5. Analyse et traitement des données

Après validation des données qui a conduit à retirer 80 patients de l'étude, la population finale portait

sur 68 755 patients ayant été remboursés d'un traitement de substitution.

L'exploitation des données anonymes a été réalisée avec le logiciel SPSS® V9.01.

Une analyse descriptive a été réalisée en incluant test du chi-carré et corrélation. Les taux de prévalence ont d'abord été calculés dans la seule population protégée du régime général *stricto sensu*. Pour le calcul des taux régionaux et départementaux, nous avons effectué une standardisation directe sur l'âge et le sexe en prenant comme population de référence la population française du recensement INSEE de 1999. Les résultats ont été présentés sans intervalle de confiance car la population incluse n'était pas un échantillon au sens strict, mais s'apparentait à une population exhaustive.

RÉSULTATS

1. Prévalence des patients en traitement de substitution

Dans l'ensemble de la population du régime général *stricto sensu* de la France métropolitaine au dernier trimestre 2000, le nombre de patients en traitement de substitution était de 68 755, soit un taux de prévalence de 165,6 pour 100 000 bénéficiaires de l'Assurance maladie. Ce taux de prévalence était de 152,7 pour 100 000 pour les patients traités par BHD, de 12,2 pour 100 000 pour ceux traités par méthadone et de 0,7 pour 100 000 patients traités à la fois ou successivement durant le trimestre par BHD et méthadone.

2. Caractéristiques des patients en traitement de substitution

L'âge moyen des patients était de 32,0 ans (écart-type : 6,5). Cette population était majoritairement masculine (76,9 %), correspondant à un sex-ratio hommes/femmes de 3,33.

Plus de la moitié des personnes (50,9 %) bénéficiaient de la CMU et plus d'un quart (29,1 %) d'une exonération du ticket modérateur au titre d'une ALD₃₀.

Parmi la population étudiée, 63 393 personnes consommaient de la BHD, 5 072 de la méthadone et 290 à la fois ou successivement durant le trimestre de la BHD et de la méthadone. Les sujets traités par BHD étaient plus souvent des hommes (77,4 % ; méthadone : 70,6 % ; $p < 0,0001$), plus jeunes (31,8 ans ; méthadone : 34,6 ans ; $p < 0,0001$) et moins souvent bénéficiaires d'une ALD₃₀ (27,5 % ; méthadone : 47,3 % ; $p < 0,0001$) (Tableau I).

² Loi n° 99-641 du 27 juillet 1999 portant création d'une couverture maladie universelle (JO 28 juillet).

³ La participation financière à la charge des assurés sociaux (ticket modérateur) est supprimée lorsque les soins prodigués sont en rapport avec une des trente affections de longue durée inscrites sur une liste fixée par voie réglementaire (art. L. 322-3-3 et D. 322-1 du Code de la sécurité sociale).

Tableau I
Caractéristiques des patients sous traitement de substitution par buprénorphine-haut-dosage (BHD)
et méthadone au 4^e trimestre 2000 (données du régime général de l'assurance maladie)

	BHD (n = 63 393)	méthadone (n = 5 072)	BHD et méthadone (n = 290)
Age moyen (<i>écart-type</i>)	31,8 (6,4)	34,6 (6,4)	33,0 (6,2)
Répartition par classes d'âge (%)			
Moins de 30 ans	38,6	21,6	29,7
30 à 39 ans	50,4	57,4	57,2
40 ans et plus	11,0	21,0	13,1
Sexe (% d'hommes)	77,4	70,6	73,8
Bénéficiaires d'une ALD ₃₀ ^a (%)	27,5	47,3	48,9
Bénéficiaires de la CMU ^b (%)	50,9	50,2	63,9

^a Affection de longue durée.

^b Couverture maladie universelle.

