

OFDT

Observatoire français des drogues et des toxicomanies
105, rue La Fayette
75 010 Paris
Tél : 33 (0)1 53 20 16 16
Fax : 33 (0)1 53 20 16 00
courrier électronique : ofdt@ofdt.fr

Les études publiées par l'OFDT sont consultables sur le site web :
<http://www.drogues.gouv.fr>

CNAMTS

66 avenue du Maine
75 694 Paris cedex 14

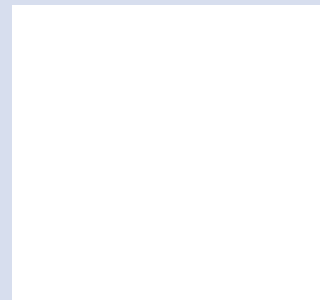
ISBN : 2-11-093491-3

Substitution aux opiacés dans cinq sites de France en 1999 et 2000 : usagers et stratégies de traitement

OFDT - Juin 2002

Substitution aux opiacés dans cinq sites de France en 1999 et 2000 : usagers et stratégies de traitement

**Substitution aux opiacés
dans cinq sites de France
en 1999 et 2000 :
usagers et stratégies
de traitement**



CONTRIBUTIONS AU PROJET	5
PRÉAMBULE	7
INTRODUCTION	11
SOURCES ET MÉTHODES	13
1. POPULATION ÉTUDIÉE	13
2. PRÉSENTATION DES SITES PARTICIPANTS	13
3. TAUX DE CODAGE DES MÉDICAMENTS	14
4. TRAITEMENT DES DONNÉES	15
5. ANALYSES STATISTIQUES	16
6. LES LIMITES DES DONNÉES	16
RÉSULTATS ET ÉLÉMENTS DE DISCUSSION	19
1. DESCRIPTION DES POPULATIONS SOUS TRAITEMENTS PAR MÉTHADONE ET BUPRÉNORPHINE HAUT DOSAGE	19
<i>Les effectifs et fréquences</i>	19
<i>Âge des populations sous traitement de substitution</i>	23
<i>Répartition selon le sexe de la population sous traitement de substitution</i>	27
<i>Éléments de géographie de la substitution</i>	28
<i>Effets combinés des variables sexe et âge</i>	30

2. LES PRATIQUES DE SUBSTITUTION	32
<i>Les prescripteurs et les patients</i>	32
<i>Les posologies</i>	39
<i>Les durées de traitement</i>	41
<i>Les associations médicamenteuses</i>	42
CONCLUSION	47
BIBLIOGRAPHIE	49
ANNEXES	
1. LISTES DES TABLEAUX ET FIGURES	53
2. LEXIQUE ET ABRÉVIATIONS	57
3. CARACTÉRISTIQUES DES PRODUITS	59
4. TABLEAUX FOURNIS PAR LA CNAMTS, POUR CHACUN DES CINQ SITES ET DES QUATRE SEMESTRES	65
5. RAPPELS MÉTHODOLOGIQUES	75
6. ANNEXES DE CALCULS	81

CONTRIBUTIONS AU PROJET

Directeur de publication

J.-M. COSTES, directeur de l'OFDT

Responsables du projet

Dr P.-Y. BELLO (OFDT, chargé d'étude)

Dr M.-N. DAMON (CNAMTS - médecin conseil - Département soins de ville)

Dr A. SARRADET (OFDT, chargé d'étude)

Suivi du projet

Dr J. GUILHOT (CNAMTS - médecin conseil - Département soins de ville)

Ch. PALLE (OFDT, chargé d'étude)

Dr M. RICATTE (CNAMTS - pharmacien conseil - Département produits
sanitaires)

Analyse statistique et rédaction du rapport

E. JANSSEN, (chargé d'étude RES auprès de l'OFDT)

Dr P.-Y. BELLO (OFDT, chargé d'étude)

Groupe de réalisation de la CNAMTS

Dr J. BEAUVILLAIN (médecin conseil - ERSM Lille)

Dr N. CARRIE (pharmacien conseil - ERSM Montpellier)

Dr D. CLAROUX-BELLOCQ (pharmacien conseil - ELSM Bayonne)

Dr M.-N. DAMON (CNAMTS - médecin conseil - Département soins de ville)

Dr M. GOUELLO (médecin conseil - ELSM Paris)

Dr J. GUILHOT (CNAMTS - médecin conseil - Département soins de ville)

Dr D. HAUMESSER (médecin conseil - ELSM Metz)

Dr M. RICATTE (CNAMTS - pharmacien conseil - Département produits
sanitaires)

Dr H. ROUSSEL (médecin conseil - ERSM Toulouse)

Maquette et suivi de fabrication

DIGI-FRANCE

Membres de la commission TREND du Collège scientifique de l'OFDT

Pr A. LAZARUS (président)

Pr S. DALLY

Dr A. EPELBOIN

Dr C. JACOB

Dr M. VALLEUR

O. WEILLER

PRÉAMBULE

L'expérimentation et l'usage d'héroïne au sein de la population française sont rares. Chez les 18-44 ans, en 1999, l'usage d'héroïne au cours de la vie concerne 0,4 % des femmes et 1,7 % des hommes. À tous les âges, cette consommation est à nette prédominance masculine. De manière globale, il est estimé que le nombre d'usagers problématiques d'opiacés ou de cocaïne en France, en 1999, se situerait entre 146 000 et 178 000 personnes¹.

Une étude² portant sur cinq zones urbaines de France métropolitaine a estimé que la prévalence, en 1999, de ces usagers parmi les personnes de 15 à 59 ans allait de 6,5 personnes pour mille (Toulouse) à 15,3 personnes pour mille (Nice).

L'usage d'héroïne peut entraîner des difficultés d'ordre médical et social. Les difficultés médicales sont souvent liées à la pratique de l'administration du produit par injection (abcès, endocardites, contamination virale (VIH, VHC, VHB), surdose) mais pas uniquement (dépendance). Les difficultés sociales sont la désinsertion du milieu familial et amical et la délinquance pouvant entraîner des incarcérations, du fait des besoins d'argent pour l'achat de produits.

Jusqu'au début des années 1990 et du fait de la loi du 31 décembre 1970 la plupart des consommateurs de produits opiacés étaient pris en charge de manière anonyme par des centres de soins spécialisés en toxicomanie (CSST). La modalité dominante de prise en charge était d'ordre psychothérapeutique et sociale.

Les traitements par produits de substitution sont destinés à la prise en charge des usagers d'opiacés. Leur utilisation médicale a débuté à la fin des années 1950 aux États-Unis d'Amérique. En France, les prises en charge à l'aide de produits de substitution ont été longtemps limitées (1973-1995) à deux centres expérimentaux de délivrance de méthadone (20 places à l'hôpital Sainte-Anne et 20 à l'hôpital Fernand-Widal).

Du fait du développement de l'épidémie de contaminations par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDVI) d'importants et nombreux débats ont eu lieu sur le développement d'une

1. *Drogues et dépendances. Indicateurs et tendances 2002*, OFDT, Paris, 368 pages.

2. E. Chevallier, 2001. *Estimations locales de la prévalence de l'usage d'opiacés et de cocaïne en France. Une étude multicentrique à Lens, Lille, Marseille, Nice et Toulouse*, OSMIP/OFDT, Paris, 112 pages.

politique de réduction des dommages comprenant, entre autres, l'accès libre aux matériels d'injection et le développement des prises en charge thérapeutique à l'aide de produits de substitution telles la méthadone et la buprénorphine haut dosage (BHD).

En 1995 (JO du 31/03/1995), la méthadone sort de son statut expérimental et peut être prescrite dans le cadre du traitement substitutif d'une pharmacodépendance majeure aux opiacés avec une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La prescription doit être initiée par un médecin exerçant dans un CSST. Une orientation vers un médecin de ville volontaire est ensuite possible, après stabilisation du patient et si le médecin du centre l'estime nécessaire. Dans un premier temps, la prescription ne peut excéder sept jours et la délivrance du produit est quotidienne, sous contrôle médical. Des analyses urinaires sont régulièrement effectuées pour contrôler l'indication et le bon déroulement du traitement. En 2000, la délivrance de méthadone en officine est facilitée par l'allongement de la durée de prescription maximale : 14 jours fractionnés en deux délivrances de 7 jours³. Cette modification du statut (d'expérimentale à pouvant être initiée par les médecins des CSST) de la méthadone va permettre de passer d'une cinquantaine de personnes prises en charge en 1995 à près de 10 000 en 2001 (figure I.1). Les données recueillies par la Direction générale de la santé⁴ indiquent fin 2000 que sur 192 CSST répartis sur 89 départements, 141 (73 %) prescrivaient et dispensaient de la méthadone.

La buprénorphine est un produit utilisé en France comme antalgique depuis 1984 (Temgésic®). Elle a été utilisée hors AMM à des fins de substitution des opiacés par un certain nombre de médecins. Depuis 1996, une présentation dite à haut dosage est disponible en France comme traitement de substitution sous le nom de Subutex®. Cette spécialité se présente sous forme de comprimés de 0,4 mg, 2 mg et 8 mg prévus pour un usage par voie sublinguale. Plusieurs circulaires ministérielles précisent son indication : « *La pharmacodépendance majeure aux opiacés* » dans le cadre d'une « *stratégie thérapeutique globale de longue durée pour certains toxicomanes* ». Les modalités de prescription et de délivrance diffèrent de la méthadone. Tout médecin, sans restriction de cadre d'exercice, est habilité à prescrire de la buprénorphine haut dosage. Il est toutefois recommandé de prendre l'avis de confrères expérimentés et/ou spécialisés. Un travail en réseau entre les centres spécialisés, les pharmaciens et les confrères de ville est vivement conseillé. La prescription se fait sur

ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours. La posologie recommandée⁶ est de 4 à 8 mg par jour, la posologie devant être adaptée en fonction de chaque patient. Sans dépasser une dose maximale de 16 mg/jour en une prise⁷. La délivrance doit se faire par un pharmacien de ville contacté par le médecin et inscrit sur son ordonnance. Elle doit être fractionnée sauf mention expresse du prescripteur (une fraction correspondant à une durée de 7 jours) depuis septembre 1999⁸. De juin 1996 à mars 2001, le nombre estimé de personnes traitées par buprénorphine haut dosage est passé de 18 000 à 74 300 (figure 1) soit une augmentation de 313 %.

Au cours des dernières années, le développement extrêmement important du nombre estimé de personnes traitées par l'un ou l'autre des deux traitements de substitution disponible de France a été de pair avec un certain nombre d'observations au sein de ces populations⁹ :

- une diminution de la prévalence déclarée du VIH chez les usagers d'opiacés ayant pratiqué l'injection (18,7 % en 1997 ; 15,4 % en 1999) ;
- une diminution des interpellations pour usage et usage-revente d'héroïne (17 536 en 1995, 5 833 en 2000) ;
- une diminution du nombre de décès par surdoses liées à l'héroïne (505 en 1994 ; 71 en 2000) ;
- l'apparition de cas de décès possiblement liés à des prises de BHD, généralement associés à d'autres produits ;
- l'observation de pratiques de mésusage de la BHD (injection, sniff).

Même s'il n'est pas possible, en l'état, d'imputer directement au développement de la prise en charge par des produits de substitution les constats ci-dessus, il est probable qu'il existe un lien.

3. Arrêté du 8 février 2000 relatif au fractionnement de la délivrance des médicaments à base de méthadone.

4. D'après les grilles remplies par les comités de suivi départementaux des traitements de substitution (Source : DGS/SD6B).

5. Circulaire DGS/SP3/95 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants des opiacés et circulaire DGS/DH n° 96-239 du 3 avril 1996 relative aux orientations dans le domaine de la prise en charge des toxicomanes. (http://www.drogues.gouv.fr/fr/professionnels/professionnels_legislatif.html)

6. Circulaire DGS/SP3/95 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants des opiacés et circulaire DGS/DH n° 96-239 du 3 avril 1996 relative aux orientations dans le domaine de la prise en charge des toxicomanes. (http://www.drogues.gouv.fr/fr/professionnels/professionnels_legislatif.html)

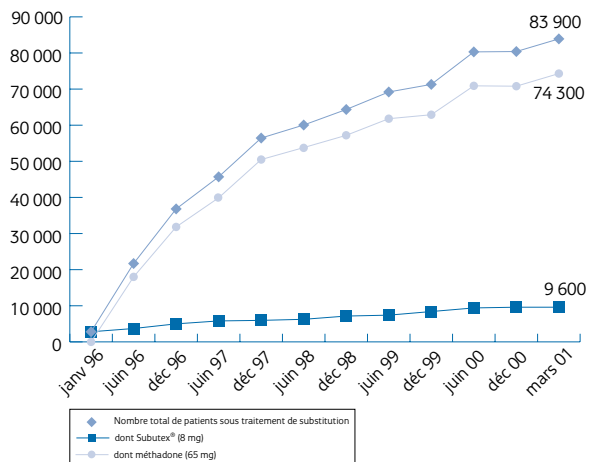
7. Renouvellement de l'AMM française du chlorhydrate de buprénorphine (Subutex®) du 21/02/2001.

8. Arrêté du 20 septembre 1999 relatif au fractionnement de la délivrance de certains médicaments à base de buprénorphine.

9. *Drogues et dépendances. Indicateurs et tendances 2002*, OFDT, Paris, 2002, 368 p.

(http://www.drogues.gouv.fr/fr/professionnels/etudes_recherches/professionnels_indicateurs_tendances.html)

Figure 1 – Estimation du nombre de patients sous traitement de substitution de 1996 à 2001



Source : InVS, DGS. Extrait de Drogues et dépendances 2002, OFDT

INTRODUCTION

Ce rapport est le fruit d'une collaboration entre l'OFDT et la CNAMTS entamée il y a près de trois ans. Dans le cadre de son dispositif centré sur les phénomènes émergents liés aux drogues (dispositif TREND) l'OFDT souhaitait disposer d'informations sur l'utilisation des produits de substitution sur certains sites. La CNAMTS a accepté d'engager une collaboration dans le cadre de l'utilisation spécifique des données dont elle dispose.