Tableau II
Prévalences régionales standardisées des patients traités par buprénorphine-haut-dosage (BHD)
et méthadone au 4^e trimestre 2000 (données du régime général de l'Assurance maladie)

Régions	Prévalence pour 100 000			Total
	BHD	méthadone	BHD et méthadone	
Alsace	265,3	22,0	1,2	288,5
Aquitaine	152,3	10,4	0,8	163,6
Auvergne	76,0	7,0	0,3	83,2
Basse-Normandie	82,6	4,1	0,2	87,0
Bourgogne	115,8	7,0	0,6	123,4
Bretagne	81,0	4,9	0,2	86,2
Centre	145,4	3,4	0,3	149,0
Champagne-Ardenne	204,4	5,5	0,0	209,9
Corse	125,5	7,6	0,7	133,8
Franche-Comté	95,4	6,2	0,0	101,7
Haute-Normandie	182,6	4,7	0,4	187,7
Ile-de-France	120,5	19,4	1,0	140,9
Languedoc-Roussillon	299,8	17,0	1,6	318,4
Limousin	97,6	4,4	0,0	102,0
Lorraine	291,0	13,1	0,8	304,9
Midi-Pyrénées	140,8	9,7	0,5	151,0
Nord - Pas-de-Calais	209,6	14,8	0,8	225,2
Pays de la Loire	52,9	2,7	0,0	55,7
Picardie	168,3	5,9	0,2	174,4
Poitou-Charentes	173,4	3,9	0,0	177,3
Provence-Alpes-Côte d'Azur	188,7	25,3	1,4	215,4
Rhône-Alpes	117,5	6,2	0,7	124,3
France métropolitaine	152,7	12,2	0,7	165,6

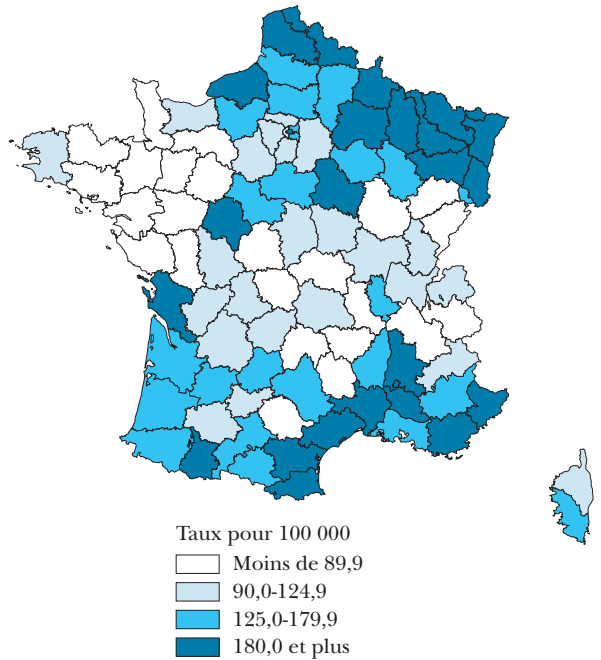


Figure 1. Prévalence départementale standardisée des patients sous traitement de substitution par buprénorphine-haut-dosage au 4^e trimestre 2000 (données du régime général de l'assurance maladie)

3. Prévalences régionales

Les extrêmes des taux de prévalence standardisés régionaux des patients ayant bénéficié d'un traitement de substitution aux opiacés (BHD ou méthadone) étaient de 318,4 pour 100 000 en Languedoc-Roussillon et 55,7 pour 100 000 dans les Pays de la Loire. La prévalence était supérieure à 200 pour 100 000 dans six régions : Languedoc-Roussillon (318,4), Lorraine (304,9), Alsace (288,5), Nord-pas-de-Calais (225,2), Provence-Alpes-Côte d'Azur (215,4) et Champagne-Ardenne (209,9) (Tableau II).

Le calcul des prévalences départementales standardisées pour la seule BHD — qui représentait plus de 92 % des traitements de substitution en ambulatoire — identifiait des zones de prévalence plus importantes dans le Nord-Est de la France et sur le pourtour méditerranéen (Figure 1).

4. Patients traités par BHD

4.1 Prise en charge médicale des patients traités par BHD

Les patients traités par BHD représentaient 92,2 % ($n = 63\ 393$) des sujets en traitement de substitution. L'âge moyen était de 31,8 ans, le sex-ratio H/F de 3,42. Leur consommation journalière moyenne était de 7,9 mg (écart-type : 10,8).

Pour près de la moitié d'entre eux (49,6 %), la dose journalière moyenne de BHD était comprise entre 4 et 16 mg. Près de 40 % des patients avaient une dose inférieure à 4 mg et 10,5 % avaient une dose supérieure à 16 mg (Figure 2).

Les posologies moyennes journalières étaient les plus élevées en Ile-de-France (10,0 mg/jour), en Provence-Alpes-Côte d'Azur (9,3 mg/jour), en Corse (9,2 mg/jour) et en Alsace (8,8 mg/jour) (Tableau III).