Le dispositif Tendances récentes et nouvelles drogues (TREND) de l'OFDT développe, au sein du système d'information sur les drogues de l'OFDT, une fonction d'identification et de compréhension des phénomènes émergents liés aux usages de drogue. Il s'intéresse aux modalités d'usage, aux produits, aux dommages associés, aux modalités d'acquisition, aux nouvelles populations d'usagers et aux perceptions. Le dispositif de collecte des informations comprend des partenariats avec des systèmes préexistants et la mise en place et le développement de systèmes d'information spécifiques. Ces systèmes d'information spécifiques comprennent un système de réseau de sites locaux (13 sites), un système d'information sur les produits de synthèse (SINTES) et une veille média.

Depuis 1995, les traitements de substitution aux opiacés (méthadone et buprénorphine haut dosage [BHD]) connaissent une croissance importante de leurs chiffres de vente et donc probablement du nombre de personnes bénéficiant de ces traitements. Le Subutex® (buprénorphine haut dosage) est l'un des vingt médicaments qui coûtent le plus cher à l'assurance maladie¹⁰. Il est passé du quatorzième rang en 1999 au huitième en 2000. Pour l'an 2000, la spécialité Subutex® représente un budget de remboursement de 657 millions de francs (100 millions d'euros) avec une croissance de 22,3 % par rapport à 1999. D'après les extrapolations des données de vente (InVS, système SIAMOIS) et des activités des CSST (données DGS) le nombre de patients sous traitement de substitution est estimé en mars 2001 à environ 84 000, dont environ 10 000 sous méthadone et 74 000 sous BHD. Parmi

10. MEDICAM. Les médicaments remboursés par le régime général d'assurance maladie au cours des années 1999 et 2000, CNAMTS, avril 2001, Paris, 96 p. (<http://www.cnamts.fr/securite/fichiers/medicam19992000.pdf>)

les 10 000 personnes que l'on estime traitées par méthadone au début de 2001, 5 500 le seraient en CSST et 4 500 en ville.

Le développement des traitements de substitution est l'un des phénomènes marquants de l'évolution de la prise en charge médicale des usagers d'opiacés en France au cours de ces dernières années. La synthèse et l'analyse régulière des données de la CNAMTS sont l'un des moyens d'appréhender et de mieux comprendre ce phénomène.

Les données disponibles portent sur les personnes ayant recours à des traitements de substitution pris en charge par le régime général *stricto sensu* et sur les prescripteurs de ces produits. Les résultats présentés portent sur cinq des dix sites de métropole collaborant au réseau des sites du dispositif TREND (Bordeaux, Lille, Metz, Paris, Toulouse) pour les années 1999 et 2000. Ce travail devrait être répété chaque année et pourrait s'étendre à l'ensemble des villes du réseau des sites TREND.

SOURCES ET MÉTHODES

1. POPULATION ÉTUDIÉE

La population étudiée est celle des personnes relevant du Régime général d'assurance maladie (hors sections mutualistes), à l'exclusion des personnes appartenant à d'autres régimes d'assurance ou à des régimes spéciaux.

Le Régime général des travailleurs salariés dispose dans chaque CPAM, avec le Système d'information de l'assurance maladie (SIAM), d'une base de données où sont enregistrées toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux. Cette base de données contient des informations administratives et comptables sur les bénéficiaires de ces prestations, sur les professionnels de santé et sur les montants remboursés. Elle comporte l'identification précise, sous forme de codes, des médicaments délivrés.

La population source est constituée par les patients pour lesquels au moins une prescription de BHD ou de méthadone a donné lieu à codage et remboursement par le Régime général d'assurance maladie (hors sections mutualistes) durant les périodes considérées : 1^{er} et 2^e semestres des années 1999 et 2000. Sur ces quatre périodes, les différentes informations ont été recueillies par requêtes informatiques du SIAM.

2. PRÉSENTATION DES SITES PARTICIPANTS

Cinq sites ont participé au projet pour la CNAMTS. Il s'agit des sites de Bordeaux, Lille, Metz, Paris et Toulouse. Les données disponibles correspondent à des circonscriptions de Caisses primaires d'assurance maladie (CPAM) et couvrent, selon les cas, un département ou une agglomération (tableau 1).

Tableau 1 – Correspondance entre les sites choisis et les territoires étudiés et nombre d'assurés étudiés

Site	Territoire couvert	Population INSEE*	Population CNAMTS**
Bordeaux	Gironde	1 288	809 (63 %)
Lille	Agglomération lilloise	1 001	484***
Metz	Agglomération messine et environs	322	338***
Paris	Ville de Paris	2 126	1 367 (64 %)
Toulouse	Haute-Garonne	1 047	702 (67 %)

* Recensement INSEE de 1999, en milliers de personnes.

** Assurés stricto sensu de la CNAMTS au 31/12/1999, en milliers de personnes.

*** % non fourni car le territoire CNAMTS est différent du territoire INSEE.

Pour ce premier exercice, les données fournies concernent les années 1999 et 2000. Les sites ont été retenus d'une part du fait de leur correspondance avec les sites du système de réseau de sites du dispositif TREND et d'autre part du fait que leur taux de codage moyen des médicaments par les pharmacies était suffisamment élevé.

Les sites seront parfois nommés par le biais d'une abréviation : Bo (Bordeaux), Li (Lille), Me (Metz), Pa (Paris) et To (Toulouse).

3. TAUX DE CODAGE DES MÉDICAMENTS

Le taux de codage des médicaments (rapport entre le montant des médicaments codés et le montant total des médicaments remboursés) a été mesuré pour chaque Caisse primaire d'assurance maladie et pour chaque patient. On peut observer dans le tableau 2 qu'entre le premier semestre 1999 et le second semestre 2000 le taux de codage moyen est habituellement croissant. À Paris, il est observé une diminution importante entre le premier et le second semestre 2000. Il semble qu'un afflux de dossiers apparu au cours de l'été 2000 a contraint la CPAM à développer momentanément une procédure simplifiée de remboursement.

Le nombre de remboursements et de personnes étudiés a donc varié dans le temps. Chaque fois que possible, un redressement à l'aide du taux de codage a été réalisé afin de permettre une comparaison des résultats entre semestres indépendamment des variations du taux de codage. La représentativité des pres-

criptions présentées au remboursement via télétransmission par rapport à l'ensemble des prescriptions présentées au remboursement est une hypothèse qui a été acceptée.

Tableau 2 – Taux de codage moyen, en pourcentage, des médicaments par site et par semestre

	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
S1 1999	72	74	86	70	74
S2 1999	79	78	93	76	84
S1 2000	81	86	89	92	90
S2 2000	83	87	90	79	92

Source : CNAMTS

4. TRAITEMENT DES DONNÉES

Un groupe de travail CNAMTS/OFDT a défini les informations souhaitées pour l'élaboration du rapport. Le choix a été fait de privilégier des résultats sous forme agrégée. Le plan d'extraction prévoyait l'obtention de 15 tableaux par semestre soit 60 tableaux par site pour la période 1999-2000 (voir annexes).

Le groupe projet de la CNAMTS a défini des procédures d'extraction et d'analyse des données communes à l'ensemble des sites. Au niveau local, le service médical a mis en œuvre les procédures informatiques pour les CPAM participantes. Il a donc été obtenu 60 tableaux de données pour chacun des cinq sites. Ces résultats ont été centralisés par la Direction du service médical (DSM) de la CNAMTS, puis transmis à l'OFDT.

La consommation quotidienne de BHD ou de méthadone est estimée à partir des facturations qui mentionnent les quantités délivrées en nombres de boîtes et le dosage unitaire de chaque boîte véhiculé dans le système d'information par le code CIP¹¹ (Club inter-pharmaceutique).

La durée du traitement en jours a été calculée par la différence entre la première date de facturation et la dernière.

11. Le code CIP est le numéro d'identification à sept chiffres d'AMM (autorisation de mise sur le marché) attribué à chaque spécialité pharmaceutique et publié au Journal officiel.

La quantité totale de produit délivré pendant cette période a été calculée en faisant la somme des quantités facturées à l'exception de la dernière facturation.

La posologie journalière exprimée en milligramme a été estimée d'une part pour l'ensemble des patients et d'autre part pour les patients ayant eu en moyenne au moins une facturation mensuelle pour la BHD et une facturation hebdomadaire pour la méthadone ainsi qu'un traitement continu d'au moins 150 jours et un taux de codage individuel des médicaments d'au moins 70 %.

5. ANALYSES STATISTIQUES

Les tableaux fournis par la CNAMTS étaient sous format Excel. Certaines analyses des données ont été réalisées sous Excel. Les différents tests ont été réalisés à l'aide des logiciels SPSS et SAS. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des méthodes suivantes (détails en annexe) :

- des tests sur les moyennes (test T) ;
- des tests sur les variances des moyennes (tests non-paramétriques : test de Kruskal-Wallis et test de Friedman) ;
- une mesure des distances, permettant de comparer des données à partir de tableaux de contingences, a été employée pour envisager certains rapprochements entre villes ;
- des modèles log-linéaires pour envisager les types et niveaux d'interactions entre les variables, complétées par une régression logistique pour l'estimation des probabilités ;
- la valeur choisie du risque de première espèce était de 5 %.

6. LES LIMITES DES DONNÉES

Les données de l'assurance maladie ont l'avantage d'être objectives puisque basées sur un enregistrement et non pas sur des bases déclaratives. Néanmoins, elles comportent leurs propres limites. Plusieurs points sont à retenir :

- Les informations portent sur les personnes prises en charge par le régime général *stricto sensu*. Les personnes disposant d'autres formes de couvertures (mutuelles étudiantes et fonctionnaires pour le régime général, affiliés de régime agricole, professions indépendantes), qui peuvent représenter jusqu'au quart de

l'ensemble des assurés en France, ne sont pas incluses dans ce travail. Les résultats présentés ne peuvent donc prétendre refléter que la situation des assurés du régime général. En effet, il est possible que les autres caisses ou les autres régimes se distinguent du fait de leur composition démographique et/ou sociale.

■ Les informations portent sur les prescriptions présentées au remboursement. Pour la population étudiée, l'ensemble des prescriptions médicales de produits de substitution n'est donc pas couvert. Les informations relatives aux activités de prescription de méthadone par des médecins dans le cadre d'un CSST ne sont donc pas disponibles.

■ Les taux de codage des médicaments délivrés sont variables d'une ville à une autre (voir le tableau 2) : des deux tiers (Bordeaux, Paris) aux trois quarts du codage des médicaments (Lille, Toulouse), avec des pointes à plus de 80 % (Metz). Globalement, les taux de codage sont plus satisfaisants pour l'année 2000, la pratique y étant plus systématisée.

■ Les variables âge et sexe ne sont pas toujours renseignées. La proportion de non renseignées peut aller jusqu'à 20 %. Il est supposé que la population aux caractéristiques inconnues (âge en particulier) suit une même distribution que la population connue.

■ Il n'a pas été possible de travailler sur les données portant sur les sulfates de morphine. L'absence de connaissance du motif médical de prescription ne permet pas de séparer les prescriptions à visée antalgique de celles à visée substitutive.

Il convient donc, lors de la lecture de ce travail, de ne pas perdre de vue que les données utilisées ne sont représentatives que de la population du régime général *stricto sensu* des sites retenus. Il n'est pas possible d'extrapoler les résultats issus de ces données à la population générale.

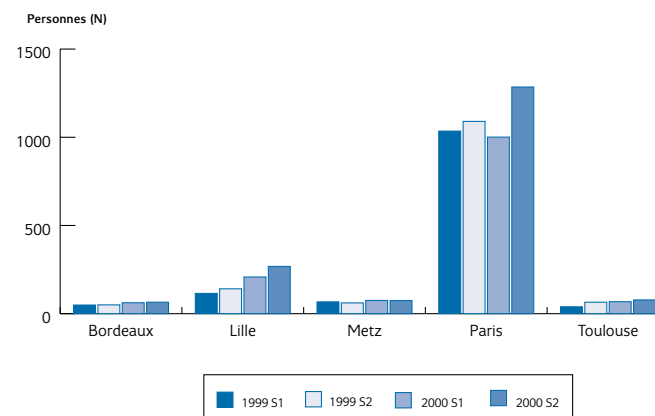
RÉSULTATS ET ÉLÉMENTS DE DISCUSSION

1. DESCRIPTION DES POPULATIONS SOUS TRAITEMENTS PAR MÉTHADONE ET BUPRÉNORPHINE HAUT DOSAGE

Les effectifs et fréquences

Le nombre de personnes traitées par méthadone en dehors d'un CSST reste modéré dans les cinq villes (figure 2). Entre le premier semestre 1999 et le second semestre 2000, les effectifs de personnes ayant eu au moins un remboursement de méthadone augmentent dans les cinq sites. Au second semestre 2000, le nombre estimé de personnes ayant eu au moins un remboursement de méthadone était de 65 à Bordeaux, 268 à Lille, 74 à Metz, 1 285 à Paris, 78 à Toulouse.

Figure 2 – Effectif corrigé de personnes par semestre ayant eu au moins un remboursement de méthadone entre 1999 et 2000

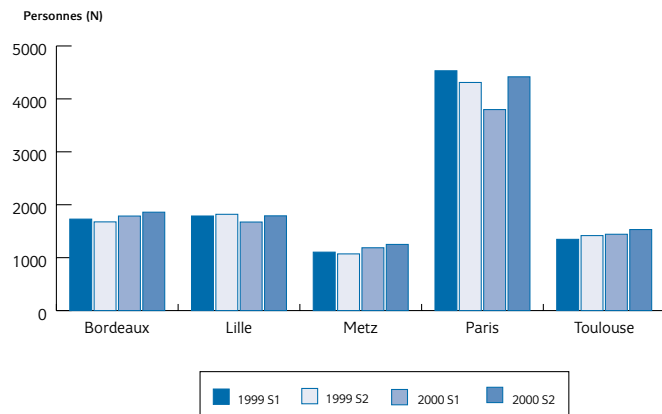


Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Un traitement par méthadone étant obligatoirement débuté en CSST et les délinquances de méthadone par les CSST n'étant pas incluses dans les données utilisées, les estimations présentées ne correspondent qu'à une partie de la population effectivement traitée par méthadone. D'autre part, la proportion des personnes traitées « en ville » par rapport à celle traitée en CSST évoluant dans le temps, il n'a pas été fait d'estimation tentant d'inclure l'ensemble de la population. En Belgique, un traitement par méthadone peut être initié par tout médecin. Un certain nombre de patients français commencent leur traitement par la méthadone avec un médecin belge. Lors du démarrage d'un traitement par la méthadone auprès d'un CSST lillois, le fait d'être déjà traité permet un relais vers un praticien de ville dans un délai souvent court. Ceci pourrait expliquer le nombre de patients traités par méthadone à Lille et sa croissance régulière.

En ce qui concerne la BHD, l'évolution de la situation dans le temps est plus contrastée selon les sites étudiés (figure 3). En effet, le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de BHD augmente dans trois villes (Bordeaux, Metz et Toulouse), reste stable dans une ville (Lille) et diminue dans une (Paris). Au second semestre 2000 le nombre estimé de personnes ayant eu au moins un remboursement de BHD était de 1 859 à Bordeaux, 1 790 à Lille, 1 250 à Metz, 4 417 à Paris, 1 531 à Toulouse.

Figure 3 – Effectif corrigé de personnes par semestre ayant eu au moins un remboursement de BHD dans 5 villes de 1999 à 2000

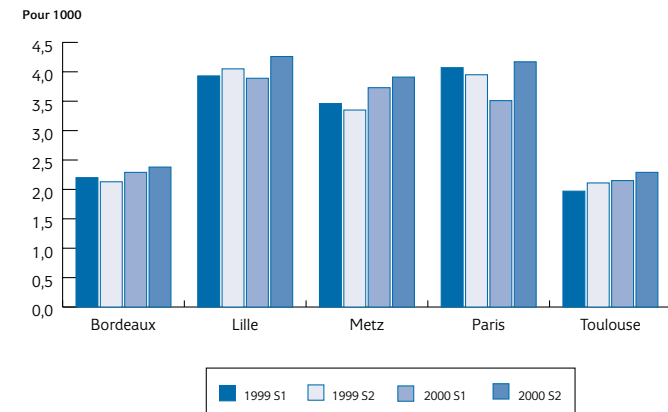


Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Il est banal de constater le nombre beaucoup plus important de personnes utilisant de la BHD par rapport à celui des personnes utilisant de la méthadone et ce quelle que soit la période ou le site. Les différences de dynamique selon les sites de l'évolution du nombre d'utilisateurs de BHD pourraient être liées à des différences de diffusion de ce mode de prise en charge au sein des populations d'usagers d'opiacés.

Rapportés à l'ensemble de la population prise en charge par les différentes CPAM étudiées, la proportion de personnes ayant eu au moins un remboursement de BHD et/ou de méthadone augmente au cours du temps dans les cinq sites (figure 4). Si l'on prend les estimations du second semestre 2000, on peut grossièrement distinguer deux groupes de sites : Bordeaux (2,4 p. 1 000) et Toulouse (2,3 p. 1 000) avec un taux d'un peu plus de deux pour mille personnes et Lille (4,3 p. 1 000), Metz (3,9 p. 1 000), Paris (4,2 p. 1 000) avec un taux autour de quatre pour mille personnes.

Figure 4 – Proportion de personnes ayant eu au moins une prescription de méthadone et/ou de BHD au sein de la population CNAMTS par semestre de 1999 à 2000 (pour mille)



Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

En 2000, des estimations de prévalence de l'usage d'opiacés ont été réalisées dans cinq agglomérations françaises¹² dont Lille et Toulouse. Sur l'agglomération de Lille la prévalence estimée pour mille personnes était de 6,2 avec un intervalle de confiance de 5,2 à 7,2. Pour l'agglomération de Toulouse l'estimation était de 4,3 avec un intervalle de confiance de 4 à 4,7. Les territoires étudiés lors de ce travail et par les données de la CNAMTS ne sont pas tout à fait identiques. On peut toutefois supposer qu'une partie des différences observées dans la proportion du nombre d'assurés utilisant un produit de substitution selon les sites est liée à la différence de la prévalence d'usage des opiacés dans les populations de chacun de ces sites. Mais il reste difficile, en l'absence d'estimations locales du nombre d'usagers d'opiacés, d'estimer l'importance de l'effet d'un possible défaut d'offre de soins sur l'un ou l'autre site.

L'estimation des taux de croissance de la population sous traitement de substitution selon les sites permet d'observer des taux positifs partout. Toutefois, le taux global et la répartition de la part de croissance sont différents selon les produits et les sites. De manière générale, en dehors de Metz, la croissance est plus importante pour la méthadone que pour la buprénorphine. Ce phénomène peut en partie s'expliquer par les faibles effectifs (figure 2) des personnes sous méthadone, une croissance de quelques individus peut alors entraîner une croissance en pourcentage importante.

Tableau 3 – Croissance (%) de la population sous traitement de substitution (effectif corrigé) dans 5 sites, 1999-2000

	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
Méthadone	33	133	10	24	100
BHD	8	0	13	-3	14
Total	8	8	13	2	16

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

12. E. Chevallier, 2001. Estimations locales de la prévalence de l'usage d'opiacés et de cocaïne en France. Une étude multicentrique à Lens, Lille, Marseille, Nice et Toulouse, OFDT, Paris, 112 pages. (http://www.drogues.gouv.fr/fr/professionnels/etudes_recherches/etudes/etude_22_capture_recapture.html)

Il est intéressant de noter que même sur une courte période (quatre semestres) il est possible d'observer une croissance du nombre estimé d'assurés du régime général stricto sensu sous traitement de substitution. Il est vraisemblable que cela correspond à une augmentation de la proportion d'usagers d'opiacés ayant recours à l'un ou l'autre des traitements de substitution. Toutefois, cette hypothèse pré-suppose la stabilisation, voire la diminution de la taille de la population des usagers d'opiacés.

L'observation des parts respectives de chaque modalité de traitement selon les sites et selon le temps permet de constater une augmentation de la part relative de la méthadone dans quatre des cinq sites (tableau 4). Cette part relative au cours du second semestre 2000 varie de manière importante selon les sites puisque, pour la méthadone, elle va de 3,4 % à Bordeaux jusqu'à 22,5 % à Paris.

Tableau 4 – Répartition (%) de la population selon le type de traitement de substitution dans 5 sites de 1999 à 2000

	Bordeaux		Lille		Metz		Paris		Toulouse	
	M*	B*	M	B	M	B	M	B	M	B
1999 S1	2,7	97,3	6,1	93,9	5,7	94,3	18,6	81,4	2,8	97,2
1999 S2	2,9	97,1	7,2	92,8	5,4	94,6	20,2	79,8	4,4	95,6
2000 S1	3,3	96,7	11,1	88,9	5,9	94,1	20,9	79,1	4,5	95,5
2000 S2	3,4	96,6	13,0	87,0	5,6	94,4	22,5	77,5	4,9	95,1

* M : méthadone.

** B : buprénorphine haut dosage.

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

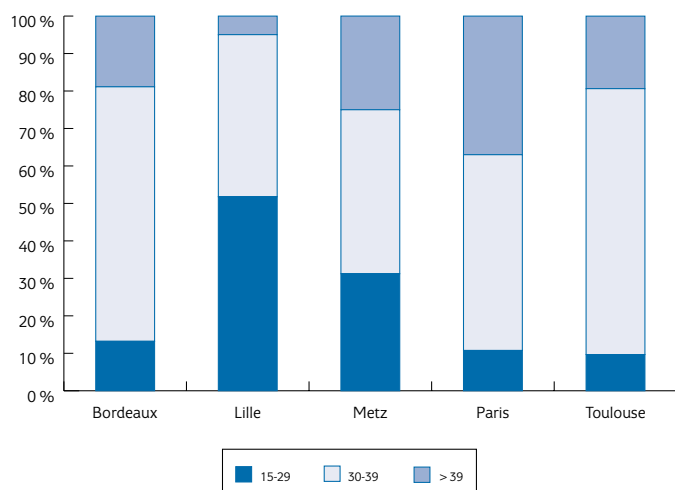
Les différences selon les sites peuvent s'expliquer conjointement par le nombre de places méthadone ouvertes sur le site et par le temps de rétention des patients en CSST avant l'établissement d'un relais par un médecin de ville. En effet, plus le temps de rétention est long plus le « débit » de patients sous méthadone vers la médecine de ville est faible.

Âge des populations sous traitement de substitution

La comparaison des répartitions par tranche d'âge selon les semestres ne montre pas de changement important au cours de la période étudiée. On observe par contre des différences selon les sites et selon les produits.

La répartition par groupe d'âge des personnes prenant de la méthadone au second semestre 2000 (figure 5) montre que les moins de trente ans sont le groupe le plus important à Lille (115/222 ; 52 %), tandis que les 30-39 ans sont majoritaires à Bordeaux (36/53, 68 %), à Paris (500/957 ; 52 %) et à Toulouse (44/62 ; 71 %). Paris se caractérise par la plus forte proportion de plus de 39 ans (354/957 ; 37 %).

Figure 5 – Répartition selon le groupe d'âge des personnes prenant de la méthadone au second semestre 2000 dans cinq sites



Données : CNAMTS. Exploitation : OFDT

L'âge moyen des personnes sous méthadone est différent selon les sites et selon le sexe (tableau 5). Les femmes sont en moyenne plus jeunes que les hommes sur l'ensemble des sites. Lille est la seule ville présentant un âge moyen inférieur à 30 ans et Paris la seule avec un âge moyen supérieur à 36 ans.

Tableau 5 – Âge moyen des personnes traitées par méthadone selon le sexe au cours du second semestre 2000

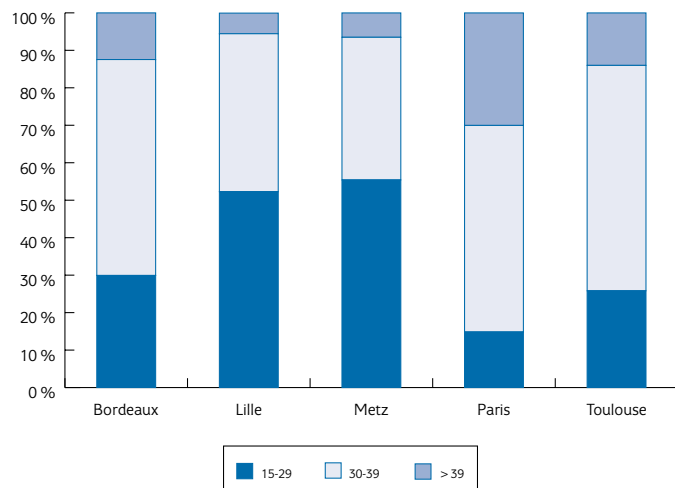
	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
Hommes	34,3	30,1	34,1	37,7	36,0
Femmes	35,0	29,3	32,3	36,6	35,0
Ensemble	34,5	29,9	33,3	37,3	35,5

Données : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Ces différences de répartition d'âge et d'âge moyen selon les sites peuvent être la résultante de la structure par âge des usagers d'opiacés sur chaque site, mais également du niveau et de la stratégie de l'offre de traitement par méthadone. L'âge moyen plus faible des femmes pourrait traduire un accès au système de soins plus précoce que pour les hommes.

La répartition par groupe d'âge des usagers de BHD est également différente selon les sites (figure 6). Les moins de 30 ans prédominent à Lille (762/1 457 ; 52 %) et à Metz (588/1 061 ; 55 %) tandis que ce sont les 30-39 ans à Bordeaux (828/1 437 ; 58 %), Paris (1 790/3 247 ; 55 %) et Toulouse (773/1 285 ; 60 %). Paris présente la plus importante proportion de plus de 39 ans (975/3 247 ; 30 %).

Figure 6 – Répartition selon le groupe d'âge des personnes prenant de la BHD au second semestre 2000 dans cinq sites



Données : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Pour la BHD également, les femmes ont un âge moyen moins élevé que celui des hommes (tableau 6). Deux sites présentent un âge moyen au-dessous de 30 ans (Lille et Metz) et seul, Paris, est au-dessus de 35 ans.

Tableau 6 – Âge moyen des personnes traitées par buprénorphine haut dosage selon le sexe au cours du second semestre 2000

	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
Hommes	32,6	29,8	29,4	36,1	33,3
Femmes	31,9	28,7	28,1	35,9	32,3
Ensemble	32,4	29,6	29,2	36,0	32,9

Données : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Si l'on compare les répartitions par tranche d'âge pour chacun des produits, on constate que pour toutes les villes à l'exception de Lille, les personnes prenant de la méthadone sont, en moyenne, plus âgées que celles prenant de la buprénorphine. Lille se caractérise par une répartition par tranche d'âge pratiquement identique pour les deux produits.

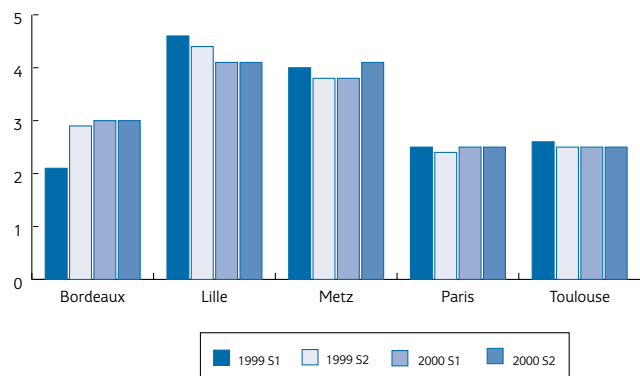
Trois groupes se détachent : au nord-est, Lille et Metz présentent la population la plus jeune, quel que soit le sexe ou la méthode de substitution employée. Au sud, Bordeaux et Toulouse ont des moyennes intermédiaires (31-36 ans). Paris enfin présente la moyenne d'âge la plus élevée.