4.2. Suivi médical des patients traités par BHD

Les patients ont en moyenne consulté 1,5 prescripteurs (écart-type : 1,0) différents au cours du dernier trimestre 2000, presque toujours des médecins généralistes (96,5 %). Chaque patient a bénéficié en moyenne d'un remboursement de 5,2 actes (écart-type : 5,8) de médecins généralistes pendant le trimestre. La moyenne d'actes de médecins généralistes était plus élevée pour les patients bénéficiaires d'une exonération du ticket modérateur (5,6) que pour les non bénéficiaires (5,1 ; $p < 0,0001$).

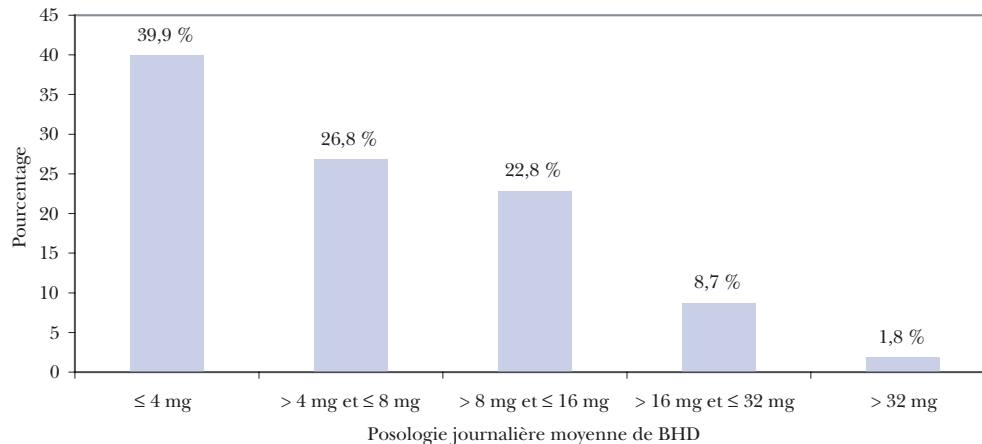


Figure 2. Répartition des patients selon la posologie moyenne journalière de buprémorphine haut dosage au 4^e trimestre 2000 (données du régime général de l'Assurance maladie).

Tableau III
Posologies journalières moyennes de buprénorphine-haut-dosage (BHD) au 4^e trimestre 2000 (données du régime général de l'assurance maladie)

Régions	Posologies journalières moyennes en mg/jour
Alsace	8,8
Aquitaine	8,2
Auvergne	7,7
Basse-Normandie	6,8
Bourgogne	8,1
Bretagne	6,3
Centre	8,1
Champagne-Ardenne	6,7
Corse	9,2
Franche-Comté	7,5
Haute-Normandie	7,1
Ile-de-France	10,0
Languedoc-Roussillon	7,8
Limousin	8,3
Lorraine	6,0
Midi-Pyrénées	8,5
Nord - Pas-de-Calais	6,3
Pays de la Loire	6,1
Picardie	5,9
Poitou-Charentes	7,5
Provence-Alpes-Côte d'Azur	9,3
Rhône-Alpes	7,2
France métropolitaine	7,9

Sur la période d'étude, 3,5 % des patients avaient bénéficié du remboursement d'au moins un acte de psychiatre libéral.

La répartition des patients selon le nombre de prescripteurs consultés et de pharmacies fréquentées montrait que 44 316 patients (70,0 %) avaient un seul prescripteur durant le trimestre de recueil. Par contre, 5 971 patients (9,4 %) avaient trois prescripteurs et plus. Les variables relatives au nombre de prescripteurs et de pharmacies étaient corrélées positivement ($r = 0,60$) : plus le nombre de prescripteurs différents augmentait plus le nombre de pharmacies fréquentées tendait aussi à augmenter.

La posologie journalière moyenne de BHD et la proportion de patients consommant plus de 16 mg par jour, augmentaient nettement à partir de la fréquentation d'au moins deux prescripteurs et deux pharmacies sur la période. Parmi les 5 971 patients ayant trois prescripteurs et plus, 43,1 % avaient une posologie moyenne journalière supérieure à 16 mg (Tableau IV).