Répartition selon le sexe de la population sous traitement de substitution

Le sexe ratio a été calculé pour chaque site et chaque semestre (figure 7). Il correspond au nombre d'hommes pour une femme parmi les personnes traitées soit par méthadone soit par BHD. On observe que dans l'ensemble des sites et quelle que soit la période, il s'agit d'une population essentiellement masculine. On n'observe pas de modification importante du sexe ratio au cours du temps sur les cinq sites étudiés. Par contre, il existe des différences selon les sites. Trois villes se situent entre deux et trois hommes pour une femme (Bordeaux, Paris, Toulouse) tandis que deux se situent autour de quatre hommes pour une femme (Lille et Metz).

Les différences de sexe ratio pourraient correspondre, soit à un plus fort pourcentage d'hommes parmi la population d'usagers d'opiacés sur certains sites, soit à une meilleure accessibilité de l'un ou l'autre sexe sur certains sites.

Figure 7 – Sexe ratio de la population sous traitement de substitution dans cinq sites de 1999 à 2000



Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Éléments de géographie de la substitution

Afin d'estimer l'hétérogénéité selon les sites, il a été utilisé l'indice de Gini¹³, qui varie de 0 (hétérogénéité nulle, répartition égale de la population en fonction des villes) à 1 (hétérogénéité maximale, répartition de l'ensemble de la population étudiée dans une seule ville). Du fait du nombre important d'usagers par rapport aux autres sites, les données de Paris ont été écartées. On observe que l'hétérogénéité globale (toutes méthodes confondues) est faible ainsi que celle de la BHD, mais que l'hétérogénéité de la méthadone est élevée et ceci pour les quatre semestres (tableau 7).

Tableau 7 – Indice d'hétérogénéité géographique de la population sous traitement de substitution dans quatre sites selon la méthode de substitution et le semestre

Indices	Méthadone	BHD	Ensemble
1999 S1	0,467	0,021	0,020
1999 S2	0,368	0,019	0,018
2000 S1	0,655	0,044	0,042
2000 S2	0,782	0,059	0,055

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Cela signifie que si la BHD semble répartie de manière homogène dans les quatre sites étudiés (Bordeaux, Lille, Metz, Toulouse), il n'en est pas de même pour la méthadone. Ces estimations sont basées sur la taille de la population de chaque site. Il existe très probablement des différences de prévalence de l'usage d'opiacés selon les sites. Toutefois, le fait d'observer une forte homogénéité pour la BHD et une forte hétérogénéité pour la méthadone traduit une très probable inégalité d'accès à une prescription, en ville, de méthadone, selon les sites.

Un autre moyen de révéler les spécificités des sites est l'étude des distances entre tableaux, à l'aide de la technique des structures par vecteurs normés (distance exprimée de 0 à 1¹⁴). Les « distances » entre sites ont été estimées à partir des répartitions des populations par âge, sexe et méthode de substitution.

On n'observe pas d'évolution marquante entre le premier semestre de 1999 et le second semestre de 2000 (tableau 8). Trois groupes de sites semblent se constituer : Lille et Metz d'une part, Bordeaux et Toulouse d'autre part, et enfin Paris. Ce dernier site est dans une position particulière, mais les résultats obtenus montrent une plus grande proximité avec les sites du sud qu'avec ceux du nord.

13. Indice économique, au départ pour mesurer les disparités des revenus. Cet indice est souvent associé à une courbe, dite de Lorenz.

14. On ne présentera ici que le premier semestre 1999 et le deuxième semestre 2000, les résultats intermédiaires n'apportant pas de changements significatifs. La méthodologie du calcul est exposée en annexe.

Tableau 8 – Distances normées entre sites selon le sexe, le groupe d'âge et la méthode de substitution employée, au premier semestre 1999 et au second semestre de 2000

	Bordeaux		Lille		Metz		Paris	
	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2
Lille	0,57	0,46						
Metz	0,60	0,48	0,14	0,14				
Paris	0,34	0,40	0,79	0,78	0,79	0,78		
Toulouse	0,05	0,12	0,56	0,51	0,59	0,54	0,37	0,36

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Effets combinés des variables sexe et âge

Les points abordés précédemment ont permis de mettre à jour certaines spécificités de chacune des populations sous traitement de substitution, tant en fonction de l'âge que du sexe. Mais ces effets ont été abordés de manière séparée, sans indiquer le poids relatif de chaque variable. On peut s'interroger sur leur effet simultané, et mesurer l'effet de chaque variable envisagée et leurs interactions éventuelles, afin de déterminer laquelle est prépondérante. On a eu recours pour cela à une modélisation log-linéaire.

Les modèles envisagés ont testé l'effet du sexe et de l'âge (variables indépendantes) sur le type de substitution (méthadone ou BHD, variable dépendante) dans chacune des villes, pour les quatre semestres. Pour des questions de lisibilité, on ne présentera que les résultats du premier semestre 1999 (tableau 9) et du second semestre 2000 (tableau 10).

Quel que soit le groupe d'âge, les femmes ont, en médecine libérale, de 1,5 (Paris) à 2 fois (Metz et Lille) plus de probabilité que les hommes d'être traitées par de la méthadone. Cette augmentation de la probabilité n'évolue pas entre les deux périodes de temps étudiées. Sur les deux sites du sud-ouest, on n'observe pas d'influence du sexe sur l'utilisation de tel ou tel traitement.

En dehors du site de Lille et de celui de Toulouse au premier semestre 1999, quel que soit le sexe, plus on appartient à un groupe d'âge élevé plus la probabilité d'avoir recours à la méthadone est élevée. Toutefois, il n'est pas observé de différence significative entre les groupes d'âge 30-39 ans et 40 ans et plus.

Tableau 9 – Estimation des odds ratio d'utilisation de la méthadone par rapport à la BHD et de leur intervalle de confiance à 95 %, selon les sites au cours du premier semestre de 1999¹⁵

		Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
		OR (IC95 %)	OR (IC95 %)	OR (IC95 %)	OR (IC95 %)	OR (IC95 %)
Sexe	Homme	1	1	1	1	1
	Femme	NS	3,0 [1,8-5,0]	2,0 [1,0-3,8]	1,5 [1,2-1,8]	NS
Âge	15-29 ans	1	1	1	1	1
	30-39 ans	5,2 [1,2-22]	NS	4,3 [2,1-9,1]	1,7 [1,2-2,3]	NS
	40 ans et plus	10,2 [2,2-48]	NS	8,6 [3,4-22]	2,6 [1,8-3,5]	NS

OR : Odds ratio. IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %. NS : non significatif.

Données : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Tableau 10 – Estimation des odds ratio d'utilisation de la méthadone par rapport à la BHD et de leur intervalle de confiance à 95 %, selon les sites au cours du second semestre de 2000

		Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
		OR (IC95 %)	OR (IC95 %)	OR (IC95 %)	OR (IC95 %)	OR (IC95 %)
Sexe	Homme	1	1	1	1	1
	Femme	NS	2,3 [1,7-3,1]	1,8 [1,0-3,3]	1,5 [1,3-1,7]	NS
Âge	15-29 ans	1	1	1	1	1
	30-39 ans	2,7 [1,2-6,1]	NS	2,1 [1,2-3,9]	1,4 [1,1-1,7]	3,2 [1,3-7,5]
	40 ans et plus	3,4 [1,9,2]	NS	7,1 [3,5-14]	1,8 [1,4-2,2]	3,7 [1,4-10]

NS : non significatif. OR : Odds ratio. IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

Données : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Ces résultats montrent une hétérogénéité d'accès selon les sites à l'une ou l'autre méthode de substitution selon le sexe ou l'âge.

15. NB : la BHD sert de référence par rapport à la méthadone. Les hommes servent de référence par rapport aux femmes. Les moins de 30 ans servent de référence pour les 30-39 ans et les 40 ans et plus. NS : non significatif.

Au second semestre 2000, trois groupes de sites peuvent être constitués :

- Bordeaux et Toulouse, où seul l'âge a un effet significatif sur le type de substitution employée. L'appartenance à un groupe d'âge au-dessus de 29 ans augmentant la probabilité d'utiliser de la méthadone ;
- Lille, où seul le sexe a un effet significatif sur la méthode de substitution utilisée. Le fait d'être du sexe féminin augmente la probabilité d'utiliser de la méthadone ;
- Paris et Metz, qui combinent les deux effets.

Quant à l'influence du sexe sur l'une ou l'autre méthode, une hypothèse est qu'un certain nombre de médecins prescrivent plus volontiers de la méthadone chez les femmes en âge de procréer du fait de l'innocuité non démontrée de la BHD sur le fœtus.

Pour ce qui est de l'influence de l'âge, on peut émettre l'hypothèse que les personnes faisant une demande de prise en charge par substitution plus tardivement au cours de leur vie sont des usagers d'opiacés plus « lourds » et donc plus susceptibles d'une prise en charge par méthadone. Il serait intéressant de comprendre pourquoi le site lillois se démarque des autres sur ce point.

2. LES PRATIQUES DE SUBSTITUTION

Les prescripteurs et les patients

Le nombre de prescripteurs de méthadone et ou de BHD augmente entre le premier semestre 1999 et le second semestre 2000 sur les cinq sites étudiés (tableau 11). Cette augmentation va de 18 % (Metz) à 48 % (Toulouse).

Tableau 11 – Nombre de prescripteurs ayant au moins un patient dans 5 sites de 1999 à 2000

	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
99-1	399	298	217	531	314
99-2	437	328	231	576	347
00-1	439	348	229	606	401
00-2	503	360	257	632	465
Variation	+ 26 %	+ 21 %	+ 18 %	+ 19 %	+ 48 %

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Ces résultats sont à moduler du fait de l'augmentation du taux de transmission informatisé par les pharmacies au cours de la même période. Toutefois, il est hautement probable qu'il y a eu une augmentation du nombre de prescripteurs de méthadone et/ou de buprénorphine au cours de la période étudiée. Il y aurait donc une diffusion de l'usage des produits de substitution au sein du corps médical des cinq sites étudiés.

La répartition des patients traités par méthadone selon le nombre de prescripteurs montre que la grande majorité d'entre eux a un ou deux prescripteurs au cours d'un semestre (tableau 12). Au cours du second semestre de 2000 le plus petit taux est observé à Lille et à Metz où 90 % des patients ont eu un ou deux prescripteurs. Le maximum est observé à Toulouse où 95 % des patients ont entre un et deux prescripteurs. Entre le début de 1999 et la fin de 2000, on n'observe pas de franche évolution dans un sens ou dans l'autre de la proportion de patients ayant trois ou plus de trois prescripteurs.

Tableau 12 – Répartition en % des patients traités par méthadone selon le nombre de prescripteurs dans 5 sites de 1999 à 2000

	Bordeaux		Lille		Metz		Paris		Toulouse	
	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2
1	47	73	71	67	52	67	70	67	75	54
2	42	18	20	22	20	23	23	25	18	41
3 et +	11	9	9	10	18	10	7	7	7	5

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Le nombre moyen de prescripteurs par patient traité par méthadone n'augmente ni ne diminue au cours de la période étudiée (tableau 13). Il est toujours inférieur à deux prescripteurs par patient.

Tableau 13 – Nombre moyen de prescripteurs pour les patients traités par méthadone dans 5 sites de 1999 à 2000

	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
99-1	1,6	1,4	1,7	1,4	1,3
99-2	1,4	1,4	1,6	1,5	1,5
00-1	1,3	1,3	1,4	1,4	1,5
00-2	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Les données provenant des cinq sites sont relativement similaires. On peut supposer que les modalités d'initiation d'un traitement par la méthadone ainsi que les modalités de changement de prescripteur (signalement obligatoire au centre initiateur) font que le nombre moyen de prescripteurs est modéré et proche d'un site à l'autre.

La répartition des patients traités par buprénorphine selon le nombre de prescripteurs montre que la grande majorité d'entre eux a un ou deux prescripteurs au cours d'un semestre (tableau 14). Au cours du second semestre de 2000, le plus petit taux est observé à Toulouse où 77 % des patients ont eu un ou deux prescripteurs. Le maximum est observé à Lille où 91 % des patients ont entre un et deux prescripteurs. Entre le début de 1999 et la fin de 2000, on observe une augmentation sur tous les sites de la proportion de patients ayant trois ou plus de trois prescripteurs au cours du semestre.

Tableau 14 – Répartition en % des patients traités par buprénorphine haut dosage selon le nombre de prescripteurs dans 5 sites de 1999 à 2000

	Bordeaux		Lille		Metz		Paris		Toulouse	
	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2
1	63	57	76	66	64	54	65	58	59	49
2	25	27	19	25	27	30	21	24	24	28
3 et +	12	16	5	9	9	16	14	18	17	23

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Le nombre moyen de prescripteurs par patient traité par BHD augmente sur les cinq sites (tableau 15). Il dépasse deux prescripteurs en moyenne par patient à Paris et à Toulouse.

Tableau 15 – Nombre moyen de prescripteurs pour les patients traités par BHD dans 5 sites de 1999 à 2000

	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
99-1	1,6	1,3	1,5	1,8	1,8
99-2	1,7	1,4	1,6	2,0	2,0
00-1	1,7	1,4	1,6	2,1	2,0
00-2	1,7	1,5	1,7	2,1	2,1

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Le nombre moyen de prescripteurs par patient (tableau 15) ne fait pas apparaître les valeurs extrêmes. Ainsi, à Paris, au second semestre 2000, deux patients ont eu recours à 30 prescripteurs et un patient à 32 prescripteurs. À Toulouse, un patient a eu recours à 19 prescripteurs et un autre à 22. Ces valeurs extrêmes, aussi exceptionnelles soient-elles, modifient, en l'augmentant, le nombre moyen de prescripteurs.

L'augmentation du nombre moyen de prescripteurs par patient traité par BHD entre le premier semestre 1999 et le second semestre 2000 peut s'expliquer par plusieurs faits :

- la taille estimée de la population sous traitement par BHD en France augmente régulièrement depuis son introduction. Il est possible que la composition de cette population se soit modifiée au cours du temps et qu'une partie plus importante ait des attitudes peu compliantes à l'égard des médecins et change donc de prescripteur;
- l'augmentation probable du nombre de médecins (généralistes ou psychiatres) amenés à gérer une demande de traitement par BHD peut faire qu'une partie plus importante d'entre eux ne soit pas à l'aise ou ne souhaite pas réaliser ce type de prise en charge, amenant à un relais vers un autre prescripteur.

On remarquera toutefois que pour les cinq sites étudiés, il n'est observé une augmentation (entre 8 et 14 %) du nombre estimé de patients utilisant de la BHD que dans trois sites.

Le nombre de prescripteurs par patient peut servir d'indicateur indirect pour mesurer un phénomène de nomadisme éventuel. Pour ce travail, il a été considéré

que le recours à deux prescripteurs différents sur une période de six mois n'était pas le signe d'un nomadisme médical. De fait, il peut-être expliqué par diverses situations :

- l'absence temporaire d'un prescripteur ;
- un relais thérapeutique entre un praticien et un autre ;
- une situation de mésentente entre le prescripteur et le patient qui amène ce dernier à changer de prescripteur.

La proportion de personnes ayant recours à trois prescripteurs ou plus sur une période de six mois semble pouvoir être considérée comme un indicateur indirect de nomadisme médical. La pratique du nomadisme médical ne signifie pas, bien sûr, l'utilisation systématique du médicament à des fins de trafic. Elle peut être le signe :

- d'un besoin ressenti par le patient de doses plus importantes que celles prescrites par le médecin de référence ;
- d'une prise éventuelle de la thérapeutique prescrite par une autre voie (sniff, injection) amenant à des prises plus fréquentes et à une augmentation des doses consommées ;
- du don ou de la revente d'une partie des doses prescrites à des personnes plus ou moins proches (conjoint, amis, connaissances...) ;
- d'une personnalité pathologique complexe qui amène à des échecs successifs avec de nombreux thérapeutes.

Lorsque l'on compare les données disponibles selon les produits, on observe qu'à l'exception de Lille la proportion de patients ayant trois ou plus de trois prescripteurs, ainsi que le nombre moyen de prescripteurs, est toujours plus importante pour la BHD que pour la méthadone. Ce fait traduit probablement la plus grande « accessibilité » de la prescription de BHD ainsi qu'un contexte « d'engagement » dans le traitement qui peut être moins formel que pour la méthadone.

La moyenne, mesure centrale, n'envisage pas la dispersion de la distribution, dont la forme reflète des comportements différents. À moyenne égale, une augmentation de la variance indique une plus grande variété des comportements des patients à l'égard des prescripteurs : certains restant avec un nombre réduit de prescripteurs, tandis que d'autres en ont beaucoup. Pour la méthadone, la variance du nombre de prescripteurs est assez similaire entre les sites et n'évolue pas de manière marquée d'un semestre à l'autre. Pour la BHD, on observe au cours du premier semestre une variance plus élevée pour Paris et Toulouse que pour les autres sites et une augmentation de la variance d'un semestre à l'autre pour les cinq sites.

Tableau 16 – Variance du nombre moyen de prescripteurs par patient dans 5 sites de 1999 à 2000

		Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
Méthadone	1999-1	0,47	0,54	0,70	0,41	0,37
	2000-2	0,45	0,48	0,45	0,53	0,41
BHD	1999-1	0,94	0,54	0,64	2,55	1,85
	2000-2	1,51	0,75	2,32	6,68	3,53

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Les valeurs plus élevées et plus hétérogènes des variances de la BHD par rapport à celles de la méthadone traduisent la plus grande facilité de changer de prescripteur pour la BHD que pour la méthadone et l'existence de situations distinctes en terme de prescription de BHD selon les sites.

Si l'on s'intéresse au nombre moyen de patients sous traitement de substitution par prescripteur ayant au moins un patient sous substitution, on observe une augmentation sur quatre des cinq sites étudiés (tableau 17). On n'observe pas d'augmentation sur le site de Paris, mais le nombre moyen de patients y est nettement plus élevé que sur les autres sites.

Tableau 17 – Nombre moyen de patients sous substitution par prescripteur ayant au moins un patient dans 5 sites de 1999 à 2000

	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
99-1	4,7	4,7	6,0	10,8	5,3
99-2	5,1	5,0	6,4	11,1	6,1
00-1	5,3	5,1	6,8	11,0	5,7
00-2	5,2	5,7	6,6	10,9	5,7
Variation	+ 11 %	+ 21 %	+ 10 %	+ 1 %	+ 8 %

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Ces résultats peuvent être en partie liés à l'évolution du taux de transmission informatisée par les pharmacies. Toutefois, une augmentation réelle du nombre moyen de patients par prescripteur semble probable. Les données disponibles ne permettent pas de différencier le nombre de patients par prescripteur de produits de substitution selon le traitement.

Cette moyenne dissimule des situations très contrastées. De nombreux médecins n'ont suivi qu'un ou deux patients au cours du semestre. Ceux-ci représentent de la moitié (Lille, Paris, Metz) jusqu'aux deux tiers (Bordeaux, Toulouse) des prescripteurs. Les médecins prescripteurs prenant en charge au moins dix patients au cours du semestre restent une minorité. Toutefois, la situation varie selon les sites puisque leur proportion au cours du second semestre de 2000 varie de 9 % (Bordeaux) à 20 % (Paris).

Tableau 18 – Répartition en pourcentage des prescripteurs selon le nombre de patients pris en charge au cours d'un semestre dans 5 sites de 1999 à 2000

	Bordeaux		Lille		Metz		Paris		Toulouse	
	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2
1 à 2	67	63	52	48	50	49	51	54	65	66
3 à 9	25	28	36	38	33	32	24	26	21	22
10 à 19	5	5	9	10	10	13	11	9	6	4
20 ou +	3	4	3	4	7	6	14	11	8	8

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Au cours de la dernière enquête réalisée en 2000-2001 par EVAL¹⁶ sur les pratiques des médecins généralistes, 41 % des répondants disaient ne pas avoir pris en charge de toxicomane au cours de l'année écoulée. Parmi les 59 % restants, 32 % déclaraient 1 ou 2 patients, 36 % 3 à 9 patients, 17 % 10 à 19 patients et 15 % plus de 20 patients au cours de l'année écoulée.

Entre le premier semestre 1999 et le second semestre 2000, on n'observe pas de modification majeure de la répartition du pourcentage de patients pris en charge selon le niveau d'activité semestrielle du prescripteur. De manière générale, une grande partie des patients est prise en charge par une petite partie des prescripteurs. Il existe des différences notables selon les sites. Paris se caractérise par le fait que plus des deux tiers des patients ont été pris en charge par les seuls médecins ayant une forte activité « substitution » (20 patients ou plus au cours du semestre). Le site de Toulouse est dans une situation analogue mais légèrement moins marqué (57 % des patients). Bordeaux et Metz se caractérisent par le fait que les médecins

16. Duburc et coll (2002), *Évolution de la prise en charge des toxicomanes. Enquête auprès des médecins généralistes en 2001 et comparaison 92/95/98/2001*, CEMKA/EVAL, OFDT, Paris, à paraître.

voyant entre 3 et 19 patients pour substitution au cours du semestre rencontrent entre 40 et 50 % des patients. Enfin, Lille développe encore plus cet aspect, puisque 59 % des patients sont vus par des praticiens ayant une activité de traitement par substitution « modérée » (3 à 19 patients).

Tableau 19 – Répartition en pourcentage des patients pris en charge selon l'activité semestrielle du prescripteur dans 5 sites de 1999 à 2000

	Bordeaux		Lille		Metz		Paris		Toulouse	
	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2
1 à 2	19	16	15	12	11	10	6	6	16	15
3 à 9	24	25	37	34	24	25	11	13	18	18
10 à 19	14	14	25	25	20	26	13	12	13	10
20 ou +	43	45	23	29	45	39	70	69	53	57

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Ces résultats confirment l'existence sur les cinq sites d'un petit nombre de praticiens ayant une activité de « spécialiste » de la prise en charge des patients par substitution. Pour prendre l'exemple extrême de Paris, 70 médecins prennent en charge 69 % des patients soit 4 780 personnes, c'est-à-dire une moyenne de 68 personnes par praticien. Une prise en charge de ces patients plus largement répartie sur l'ensemble des praticiens serait certainement une amélioration pour les patients et les praticiens actuellement engagés dans ces prises en charge.

Les posologies

Les posologies ont été étudiées, d'une part, au sein de l'ensemble de la population et, d'autre part, dans la sous-population dite sous traitement continu. Il s'agit des personnes ayant une durée de prescription longue (au moins 150 jours sur le semestre), une fréquence moyenne de prescription suffisante (une semaine pour la méthadone, un mois pour la BHD) et un taux de transmission informatisé de haut niveau (supérieur ou égal à 70 %).

En ce qui concerne la méthadone, on peut observer (tableau 20), au cours de la période étudiée, une augmentation de la dose moyenne, quelle que soit la population et quel que soit le site (à l'exception de Toulouse). Au cours du second semestre,

parmi les personnes en traitement continu, la dose moyenne est au moins de 110 mg de méthadone par jour à l'exception de Toulouse où la dose moyenne est nettement inférieure.

Tableau 20 – Doses moyennes quotidiennes de méthadone prescrites au cours d'un semestre dans 5 sites de 1999 à 2000

	Bordeaux		Lille		Metz		Paris		Toulouse	
	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2
Tous patients	64	100	83	109	84	107	97	90	63	57
Continu*	81	121	86	110	109	152**	126	131	83	69

* Durée de prescription \geq 150 jours, au moins une prescription hebdomadaire, taux de codage patient $>$ 0,7.

** n = 10.

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Il est à noter, qu'à l'exception du site de Toulouse, les doses moyennes observées se situent au-dessus des doses d'entretien recommandées pour un traitement par méthadone (60 à 100 mg par jour).

En ce qui concerne la buprénorphine, il existe également une augmentation de la dose moyenne portée au remboursement entre 1999 et 2000 (tableau 21). Cette augmentation s'observe sur tous les sites et quelle que soit la population. On observe une hétérogénéité de la dose moyenne selon les sites allant, pour le groupe sous traitement continu, de 7,4 mg à Lille à 16,7 mg à Paris.

Tableau 21 – Doses moyennes quotidiennes de buprénorphine haut dosage prescrites au cours d'un semestre dans 5 sites de 1999 à 2000

	Bordeaux		Lille		Metz		Paris		Toulouse	
	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2
Tous patients	8,2	8,9	6,3	6,1	6,4	6,7	9,6	10,5	7,8	9,2
Continu*	10,3	10,2	6,9	7,4	8,9	9,2	15,7	16,7	10,1	11,7

* Durée de prescription \geq 150 jours, au moins une prescription hebdomadaire, taux de codage patient $>$ 0,7.

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Parmi les personnes en traitement continu, quatre sites (Bordeaux, Lille, Metz, Toulouse) se situent au-dessous de la dose maximale recommandée (16 mg) et un site au-dessus (Paris). L'augmentation des doses moyennes de BHD pourrait s'expliquer par une acceptation progressive par les prescripteurs de la nécessité de doses plus importantes pour équilibrer les patients.

Les durées de traitement

La durée de traitement pour une personne est calculée à partir de la durée écoulée entre la première et la dernière prescription de traitement de substitution portée au remboursement.

L'observation des durées moyennes de traitement montre qu'elles sont toutes supérieures à trois mois quels que soient le site, le produit ou la période (tableau 22).

En ce qui concerne la méthadone, il existe une diminution à Metz, une stabilité à Paris et à Toulouse et une augmentation à Bordeaux et à Lille. Dans deux sites (Bordeaux et Paris) la durée moyenne est au-dessus de quatre mois.

En ce qui concerne la buprénorphine, il existe une stabilité à Lille et une augmentation dans les quatre autres sites. Dans deux sites (Bordeaux et Paris) la durée moyenne est de plus de quatre mois.

Tableau 22 – Durée moyenne estimée des traitements (en jours) dans 5 sites de 1999 à 2000

	Bordeaux		Lille		Metz		Paris		Toulouse	
	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2
Méthadone	105	128	107	118	138	117	122	121	109	113
Buprénorphine	112	125	110	112	106	114	101	121	105	116

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Ces résultats peuvent être liés à l'évolution du taux de codage entre 1999 et 2000. Toutefois, l'augmentation de la durée moyenne de traitement pour la BHD pourrait être liée à une plus grande proportion de patients se situant dans une démarche durable.

À partir des dates des premières et dernières prescriptions remboursées au cours d'un semestre, il a été estimé une durée minimale de traitement. Pour les personnes ayant au moins 120 jours de durée de prescription, il a été estimé qu'il s'agis-

sait d'une prise en charge inscrite dans la durée au cours du semestre considéré. L'observation de l'évolution du pourcentage de ces personnes montre une augmentation entre le premier semestre 1999 et le second semestre 2000 pour tous les sites et produits, à l'exception de la méthadone à Metz (tableau 23).

De manière générale, on constate qu'au second semestre 2000, plus de la moitié des patients semble poursuivre un traitement de substitution de manière continue.

Tableau 23 – Pourcentage de patients ayant au moins 120 jours de prescription au cours d'un semestre dans 5 sites de 1999 à 2000

	Bordeaux		Lille		Metz		Paris		Toulouse	
	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2
Méthadone	54	70	52	60	73	62	63	64	48	60
Buprénorphine	62	70	58	61	55	62	50	59	53	64

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Les variations de ce pourcentage pour les patients sous méthadone sont à relativiser, du fait du petit nombre de personnes sur chaque site (en dehors de Paris). L'évolution du taux de codage a pu influencer sur les résultats observés. Les résultats concernant la BHD sont congruents avec le tableau 22 et permettent de penser qu'une plus grande proportion de personnes serait dans une démarche de prise en charge continue.