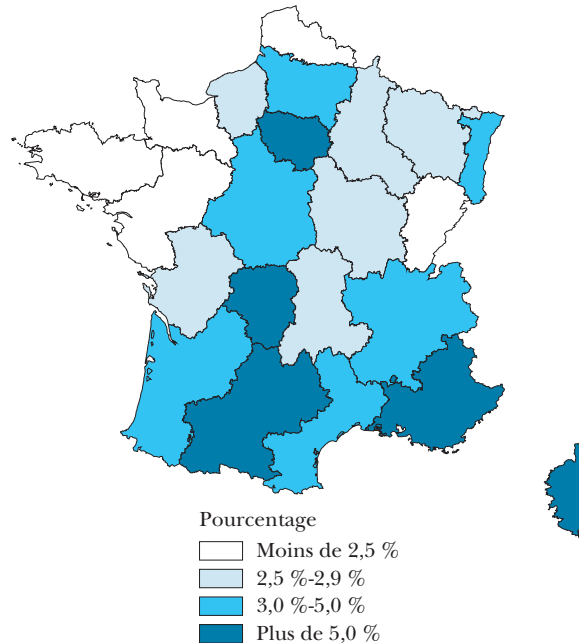


Figure 3. Pourcentage, selon les régions, des patients sous traitement de substitution par buprénorphine-haut-dosage ayant simultanément une posologie journalière moyenne supérieure à 16 mg et trois prescripteurs ou plus (données du régime général de l'Assurance maladie)

Le pourcentage de patients consommant plus de 16 mg par jour et ayant au moins trois prescripteurs différents sur les trois mois de recueil dépassait 5 % dans cinq régions : Corse (6,6 %), Ile-de-France (6,1 %), Midi-Pyrénées (5,7 %), Provence-Alpes-Côte d'Azur (5,5 %) et Limousin (5,3 %) (moyenne nationale de 4,1 %). Inversement, le taux de ces patients était inférieur à 2,5 % en Franche-Comté (1,3 %), Bretagne (2,0 %), Basse-Normandie (2,1 %), Pays de la Loire (2,2 %) et Nord - Pas-de-Calais (2,4 %) (Figure 3).

4.3. Associations médicamenteuses des patients traités par BHD

Parmi les 63 393 patients traités par BHD, 1 986 (3,1 %) associaient à la fois du flunitrazépam et du clorzépatate dipotassique 50mg, 4 545 (7,2 %) consommaient du flunitrazépam seul et 2 361 (3,7 %) du clorzépatate dipotassique seul.

Il n'y avait pas de différence significative pour l'âge et le sexe entre les patients consommant ou non ces médicaments en association avec la BHD.

En cas d'association avec le flunitrazépam, la posologie journalière moyenne de BHD, comme le nombre moyen d'actes (consultations et visites de médecins généralistes), doublait (respectivement de 6,8 mg à 16,3 mg, et de 4,4 à 9,8) (Tableau V).

Tableau IV
Relation entre le nombre de prescripteurs consultés et de pharmacies fréquentées et la posologie de buprénorphine-haut-dosage (BHD) au 4^e trimestre 2000 ($n = 63\ 393$) (données du régime général de l'assurance maladie)

Nombre de prescripteurs consultés et de pharmacies fréquentées	Posologie journalière moyenne en mg (σ^a)	% de patients dont posologie moyenne >16 mg
1 prescripteur et 1 pharmacie ($n = 39\ 466$)	5,6 ($\pm 5,2$)	4,3
1 prescripteur et 2 pharmacies ($n = 4\ 115$)	7,5 ($\pm 6,1$)	8,8
1 prescripteur et plus de 2 pharmacies ($n = 735$)	9,5 ($\pm 7,8$)	13,7
2 prescripteurs et 1 pharmacie ($n = 6\ 347$)	6,9 ($\pm 5,6$)	6,7
2 prescripteurs et 2 pharmacies ($n = 5\ 017$)	10,3 ($\pm 8,0$)	19,1
2 prescripteurs et plus de 2 pharmacies ($n = 1\ 742$)	13,3 ($\pm 9,6$)	30,7
3 prescripteurs et plus ($n = 5\ 971$)	20,3 ($\pm 26,6$)	43,1

^a Écart-type.