Les associations médicamenteuses

Traitement de substitution et médicaments psychotropes

Les données CNAMTS étudiées portent sur les molécules médicamenteuses suivantes :

- le clorazépate (Tranxène® 50), benzodiazépine anxiolytique ;
- le flunitrazépam (Rohypnol®), benzodiazépine hypnotique ;
- le diazépam (Valium® 10), benzodiazépine anxiolytique ;
- le bromazépam (Lexomil®), benzodiazépine anxiolytique ;
- le zopiclone (Imovane®), cyclopyrrolone, hypnotique apparenté aux benzodiazépines ;

- le zolpidem (Stilnox®), imidazopyridine, hypnotique apparenté aux benzodiazépines ;
- le trihexyphénydyle (Artane®), anticholinergique antiparkinsonien ;
- les autres molécules appartenant à la famille des benzodiazépines (BZD).

On n'observe pas d'évolution marquante entre le premier semestre 1999 et le second semestre de 2000 (tableaux 24 et 25).

Tableau 24 – Fréquence (pour mille patients) de la prescription de divers médicaments psychotropes parmi des patients traités par méthadone, BHD ou en population générale au cours du premier semestre 1999

	Bordeaux			Lille			Metz			Paris			Toulouse		
	M*	B#	G‡	M	B	G	M	B	G	M	B	G	M	B	G
Valium®10	33	13	1	17	55	22	39	11	1	93	59	22	0	31	1
Tranxène®50	167	127	2	69	104	18	78	50	1	40	53	18	43	82	2
Rohypnol®	133	159	5	17	88	1	78	45	4	96	164	1	87	202	4
Lexomil®	100	151	37	69	53	1	39	36	30	232	199	1	43	158	33
Imovane®	0	77	21	172	147	3	98	38	16	90	79	6	43	64	19
Autres BZD	100	156	-	190	159	-	216	89	-	239	214	-	87	135	-
Stilnox®	0	56	20	155	191	23	20	37	20	66	82	38	43	66	19
Artane®	0	8	2	17	3	2	0	0	1	0	10	1	0	7	3

* : M = population sous méthadone.
 # : B = population sous buprénorphine.
 ‡ : G = population générale.
 Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Il faut rappeler que le nombre de patients sous méthadone au premier semestre 1999 est le plus souvent bas, entraînant une grande variabilité des fréquences observées.

On observe une fréquence beaucoup plus forte des psychotropes parmi les personnes sous traitement de substitution que parmi la population générale. On peut toutefois remarquer que le Lexomil®, le Stilnox® et l'Imovane® ont été, en population générale, presque toujours prescrits à plus de vingt personnes pour mille sur les cinq sites. Ces trois molécules sont, en général, deux à cinq fois plus prescrites aux personnes sous substitution. Des différences beaucoup plus marquées entre population générale et population sous substitution peuvent être observées pour le Valium®, le Tranxène®50 et le Rohypnol®. De manière globale, les personnes sous BHD ont une fréquence de prescription des médicaments étudiés plus élevée que les personnes sous méthadone.

Tableau 25 – Fréquence (pour mille patients) de la prescription de divers médicaments psychotropes parmi des patients traités par méthadone, BHD ou en population générale au cours du second semestre 2000

	Bordeaux			Lille			Metz			Paris			Toulouse		
	M*	B#	G‡	M	B	G	M	B	G	M	B	G	M	B	G
Valium®10	0	21	1	71	51	1	54	16	1	82	70	2	0	26	2
Tranxène®50	133	97	2	87	133	2	36	55	1	28	46	1	34	99	2
Rohypnol®	89	130	5	71	88	2	54	71	4	86	190	5	34	193	4
Lexomil®	89	135	43	43	43	27	107	61	32	206	210	47	153	149	42
Imovane®	44	70	24	125	180	23	36	59	18	80	89	22	51	70	24
Autres BZD	133	160	-	201	164	-	268	134	-	213	211	-	102	144	-
Stilnox®	44	77	28	60	96	32	18	71	26	75	87	31	68	71	30
Artane®	0	6	2	5	4	1	0	5	1	9	11	1	0	8	3

* : M = population sous méthadone.

: B = population sous buprénorphine.

‡ : G = population générale.

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Il existe une hétérogénéité de fréquence de prescription de psychotropes selon les sites. Il semble qu'il existe des habitudes de prescription locales qui amènent à avoir plus ou moins souvent recours à telles ou telles molécules psychotropes. On peut aussi évoquer l'influence d'effets de « mode » chez les usagers.

Traitements de substitution et association médicamenteuse selon les sites

La part de population associant au moins l'un des médicaments étudiés avec la méthadone reste relativement stable dans le temps (tableau 26). Elle est plus importante à Paris et moins à Toulouse.

Tableau 26 – Part (%) de patients ayant eu un remboursement de méthadone au moins une fois sur trois mois et présentant une association médicamenteuse, 5 sites, 1999-2000

	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
99-1	40,0	44,8	35,3	52,6	17,4*
99-2	42,9	42,5	40,8	52,0	21,1
00-1	32,6	40,6	45,6	52,0	23,1
00-2	42,2	37,0	39,3	49,6	27,1

* N = 23.

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Il n'existe pas de tendance nette de l'évolution au cours du temps de la fréquence globale d'association des médicaments étudiés chez les patients sous BHD (tableau 27). Si l'on s'intéresse au second semestre 2000, on constate, qu'à l'exception de Metz, la fréquence globale d'association des médicaments étudiés est plus élevée parmi les patients sous BHD que parmi ceux qui sont sous méthadone.

Tableau 27 – Part (%) de patients ayant eu un remboursement de BHD au moins une fois sur trois mois et présentant une association médicamenteuse, 5 sites, 1999-2000

	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
99-1	46,1	39,1	30,1	50,1	42,9
99-2	44,0	38,6	28,6	50,2	44,0
00-1	47,9	43,8	30,7	51,8	43,6
00-2	43,4	42,4	30,6	53,7	43,4

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

Nombre moyen de médicaments associés

Le nombre moyen de médicaments associés est stable au cours des quatre semestres étudiés (tableau 28). On ne relève pas de différences significatives entre l'association médicamenteuse et le type de traitement. Pour chacun des sites, on ne constate pas d'évolution significative entre le premier et le dernier semestre de la période étudiée.

Tableau 28 – Nombre moyen de médicaments associés au traitement de substitution sur trois mois

	Bordeaux		Lille		Metz		Paris		Toulouse	
	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2	99-1	00-2
Méthadone	1,3	1,3	1,6	1,8	1,6	1,5	1,6	1,6	2,0	1,6
Buprénorphine	1,6	1,6	1,8	1,5	1,5	1,5	1,7	1,7	1,7	1,7

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

CONCLUSION

L'utilisation des produits de substitution disponibles en France (méthadone et buprénorphine haut dosage) concerne un nombre croissant et important (84 000 en mars 2001) de personnes en France. Les résultats issus des données fournies par la CNAMTS de 1999 et 2000, à partir de cinq sites (Bordeaux, Lille, Metz, Paris et Toulouse) ont permis un certain nombre de constats :

- Le nombre de patients sous traitement de substitution augmente sur les cinq sites. La part de la méthadone est croissante.
- La proportion de patients utilisant ces traitements va de 2,3 (Toulouse) à 4,3 (Lille) personnes pour mille bénéficiaires du régime général.
- En terme de répartition d'âge et de sexe, il existe une proximité statistique des sites de Toulouse et de Bordeaux ainsi que des sites de Lille et de Metz.
- La probabilité d'être pris en charge par un traitement de substitution par méthadone plutôt que par buprénorphine haut dosage est plus forte pour les femmes que pour les hommes et pour les personnes de 30 ans et plus que pour les 15-29 ans.
- La plupart des patients ont un ou deux prescripteurs de produits de substitution au cours d'un semestre.
- Le nombre de prescripteurs de méthadone et de BHD augmente au cours de la période étudiée. Une minorité de prescripteurs prend en charge une majorité de patients. Il existe des prescripteurs ayant une activité de « spécialiste » de la substitution.
- Les posologies quotidiennes estimées varient de manière conséquente d'un site à l'autre, tant pour la méthadone que pour la BHD.
- La prescription de certains médicaments psychotropes chez les patients sous traitements de substitution est beaucoup plus fréquente qu'en population générale. Elle est plus élevée parmi les personnes prenant de la BHD (31 à 54 %) que parmi celles prenant de la méthadone (27 à 50 %).

Ce premier travail, à partir de données CNAMTS, permet un éclairage inédit des modalités d'utilisation des thérapeutiques de substitution aux opiacés. Une description selon les patients et les prescripteurs est ainsi possible. Ce type d'étude devrait se poursuivre à un rythme annuel, sur un plus grand nombre de sites. Il permettra un suivi de l'évolution des résultats présentés et l'appréciation de l'impact d'éventuelles modifications réglementaires, tel que récemment les conditions de prescription de la méthadone¹⁷.

BIBLIOGRAPHIE

- BARRE (M.-D.), POTTIER (M.-L.), DELAITRE (S.), *Toxicomanie, justice, police : trajectoires pénales*, OFDT-CESDIP, Paris, 2001, 200 p.
- BELLO (P.-Y.), TOUFIK (A.), GANDILHON (M.), *Tendances récentes*. Rapport TREND, OFDT, Paris, 2001, 167 p.
- BULART (Ch.), YVOREL (J.-J.), *Consommation des drogues, répressions sociales et attitudes du pouvoir en France, 1800-1988*, Rapport final, tome III, mars 1993, p. 383-524.
- CARPENTIER (J.), *Accueillir et prendre soin d'un usager de drogues en médecine de ville. Pourquoi a-t-il fallu qu'il frappe à ma porte ?* DRASSIF-DGS-MILDT, Paris, 1999, 22 p.
- CHOLLEY (D.), WEILL (G.), « Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage », in *Le concours médical*, 22 mai 1999, p. 1552-1555.
- CISIA, CERESTA, *Analyse des tableaux multiples - Manuel de référence SPAD*. TM, Paris, 1997, 121 p.
- CNAMTS, « Faits marquants assurance maladie », 22 études, édition 2001, 44 p.
- CNAMTS, Médicam, *Les médicaments remboursés par le Régime général d'assurance maladie au cours des années 1999 et 2000*, Paris, avril 2001, 96 p.
- CNAMTS, « La population protégée par les régimes de sécurité sociale. Répartition géographique par département et par circonscription de caisse primaire au 31 décembre 1999 », in *Dossier Études et Statistiques*, n° 48, Paris, mai 2001, 43 p.
- DAMON (M.-N.), CLAROUX-BELLOCQ (D.), DEGRE (A.), « Substitution par la buprénorphine haut dosage en médecine de ville en Aquitaine », in *Revue Médicale de l'Assurance Maladie*, 32, 4, 2001. 311-318.
- DGS, *Le traitement par méthadone*, SIC-DGS, Paris, 20 p.
- DGS, *Médecins et toxicomanes. Traitements de substitution des pharmacodépendances aux opiacés*, SIC-DGS, Paris, 20 p.
- DOLE (V. P.), NYSWANDER (M. A.), « A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction », in *JAMA*, n° 193, 0965, p. 80-84.
- EMMANUELLI (J.), *Contribution à l'évaluation de la politique de réduction des risques*, SIAMOIS, tomes 1 et 2, InVS, Paris, novembre 2000.

17. Circulaire DGS/DHOS n° 2002/57 du 30 janvier 2002 relative à la prescription de méthadone.

GARNIER (M.), DELAMARE (J.), *Dictionnaire des termes de médecine*, Maloine, 26^e édition, Paris, 2000, 991 p.

HOWELL (D.), *Méthodes statistiques en sciences humaines*, ITP-De Boeck Université, Bruxelles, 1998, 821 p.

INABA (D. S.), COHEN (W. E.), *Excitants, calmants, hallucinogènes. Effets physiques et mentaux des drogues et autres produits actifs sur le psychisme*, Piccin, Padoue, 1997, 383 p.

LALANDE (A.), GRELET (S.), *Tensions et transformations des pratiques de substitution en ville. Suivi des patients e drogue en médecine générale. Approche qualitative*, OFDT, Paris, 2001, 154 p.

LERT (F.), *Situation des traitements de substitution en France en 1999*, INSERM-DGS, Paris, 1999, 19 p.

MOREL (A.), « Traitements de substitution à la buprénorphine : l'expérience française », in *Toxibase*, n° 3, juillet-septembre 2000, p. 1-37.

OFDT, *Drogues et dépendances. Indicateurs et tendances*, OFDT, Paris, 2002, 368 p.

Id., *Drogues et toxicomanies. Indicateurs et tendances*, OFDT, Paris, 1999, 271 p.

Id., « La diffusion de l'injection intraveineuse de l'héroïne en France », in *Tendances*, n° 5, Paris, décembre 1999, 4 p.

PERDRIAU (J.-F.), et al., *Suivi des patients usagers de drogues en médecine générale. Étude prospective de suivi de 95 patients. Approche quantitative*, OFDT, Paris, 2001, 89 p.

PRADEL (V.), et al., « Étude de la "méthadone relais" dans le département des Bouches-du-Rhône », in *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, InVS, n° 32, 7 août 2001, p. 151-153.

RICHARD (D.), SENON (J.-L.), *Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances*, Larousse, Paris, 1999, 433 p.

RONFLE (E.), et al., « Substitution par le Subutex® : les 2/3 des patients sont observants. Une étude en médecine générale dans les Bouches-du-Rhône », in *La revue du praticien*, médecine générale, tome XV, n° 521, 8 janvier 2001, p. 23-28.

SPOERRY (A.), et al., « Suivi sur trois ans d'une population de malades dépendants aux opiacés », in *Revue médicale de l'assurance maladie*, n° 3, juillet-septembre 2000, p. 21-27.

TOUZEAU (D.), JACQUOT (C.), *Les traitements de substitution pour les usagers de drogues*, Arnette, Coll. Pharmascopie soins et thérapies, Paris, 1997, 329 p.

YVOREL (J.-J.), *Les poisons de l'esprit. Drogues et drogués au XIX^e siècle*, Quai Voltaire, coll. Histoire, Paris, 1992, 322 p.

ANNEXES

1. LISTES DES TABLEAUX ET FIGURES	53
2. LEXIQUE ET ABRÉVIATIONS	57
3. CARACTÉRISTIQUES DES PRODUITS	59
4. TABLEAUX FOURNIS PAR LA CNAMTS, POUR CHACUN DES CINQ SITES ET DES QUATRE SEMESTRES	65
5. RAPPELS MÉTHODOLOGIQUES	75
6. ANNEXES DE CALCULS	81

1. LISTES DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

Tableau 1	: Correspondance entre les sites choisis et les territoires étudiés et nombre d'assurés étudiés	14
Tableau 2	: Taux de codage moyen, en pourcentage, des médicaments par site et par semestre	15
Tableau 3	: Croissance (%) de la population sous traitement de substitution (effectif corrigé) dans 5 sites, 1999-2000	22
Tableau 4	: Répartition (%) de la population selon le type de traitement de substitution dans 5 sites de 1999 à 2000	23
Tableau 5	: Âge moyen des personnes traitées par méthadone selon le sexe au cours du second semestre 2000	25
Tableau 6	: Âge moyen des personnes traitées par buprénorphine haut dosage selon le sexe au cours du second semestre 2000	26
Tableau 7	: Indice d'hétérogénéité géographique de la population sous traitement de substitution dans quatre sites selon la méthode de substitution et le semestre	29
Tableau 8	: Distances normées entre sites selon le sexe, le groupe d'âge et la méthode de substitution employée, au premier semestre 1999 et au second semestre de 2000	30
Tableau 9	: Estimation des odds ratio d'utilisation de la méthadone par rapport à la BHD et de leur intervalle de confiance à 95 %, selon les sites au cours du premier semestre de 1999	31
Tableau 10	: Estimation des odds ratio d'utilisation de la méthadone par rapport à la BHD et de leur intervalle de confiance à 95 %, selon les sites au cours du second semestre de 2000	31

Tableau 11	: Nombre de prescripteurs ayant au moins un patient dans 5 sites de 1999 à 2000	32
Tableau 12	: Répartition en % des patients traités par méthadone selon le nombre de prescripteurs dans 5 sites de 1999 à 2000	33
Tableau 13	: Nombre moyen de prescripteurs pour les patients traités par méthadone dans 5 sites de 1999 à 2000	34
Tableau 14	: Répartition en % des patients traités par buprénorphine haut dosage selon le nombre de prescripteurs dans 5 sites de 1999 à 2000	34
Tableau 15	: Nombre moyen de prescripteurs pour les patients traités par BHD dans 5 sites de 1999 à 2000	35
Tableau 16	: Variance du nombre moyen de prescripteurs par patient dans 5 sites de 1999 à 2000	37
Tableau 17	: Nombre moyen de patients sous substitution par prescripteur ayant au moins un patient dans 5 sites de 1999 à 2000	37
Tableau 18	: Répartition en pourcentage des prescripteurs selon le nombre de patients pris en charge au cours d'un semestre dans 5 sites de 1999 à 2000	38
Tableau 19	: Répartition en pourcentage des patients pris en charge selon l'activité semestrielle du prescripteur dans 5 sites de 1999 à 2000	39
Tableau 20	: Doses moyennes quotidiennes de méthadone prescrites au cours d'un semestre dans 5 sites de 1999 à 2000	40
Tableau 21	: Doses moyennes quotidiennes de buprénorphine haut dosage prescrites au cours d'un semestre dans 5 sites de 1999 à 2000	40
Tableau 22	: Durée moyenne estimée des traitements (en jours) dans 5 sites de 1999 à 2000	41
Tableau 23	: Pourcentage de patients ayant au moins 120 jours de prescription au cours d'un semestre dans 5 sites de 1999 à 2000	42
Tableau 24	: Fréquence (pour mille patients) de la prescription de divers médicaments psychotropes parmi des patients traités par méthadone, BHD ou en population générale au cours du premier semestre 1999	43

Tableau 25	: Fréquence (pour mille patients) de la prescription de divers médicaments psychotropes parmi des patients traités par méthadone, BHD ou en population générale au cours du second semestre 2000	44
Tableau 26	: Part (%) de patients ayant eu un remboursement de méthadone au moins une fois sur trois mois et présentant une association médicamenteuse, 5 sites, 1999-2000	45
Tableau 27	: Part (%) de patients ayant eu un remboursement de BHD au moins une fois sur trois mois et présentant une association médicamenteuse, 5 sites, 1999-2000	45
Tableau 28	: Nombre moyen de médicaments associés au traitement de substitution sur trois mois	46

FIGURES

Figure 1	Effectif corrigé de personnes par semestre ayant eu au moins un remboursement de méthadone entre 1999 et 2000	19
Figure 2	Effectif corrigé de personnes par semestre ayant eu au moins un remboursement de BHD dans 5 villes de 1999 à 2000	20
Figure 3	Proportion de personnes ayant eu au moins une prescription de méthadone et/ou de BHD au sein de la population CNAMTS par semestre de 1999 à 2000 (pour mille)	21
Figure 5	Répartition selon le groupe d'âge des personnes prenant de la méthadone au second semestre 2000 dans cinq sites	24
Figure 6	Répartition selon le groupe d'âge des personnes prenant de la BHD au second semestre 2000 dans cinq sites	26
Figure 7	Sexe ratio de la population sous traitement de substitution dans cinq sites de 1999 à 2000	28

2. LEXIQUE ET ABRÉVIATIONS

Analgésique : qui supprime la sensation de douleur.

Antalgique : synonyme. Qui calme la douleur.

Drogue : tout produit modifiant le fonctionnement normal de l'organisme ; les médicaments sont donc une drogue. Drogues licites (alcool, tabac) et illicites.

Stupéfiants : tout produit provoquant à la longue une accoutumance et une toxicomanie.

Substitution : traitement médical visant à assurer l'arrêt de la dépendance, physiologique et psychosociale, aux produits stupéfiants.

Toxicomanie : utilisation excessive et néfaste de tout produit détourné de ses fins thérapeutiques. Au-delà des seuls opiacés et analgésiques morphiniques.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

BBD : Buprénorphine bas dosage.

BHD : Buprénorphine haut dosage.

CIP : Club inter pharmaceutique.

CNAMTS : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés.

CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie.

CSST : Centre de soins spécialisé aux toxicomanes.

DGS : Direction générale de la santé.

DSM : Direction du service médical.

InVS : Institut de veille sanitaire.

OFDT : Observatoire français des drogues et des toxicomanies.

SIAM : Système informationnel de l'assurance maladie.

SIAMOIS : Système d'information sur l'accessibilité au matériel officinal d'injection et de substitution.

TREND : Tendances récentes et nouvelles drogues.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

3. CARACTÉRISTIQUES DES PRODUITS

Méthadone

Formes et présentations

Sirop à 5, 10, 20, 40, et 60 mg. La teneur en alcool du sirop est de 14 mg par milligramme de sirop.

Posologie et mode d'administration

Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents volontaires. La prescription est limitée à 14 jours. Dans le cadre de la prescription et de la délivrance de la méthadone en CSST, le traitement est délivré quotidiennement sous contrôle médical ou infirmier. Le médecin pourra confier au patient jusqu'à sept jours maximum de prescription.

Ce médicament est soumis à une prescription initiale par un médecin exerçant en CSST ou en Centre de soins hospitaliers (ce depuis 2002).

La première dose de traitement est habituellement de 20 à 30 mg par jour et doit être administrée au moins 10 heures après la dernière prise d'opiacés. La posologie est adaptée progressivement jusqu'à 40 à 60 mg en une à deux semaines en fonction de la réponse clinique. La dose d'entretien est obtenue par augmentation de 10 mg par semaine et se situe habituellement entre 60 et 100 mg par jour. Toutefois, des doses supérieures peuvent être nécessaires.

L'arrêt du traitement doit se faire par diminution progressive de la posologie par paliers de 5 à 10 mg.

Mises en garde

- Le succès du traitement est fortement corrélé à la posologie et aux mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées.
- Le traitement peut révéler des troubles psychiatriques nécessitant une prise en charge.
- L'arrêt brutal du traitement entraîne l'apparition d'un syndrome de sevrage aux opiacés.

Grossesse et allaitement

- La méthadone traverse la barrière placentaire. Son utilisation chez la femme

enceinte se fera en fonction du rapport bénéfice/risque pour la mère et pour l'enfant.

- En cours de grossesse, des doses plus importantes de méthadone sont parfois nécessaires.
- Après l'accouchement, il faut prévenir chez le nouveau-né les effets d'un sevrage brutal en méthadone.
- La méthadone passe dans le lait maternel. La décision d'allaiter dépend de l'évaluation du rapport bénéfices/risques.

Effets indésirables

- Sujet pharmacodépendant aux opiacés en début de traitement : euphorie, vertiges, somnolence, sédation, nausées, vomissements, constipation, hypersudation, dysurie, œdèmes.
- Sujet pharmacodépendant aux opiacés en phase d'entretien : hypersudation, nausées, constipation.
- Sujet non dépendant physiquement aux opiacées :
 - troubles neuropsychiques : euphorie, céphalées, insomnie, agitation, altération des perceptions visuelles ;
 - troubles digestifs : bouche sèche, anorexie, spasmes des voies biliaires ;
 - troubles cardiovasculaires : bouffée vasomotrice, bradycardie, palpitation, arrêt cardiaque, hypotension ;
 - troubles génito-urinaires : rétention urinaire, diminution de la libido ;
 - troubles pulmonaires : dépression voire arrêt respiratoire ;
 - troubles cutanés : prurit, urticaire, rashes cutanés, œdème.

Surdosage

- Dépression respiratoire.
- Somnolence.
- Coma avec hypotension artérielle.
- Bradycardie.
- Apnée.

Pharmacodynamie et pharmacocinétique

- Agoniste morphinique opioïde qui agit principalement sur les récepteurs μ .
- Bonne absorption par le tube digestif.
- Taux de fixation aux protéines plasmatiques de 60 à 90 %.
- Diffuse à travers le placenta et est excrétée dans le lait.
- Demi-vie plasmatique de 12 à 18 heures.
- Élimination principalement hépatique.
- Excrétion urinaire.

Buprénorphine haut dosage

Indications

Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Formes et présentations

Comprimé sublingual à 0,4 ; 2 ou 8 mg.

Posologie et mode d'administration

Le traitement est réservé aux adultes et aux enfants de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution. Le résultat du traitement dépend, d'une part, de la posologie prescrite et, d'autre part, des mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées pour le suivi des patients.

Administration par voie sublinguale : prévenir les patients que la voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit. Le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution, ce qui intervient habituellement en 5 à 10 minutes.

Mise en place du traitement : la dose initiale est de 0,8 à 4 mg par jour en une prise. Adaptation posologique jusqu'à une dose d'entretien : la posologie est ajustée progressivement aux besoins du patient, sans dépasser une dose maximale de 16 mg par jour en une prise. Une délivrance quotidienne de buprénorphine est recommandée, notamment pendant la période d'induction du traitement. Des quantités de produit pour plusieurs jours de traitement pourront être remises au patient après stabilisation de son état. Il est recommandé, cependant, de limiter la délivrance du produit à 7 jours au maximum.

Contre-indications

Absolues :

- hypersensibilité à la buprénorphine ou à tout autre constituant du produit ;
- enfant (moins de 15 ans) ;
- insuffisance respiratoire sévère ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- intoxication alcoolique aiguë et delirium tremens ;
- allaitement.

Relatives :

- grossesse (2^e et 3^e trimestres).

Mises en garde

- Il est recommandé que ce traitement soit prescrit par des médecins assurant une prise en charge thérapeutique globale de la toxicomanie. Les risques d'utilisation

détournée, notamment par voie intraveineuse, et l'adaptation posologique nécessitent, notamment en début de traitement, une prescription de courte durée et si possible une délivrance fractionnée ou contrôlée, de nature également à favoriser l'observance du traitement.

- L'arrêt du traitement peut s'accompagner d'un syndrome de sevrage, parfois retardé.
- Dépression respiratoire : des cas de décès par dépression respiratoire ont été observés, notamment en cas d'association avec des benzodiazépines et en cas d'utilisation détournée de la buprénorphine.
- Hépatite, atteinte hépatique : des cas de cytolyse hépatique et d'hépatite ictérique, d'évolution le plus souvent favorable, ont été rapportés.
- Ce produit peut provoquer un syndrome de sevrage opiacé s'il est administré à un toxicomane moins de 4 heures après la dernière prise de stupéfiant.
- Ce produit peut entraîner une certaine somnolence, susceptible d'être potentialisée par d'autres agents d'action centrale tels qu'alcool, tranquillisants, sédatifs, hypnotiques.
- Les études chez l'animal et l'expérience clinique ont montré que la buprénorphine expose, en elle-même, à une pharmacodépendance, mais moins que la morphine.

Grossesse et allaitement

Grossesse :

- en fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né,
- au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de buprénorphine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. En conséquence, l'utilisation de la buprénorphine est déconseillée au cours du 2^e et du 3^e trimestres de la grossesse.

Allaitement :

- en raison du passage de la buprénorphine dans le lait maternel et de ses propriétés morphiniques, l'allaitement est contre-indiqué.

Effets indésirables

- Les manifestations le plus fréquemment observées (> 1 %) sont :
 - constipation ;
 - céphalées ;
 - insomnie ;
 - asthénie, somnolence ;
 - nausées, vomissements ;
 - lipothymies et sensations vertigineuses ;
 - hypotension orthostatique, sueurs.

- D'autres effets indésirables rares (< 0,1 %) ont été rapportés :

- dépression respiratoire ;
- élévations des transaminases et hépatites ictériques ;
- hallucinations.

- Chez les patients présentant une opiodépendance marquée, une première administration de buprénorphine peut produire un effet de sevrage du même type que celui de la naloxone.

- En cas d'usage détourné par voie IV, il a été rapporté des réactions locales parfois septiques.

Surdosage

- Dépression respiratoire, qui peut conduire à un arrêt respiratoire et à la mort.

Pharmacodynamie et pharmacocinétique

- La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique et se fixe au niveau des récepteurs cérébraux μ et K . Son activité dans le traitement de substitution des opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ .

- Biodisponibilité : entre 15 et 30 %.

- La demi-vie est de 2 à 5 heures.