Tableau V
Caractéristiques des prescriptions selon les associations (flunitrazépan et clorazépate dipotassique 50 mg) avec la buprénorphine-haut-dosage (BHD) au 4^e trimestre 2000 (données du régime général de l'assurance maladie)

	Posologie moyenne BHD en mg (σ^a)	Nombre moyen d'actes de médecins généralistes (σ^a)	% de plus de 2 prescripteurs
BHD seule ($n = 54\ 501$)	6,8 (6,8)	4,4 (4,2)	7,2
BHD – clorazépate dipotassique 50 mg ($n = 2\ 361$)	9,5 (9,5)	7,5 (7,4)	14,2
BHD – flunitrazépan ($n = 4\ 545$)	16,3 (27,9)	9,8 (10,1)	24,6
BHD – clorazépate dipotassique 50 mg – flunitrazépan ($n = 1\ 986$)	15,4 (18,2)	13,6 (12,0)	31,0

^a Écart-type.

DISCUSSION

1. Les limites de l'étude

Cette étude sur les traitements de substitution portait sur les données exhaustives des bases de remboursement de l'Assurance maladie. Ces données ne concernaient que les patients du régime général seul, sections locales mutualistes exclues. Cette population représentait 41,5 millions de personnes soit 70,7 % de la population française [7].

L'exploitation a été faite à partir des seules données issues du système informationnel sans interroger les patients, limitant ainsi les biais d'information liés à des données déclaratives. Ce faisant, nous n'avons de renseignements ni sur la consommation réelle des patients ni sur certains mésusages des produits de substitution : il s'agit en particulier de la prise concomitante d'opiacés, de la revente [9] et surtout de l'injection intraveineuse de BHD. Le taux

des patients pratiquant ce type d'injection varie de 12 à 55 % selon les auteurs [8, 9, 11-13].

La majorité des patients était prise en charge intégralement et sans avance de frais par la procédure du tiers payant pour leur remboursement de médicaments (bénéficiaires de la CMU, prise en charge à 100 % pour raisons médicales...). Cette procédure implique, d'une part, la connaissance par l'Assurance maladie des spécialités pharmaceutiques sous forme de codes dans la base de données de remboursement, et d'autre part, une transmission rapide (quelques jours) de l'information. Ces éléments suggèrent que la population sélectionnée des patients sous BHD était quasi exhaustive.

Les données de consommation de méthadone ne portent que sur les médicaments délivrés en ville et sont donc sous-estimées ; la distribution initiale de ce médicament réalisée en centres spécialisés de

soins aux toxicomanes n'est pas prise en compte dans nos bases de données.

Les doses journalières de BHD ont été calculées pour chaque patient par rapport à une durée de traitement égale à la période de recueil. Certains patients pouvaient n'avoir eu qu'un seul remboursement de BHD sur la période ; la posologie journalière moyenne pourrait être alors sous-estimée. D'ailleurs, une étude réalisée en collaboration avec l'Office français des drogues et toxicomanies (OFDT) sur cinq sites [14], prenant en compte la durée réelle du traitement de chaque patient, a rapporté des posologies moyennes de 8,9 mg contre 7,9 mg dans notre étude.

2. La population traitée

2.1 Des données nationales consolidées

Un des objectifs de l'étude était de pouvoir fournir des données exhaustives couvrant l'ensemble du territoire français métropolitain. Les seules données épidémiologiques disponibles étaient estimées à partir des ventes de BHD en officine. Ces données sont fournies par le système d'information sur l'accessibilité au matériel officinal d'injection et à la substitution (SIAMOIS) développé par l'Institut de veille sanitaire. Le nombre de patients sous traitement de substitution par BHD était ainsi estimé en 2000, à 74 300, sur la base d'une hypothèse de dose moyenne de BHD de 8 mg par jour par patient [6]. Dans notre étude, le nombre de patients ayant consommé de la BHD était, pour le seul régime général de l'Assurance maladie, de 63 393 avec une dose moyenne journalière de 7,9 mg (l'écart-type de 10,8 montrait une grande dispersion des posologies). Nos résultats sont proches des estimations faites à partir du système SIAMOIS si l'on tient compte du fait que le régime général *stricto sensu* couvre 70,7 % de la population française et que tous les bénéficiaires de la CMU sont affiliés au régime général.

Les caractéristiques d'âge et de sexe (âge moyen de 32 ans et sex-ratio H/F de 3,42) étaient proches de celles décrites par différentes études quels que soient les modes d'inclusion des patients sous BHD : âge moyen de 30 ans dans l'enquête SUBTARES sur des réseaux de soins [9,11], âge moyen de 30 ans et sex-ratio de 2,60 dans l'étude SPESUB sur des patients de médecins généralistes [9,15].

2.2 Des disparités régionales confirmées

Les cinq régions ayant les taux de prévalence de BHD les plus élevés étaient le Languedoc-Roussillon, la Lorraine, l'Alsace, le Nord - Pas-de-Calais, et la Champagne-Ardenne. Les quatre premières régions arrivaient également en 2000 en tête du classement des ventes de BHD par habitant de 20 à 39 ans, selon l'OFDT [6]. La prévalence standardi-

sée en région Champagne-Ardenne était supérieure à celle de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur pourtant citée dans les cinq premières au classement des ventes de BHD. Cette différence pourrait s'expliquer par une posologie moyenne journalière inférieure en région Champagne-Ardenne (6,7 mg/jour) comparée à celle de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (9,3 mg/jour).

2.3 Une précarité sociale avérée

Plus de la moitié des patients inclus dans l'étude bénéficiaient de la CMU. La CMU complémentaire couvrait, en septembre 2001, 7,8 % de la population résidente en métropole soit 4,7 millions de personnes [16, 17]. Ces résultats confirment l'importance de la désinsertion socio-professionnelle de la population en traitement de substitution [18]. Selon l'enquête sur la prise en charge des toxicomanes dans les structures sanitaires et sociales en novembre 1999 [19], seulement 20 % des patients sous traitement de substitution avaient un emploi stable. Une étude menée en 1998 portant sur 956 patients sous BHD a montré que les critères de réussite étaient liés à un niveau d'étude élevé et à des revenus réguliers [20]. La conférence de consensus des 23 et 24 avril 1998 sur les modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendants aux opiacés insistait sur l'importance de l'intégration sociale comme élément majeur de pronostic [21].

3. Les traitements

3.1 Posologies et prescripteurs

Près de 40 % des patients de notre étude avaient une posologie journalière inférieures à 4mg, alors que les doses optimales habituellement décrites en traitement d'entretien sont de 8 à 16 mg par jour [3, 4]. Ces posologies journalières faibles, constatées dans l'étude, peuvent être liées soit au comportement du prescripteur (patients équilibrés avec des doses efficaces faibles, sevrage ou début de traitement...) [8, 9, 22, 23] soit au comportement du patient (consommation occasionnelle, hospitalisations, incarcérations...). Ces résultats suggèrent un sous-dosage du traitement d'un nombre important de patients [8, 9] avec ses conséquences possibles (échec du traitement de substitution, prise concomitante d'opiacés...). On remarquera toutefois que certains auteurs préconisent des traitements « sous-dosés » [8, 9] dont les conséquences peuvent être néfastes à la prise en charge du patient sous substitution.

Différentes enquêtes réalisées directement auprès des patients par le service médical du régime général de l'Assurance maladie [24-28] ont rapporté que 10 à 30 % d'entre eux absorbaient une dose de buprénorphine supérieure à 16 mg par jour. Dans

notre étude, nous avons calculé que 10,5 % des patients recevaient une dose de BHD supérieure à 16 mg par jour sur une période de trois mois. Par ailleurs, 9,4 % des patients recevaient des prescriptions d'au moins trois prescripteurs, ces patients se caractérisant par une nette augmentation de la posologie journalière moyenne (20,3 mg). Ceci ne signifie pas pour autant que tous les patients obtenant des traitements à posologies supérieures à 16 mg/j et consultant au moins trois prescripteurs sur la période en font un usage abusif ou détourné (nomadisme, revente) [9] mais cet indicateur peut être le reflet d'une déviance sociale.

3.2 Associations médicamenteuses potentiellement dangereuses

Les associations déconseillées avec la buprénorphine concernent avant tout les benzodiazépines [10]. Nous avons plus particulièrement recherché l'association avec le flunitrazépam ou le clorazépate dipotassique. Plus de 10 % des patients étaient concernés par une association buprénorphine-haut-dosage et flunitrazépam. Ces patients avaient une posologie moyenne journalière de BHD (16,3 mg) plus élevée que les patients prenant de la BHD seule (6,8 mg ; $p < 0,0001$). Ces résultats, similaires à ceux d'une étude en Aquitaine en 1999 [26] et d'une étude en Alsace en 2000 [28], reflètent plutôt un comportement déviant du patient ou témoignent parfois d'un défaut de vigilance de la part du médecin prescripteur et du pharmacien qui délivre simultanément ces produits.

Cette étude, aisément reproductible, pourrait permettre de suivre certains aspects de l'évolution des traitements de substitution aux opiacés en France métropolitaine. Elle appréhende des éléments essentiels à la santé publique et à la politique sanitaire de prise en charge de la toxicomanie, notamment la prévalence des patients sous traitement de substitution. Elle permet également d'approcher et de suivre, d'une part le suivi des patients traités par BHD (environ 40 % des patients ont une posologie journalière très inférieure aux doses optimales recommandées), d'autre part certains aspects du mésusage (nomadisme, associations déconseillées). Le constat qu'une majorité de patients est suivie en médecine de ville suggère une bonne accessibilité aux soins et à ce type de produits. La contre-partie est la difficulté de la prise en charge globale du patient (précarité, accompagnement psychologique...) par le seul médecin généraliste. Cette prise en charge est à l'image de la toxicomanie elle-même : multifactorielle et complexe [29].

Groupe Médipath (CNAMTS)

Robert Bourrel, médecin-conseil chef de service, Direction régionale du service médical de Midi-Pyrénées ; Michel

Damagnez, pharmacien-conseil, Échelon local du service médical de l'Aude ; Marie-Noëlle Damon, médecin-conseil chef de service, Échelon local du service médical d'Elbeuf ; Jérôme Lecadet, médecin-conseil chef de service, Direction régionale du service médical d'Auvergne ; Martial Lombart, pharmacien-conseil, Échelon local du service médical de Sélestat ; Sophie Pépin, pharmacien-conseil chef de service, Direction du service médical ; Michelle Ricatte, pharmacien-conseil chef de service, Direction du service médical ; Philippe Ricordeau, médecin-conseil chef de service, Direction du service médical ; Yves Singlan, pharmacien-conseil, Échelon local du service médical de Quimper.

RÉFÉRENCES

1. O'Connor PG, Fiellin DA. Pharmacologic treatment of heroin-dependent patients. *Ann Intern Med* 2000;133:40-54.
2. Raisch DW, Fye CL, Boardman KD, Sather MR. Opioid dependence treatment, including buprenorphine/naloxone. *Ann Pharmacother* 2002;36:312-21.
3. Commission de la transparence. Avis de la commission du 7 novembre 2001. Examen des spécialités inscrites pour une durée de trois ans par arrêté du 1^{er} février 1999 (JO 3 fév. 1999) (www.agmed.sante.gouv.fr)
4. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville Direction générale de la Santé Circulaire DGS/SP3/95 n° 29 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants des opiacés.
5. Conseil national de l'ordre des médecins. Prise en charge médicale des toxicomanes. Dispositions actuelles – Réflexions d'avenir. Rapport adopté lors de la session de juillet 1998 (www.conseil-national-medecin.fr)
6. Observatoire français des drogues et toxicomanies. Héroïne et autres opiacés In : Drogues et dépendances - Indicateurs et tendances 2002. Paris : OFDT ; 2002. p. 155-78. (www.ofdt.fr)
7. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. La population protégée par les régimes de sécurité sociale. Répartition par département et par circonscription de caisse primaire au 31 décembre 1999. Paris : CNAMTS 2001 ; Dossier Etudes et statistiques n° 48, pp. 28-30.
8. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Evaluer la mise à disposition du Subutex® pour la prise en charge des usagers de drogues Rapport réalisé sous l'égide de l'INSERM par un groupe de travail dans le cadre d'une convention avec le secrétariat d'état à la santé Direction générale de la Santé et le laboratoire Shering Plough. Paris : Inserm 1998 ; 56 pages. (www.inserm.fr)
9. Morel A. Traitements de substitution à la buprénorphine : l'expérience française. *Revue Toxibase* 2000;3:1-37. (www.drogues.gouv.fr Rubrique : Toxibase)
10. Salvaggio J, Jacob C, Schmitt C, Orizet C, Ruel M, Lambert H. Consommation abusive de flunitrazépam par les toxicomanes aux opiacés. *Ann Med Interne (Paris)* 2000;151(suppl A):6-9.
11. De Ducla M, Gagnon A, Mucchielli A, Robinet S, Vellay A. Suivi de patients pharmacodépendants aux opiacés traités par buprénorphine haut dosage à partir de réseaux de soins. *Ann Med Interne (Paris)* 2000;151(suppl A):27-32.
12. Varescon I, Vidal-Trécan G, Nabet N, Boissonnas A. Substitution et mésusage : l'injection intraveineuse de buprénorphine-haut-dosage. *Encephale* 2002 ; 28 : 397-402. (le rapport complet, intitulé « Usagers de drogues injectables et buprénorphine haut dosage. Analyse des déviations de son utilisation », peut-être téléchargé sur le site de l'OFDT : www.ofdt.fr)

13. Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vhahov D, Moatti JP. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction* 2001;96:267-72.
14. Observatoire français des drogues et toxicomanies - Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Substitution aux opiacés dans cinq sites de France en 1999 et 2000 : usagers et stratégies de traitement. Paris : OFDT-CNAMTS ; 2002, 84 p.
15. Duburcq A, Charpak Y, Blin P, Madec L. Suivi à deux ans d'une cohorte de patients sous buprénorphine-haut-dosage. Résultats de l'étude SPESUB (suivi pharmaco-épidémiologique du Subutex® en médecine de ville). *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000;48:363-73.
16. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Les bénéficiaires de la couverture maladie universelle au 30 septembre 2001. Paris : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), Etudes et Résultats 2002;158:1-4.
17. Perret JPh, de Roquefeuil L. Un an de couverture maladie universelle. Paris : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). *Point Stat* 2001 ; n° 32 ; 6 p. (www.ameli.fr)
18. Thirion X, Barrau K, Micallef J, Haramburu F, Lowenstein W, Sanmarco JL. Traitement de substitution de la dépendance aux opiacés dans les centres de soins : le programme OPPIDUM des centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances (CEIP). *Ann Med Interne (Paris)*, 2000;151(suppl A):10-7.
19. Tellier S. La prise en charge des toxicomanes dans les structures sanitaires et sociales - novembre 1999. Paris : Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. *Série statistiques* 2001 ; n°19.
20. Gasquet I, Lancon C, Parquet P. Facteurs prédictifs de réponse au traitement substitutif par buprénorphine haut dosage - Etude naturaliste en médecine générale. *Encephale* 1999;25:645-51.
21. Fédération française de psychiatrie. Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendants des opiacés. Conférence de consensus des 23 et 24 avril 1998. Paris, Sénat. (texte long disponible sur www.psydoc-France.com ou www.anaes.fr)
22. Lert F. Etats des lieux : Subutex®. Le dosage en question. SWAPS (santé réduction des risques usages de drogues) Déc. 1998-Janv. 1999 ; n° 10 (<http://publications.lecrips.net/swaps/>).
23. Laqueille X, Poirier MF, Jalfré V, Bourdel MC, Willard D, Olié JP. Facteurs prédictifs de la réponse à la buprénorphine en traitement substitutif des héroïnomanies : résultats d'une étude multicentrique sur 73 patients. *Presse Med* 2001;30:1581-5.
24. Cholley D, Weill G, Losson J. Traitement de substitution par buprénorphine-haut-dosage (Subutex®). Suivi de la prescription à Colmar (Haut-Rhin). *Rev Med Ass Maladie* 1997;3:63-70.
25. Seyer D, Dif C, Balthazard G, Sciortino V. Traitement de substitution par buprénorphine-haut-dosage : les recommandations sont-elles suivies ? *Thérapie* 1998;53:349-54.
26. Damon MN, Claroux-Bellocq D, Degré A. Traitement de substitution par la buprénorphine-haut-dosage en médecine de ville en Aquitaine. *Rev Med Ass Maladie* 2001;32:311-8.
27. Spoerry A, Mezzarobba F, Pougnet B, Thielly P. Pharmacodépendances en Béarn et Soule : une expérience de suivi au long cours. *Rev Med Ass Maladie* 1998;4:64-71.
28. Cholley D, Gachot P, Gaimet JM et al. Traitement de substitution par buprénorphine-haut-dosage : quel rôle pour l'assurance maladie ? *Rev Med Ass Maladie* 2001;32:295-303.
29. Martin J. La société et les addictions : enjeux actuels autour de la prise en charge et de la prévention. *THS La revue des addictions* 2003;4:906-9.