- La buprénorphine est essentiellement éliminée dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glycoconjugués (80 %), le reste étant éliminé par les urines.

4. TABLEAUX FOURNIS PAR LA CNAMTS, POUR CHACUN DES CINQ SITES ET DES QUATRE SEMESTRES

Tableau 1 – Répartition par âge et par sexe du nombre de patients sous BHD ou méthadone (période de 6 mois)

		Tranches d'âge											
		< 15 ans	15-19 ans	20-24 ans	25-29 ans	30-34 ans	35-39 ans	40-44 ans	45-49 ans	50-54 ans	> = 55 ans	Total	
		H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F

Produits de substitution

Méthadone

BHD

Total*

* Le total des patients ne représente pas la somme des patients sous BHD et sous méthadone, certains patients, pouvant avoir pris les deux produits, ne seront comptés qu'une seule fois.

Âge moyen pour la BHD selon le sexe, âge moyen pour la méthadone selon le sexe

Tableau 2 – Nombre de prescripteurs libéraux de BHD ou méthadone par patient sur 6 mois

	1 prescripteur	2 prescripteurs	3 prescripteurs	4 prescripteurs	5 prescripteurs
Nombre de patients					
	6 prescripteurs	7 prescripteurs	8 prescripteurs	9 prescripteurs	10 et plus
Nombre de patients					

Nombre moyen de prescripteurs libéraux par patient

Tableau 3 – Répartition des patients en fonction des durées entre la première et la dernière délivrance de BHD et en fonction des posologies journalières estimées (période de 6 mois).

Tableau 4 – Répartition des patients en fonction des durées entre la première et la dernière délivrance de méthadone et en fonction des posologies journalières estimées (période de 6 mois).

Tableau 5 – Nombre de patients sous BHD ou méthadone par prescripteur libéral de la circonscription de CPAM sur 6 mois

	1 patient	2 patients	3 patients	4 patients	5 patients	Etc.*
Nombre de prescripteurs						

Tableau 6 – Associations de médicaments à la BHD ou à la méthadone exprimées en nombre de patients concerné (au moins une fois sur trois mois : janvier, février et mars ou juillet, août et septembre)

Médicaments									Total
Tranxène® 50	Rohypnol®	Valium® 10 (cp ou ampoule)	Artane®	Lexomil®	Imovane®	Stilnox®	Autres benzo- diazépines regroupées		

Produits de substitution

Méthadone N patients
BHD

Patients associant méthadone et [Tranxène® 50 ou Rohypnol® ou Valium® 10 (cp ou ampoules) ou Artane® ou Lexomil® ou Imovane® ou Stilnox® ou autres benzodiazépines regroupées] et nombre total de patients (sans recompter plusieurs fois le même patient quand celui-ci associe plusieurs produits).

Patients associant BHD et [Tranxène® 50 ou Rohypnol® ou Valium® 10 (cp ou ampoules) ou Artane® ou Lexomil® ou Imovane® ou Stilnox® ou autres benzodiazépines regroupées] et nombre total de patients (sans recompter plusieurs fois le même patient quand celui-ci associe plusieurs produits).

Tableau 7 – Nombre de patients ayant eu un remboursement de BHD ou de méthadone (au moins une fois sur trois mois : janvier, février et mars ou juillet, août et septembre)

Médicaments	Nombre de patients
Méthadone	
BHD	
Total*	

* Le total des patients ne représente pas la somme des patients sous BHD et sous méthadone, certains patients, pouvant avoir pris les deux produits, ne seront comptés qu'une seule fois.

Tableau 8 – Répartition par âge et par sexe du nombre de patients associant méthadone et un autre médicament (sur trois mois)

Tranches d'âge										
< 15 ans	15-19 ans	20-24 ans	25-29 ans	30-34 ans	35-39 ans	40-44 ans	45-49 ans	50-54 ans	> = 55 ans	Total
H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H

Associations

Méthadone et
[Tranxène® 50
ou Rohypnol®
ou Valium® 10
ou Artane®
ou Lexomil®
ou Imovane®
ou Stilnox®
ou autres
benzo-
diazépines]

Total méthadone

Âge moyen pour la méthadone associée à un autre médicament

Tableau 9 – Répartition par âge et par sexe du nombre de patients associant BHD et un autre médicament (sur trois mois)

	Tranches d'âge										Total	
	< 15	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	>= 55		
	ans	ans	ans	ans	ans	ans	ans	ans	ans	ans		
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F
Associations												
BHD												
[Tranxène® 50												
ou Rohypnol®												
ou Valium®10												
ou Artane®												
ou Lexomil®												
ou Imovane®												
ou Stilnox®												
ou autres												
benzo-												
diazépines]												
Total BHD												

Âge moyen pour la BHD associée à un autre médicament

Tableau 10 – Nombre de boîtes remboursées lorsque les produits sont utilisés en association avec de la BHD (observation sur trois mois)

	Nombre de boîtes remboursées dans le cadre de ces associations
BHD et Tranxène® 50	
CIP 1 Tranxène® 50	
CIP 2 Tranxène® 50 etc.	
BHD et Rohypnol®	
CIP 1 Rohypnol®	
CIP 2 Rohypnol®	
CIP 3 Rohypnol® etc.	
BHD et Valium® 10	
CIP 1 Valium® 10	
CIP 2 Valium® 10	
CIP 3 Valium® 10 etc.	
BHD et Artane®	
CIP 1 Artane®	
CIP 2 Artane®	
CIP 3 Artane® etc.	
BHD et Lexomil®	
CIP Lexomil®	
BHD et Imovane®	
CIP 1 Imovane®	
CIP 2 Imovane®	
CIP 3 Imovane® etc.	
BHD et Stilnox®	
CIP 1 Stilnox®	
CIP 2 Stilnox®	
CIP 3 Stilnox® etc.	

Tableau 11 – Nombre de boîtes remboursées lorsque les produits sont utilisés en association avec la méthadone (observation sur trois mois)

Nombre de boîtes remboursées dans le cadre de ces associations
Méthadone et Tranxène 50 [®] CIP 1 Tranxène [®] 50 CIP 2 etc.
Méthadone et Rohypnol [®] 1 CIP 1 Rohypnol [®] 1 CIP 2 etc.
Méthadone et Valium [®] 10 CIP 1 Valium [®] 10 CIP 2 etc.
Méthadone et Artane [®] CIP 1 Artane [®] CIP 2 etc.
Méthadone et Lexomil [®] CIP Lexomil [®]
Méthadone et Imovane [®] CIP 1 Imovane [®] CIP 2 etc.
Méthadone et Stilnox [®] CIP 1 Stilnox [®] CIP 2 etc.

Tableau 12 – Nombre de boîtes de Néocodion[®] comprimés remboursées sur 6 mois

Patients sous traitements anxiolytique, hypnotique, Artane[®] en l'absence de BHD et de méthadone.

Tableau 13 – Anxiolytiques, hypnotiques, Artane[®] chez des patients ne consommant ni BHD ni méthadone : répartition par sexe et par âge (observation sur 6 mois)

		Tranches d'âge										
		< 15 ans	15-19 ans	20-24 ans	25-29 ans	30-34 ans	35-39 ans	40-44 ans	45-49 ans	50-54 ans	> = 55 ans	Total
		H F	H F	H F	H F	H F	H F	H F	H F	H F	H F	H F
Traitements												
Tranxène [®] 50												
Rohypnol [®] 1												
Valium [®] 10												
Artane [®]												
Lexomil [®]												
Imovane [®]												
Stilnox [®]												
Total*												

Traitements

Tranxène[®] 50

Rohypnol[®] 1

Valium[®] 10

Artane[®]

Lexomil[®]

Imovane[®]

Stilnox[®]

Total*

* Chaque patient est comptabilisé une seule fois, même s'il a consommé plusieurs produits.

Tableau 14 – Anxiolytiques, hypnotiques, Artane® chez des patients ne consommant ni BHD ni méthadone : nombre de boîtes remboursées (observation sur 6 mois)

Traitements	Tranches d'âge	
	15 à 24 ans	25 à 39 ans
Tranxène® 50 CIP 1 CIP 2 etc.		
Rohypnol® 1 CIP 1 CIP 2 etc.		
Valium® 10 CIP 1 CIP 2 etc.		
Artane® CIP 1 CIP 2 etc.		
Lexomil® CIP		
Imovane® CIP 1 CIP 2 etc.		
Stilnox® CIP 1 CIP 2 etc.		

Tableau 15 – Anxiolytiques, hypnotiques, Artane® chez des patients ne consommant ni BHD ni méthadone : nombre de prescripteurs libéraux (observation sur 6 mois)

Traitements	Tranches d'âge	
	15 à 24 ans	25 à 39 ans
Tranxène® 50 Rohypnol® 1 Valium® 10 Artane® Lexomil® Imovane® Stilnox®	N prescripteurs	

5. RAPPELS MÉTHODOLOGIQUES

INDICE DE CONCENTRATION, DIT INDICE DE GINI

L'indice de Gini portait au départ (étude en 1912) sur la concentration des revenus. Il a été ensuite repris par les géographes comme indice de dispersion spatiale, selon la formule :

$G = \frac{d}{\bar{X}}$ où d est la différence moyenne des valeurs (différences formées en associant les observations deux à deux de toutes les façons possibles), rapportée à la moyenne arithmétique des observations, soit :

$$G = \frac{d}{\bar{X}} = \frac{\frac{1}{n^2} \sum_i \sum_j |x_i - x_j|}{\frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}} = \frac{\frac{2}{n^2} \sum_{k=1}^n k(n-k)(y_{k+1} - y_k)}{\frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}}$$

Dans ce travail, cet indice a été utilisé pour estimer l'hétérogénéité de la fréquence de l'utilisation d'un ou de plusieurs produits au sein de la population des bénéficiaires des CPAM étudiés.

MESURE DE DISPERSION

L'écart type S d'un échantillon, ou l'écart moyen des écarts à la moyenne d'une variable de l'échantillon, se définit comme suit :

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{N - 1}}$$

où X_i est l' $i^{\text{ème}}$ item de la variable X , \bar{X} la moyenne de la variable et N l'effectif étudié.

TEST DES MOYENNES

Le test t sur la moyenne de deux échantillons indépendants se définit par :

$$t = \frac{X_1 - X_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{N_1} + \frac{s_2^2}{N_2}}}$$

où X_i représente la moyenne de l'échantillon i , s_i^2 sa variance i et N_i son effectif. Le test est bilatéral. Les degrés de liberté se définissent par : $ddl = N_1 + N_2 - 2$.

Si les échantillons sont appariés ou dépendants, t se définit par :

$$t = \frac{D - \mu}{\frac{S_D}{\sqrt{N}}}$$

où \bar{D} est le score des différences, s_D l'écart type des scores de différence et μ la moyenne de la population (sous H_0 , $\mu = 0$).

Lorsque les données se répartissent sur quelques valeurs extrêmes, un test non paramétrique plus sensible aux différences de variables centrales peut être préférable. Le test de Kruskal-Wallis (H) porte sur des échantillons indépendants :

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(N+1)$$

et celui de Friedman sur k échantillons non indépendants :

$$\chi_f^2 = \frac{12}{Nk(k+1)} \sum_{i=1}^k R_i^2 - 3N(k+1)$$

où N est la taille totale de l'échantillon, k le nombre de groupes, n_i le nombre d'observations du groupe i et R_i la somme des rangs du groupe i .

TEST DE LA VARIANCE

Le test t repose sur une hypothèse d'homogénéité des variances. Pour tester ces dernières, on utilise la transformation d'O'Brien, c'est-à-dire que l'on prend l'ensemble des valeurs X_{ij} , que l'on remplace par r_{ij} , soit :-

$$r_{ij} = \frac{(N_j - 1.5)N_j(X_{ij} - \bar{X}_j)^2 - 0.5s_j^2(N_j - 1)}{(N_j - 1)(N_j - 2)}$$

où \bar{X}_j est la moyenne des X_j et s_j^2 la variance, puis d'effectuer un test t sur r_{ij} : les moyennes de r_{ij} sont égales aux variances de X_{ij} . Le test t sur les moyennes des valeurs transformées revient à comparer les variances des valeurs d'origine.

COMPARAISON DE TABLEAUX DE DONNÉES

Les lignes doivent correspondre aux mêmes objets, les colonnes également, les données de n'importe quelle nature. On considère qu'un tableau X_1 est obtenu en empilant les colonnes les unes sur les autres. La distance entre un tableau X_1 et un tableau X_2 s'écrit :

$$d(X_1, X_2) = \sqrt{\|OA\|^2 + \|OB\|^2} - 2(OA | OB)$$

$$\text{où } \|OA\| = \sqrt{\sum_{i=1}^n x_i^2}$$

$$\text{et } \|OB\| = \sqrt{\sum_{i=1}^n x_2^2}$$

et le scalaire des vecteurs OA et Ob vaudra ici

$$(OA | OB) = \sum_{i=1}^n x_1 x_2$$

puisque l'on travaille sur un repère équivalent orthonormé. Si les données sont centrées et normées, le scalaire donne un coefficient de corrélation entre chaque tableau. Au vu des structures très proches de chacun des tableaux, il est ici inutile ici de s'y attarder : de fait, la corrélation la plus faible entre le site de Paris et celui de Lille au 1^{er} semestre 1999 est de 0.69, soit une valeur largement significative à 5 %.

La contribution ligne ou colonne du carré de la distance entre deux tableaux :

$$d^2(X_1, X_2) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p \left((X_1)_{ij} - (X_2)_{ij} \right)^2$$

est donnée par :

$$\sum_{j=1}^p \left((X_1)_{.j} - (X_2)_{.j} \right)^2 \text{ mesurant l'effet ligne et}$$

$$\sum_{i=1}^n \left((X_1)_{i.} - (X_2)_{i.} \right)^2 \text{ mesurant l'effet colonne, exprimés en pourcentage de la somme totale.}$$

MODÉLISATION LOG-LINÉAIRE

Les modèles log-linéaires font partie des techniques d'analyse descriptive des tableaux de contingences, bien adaptés aux données catégorielles. Ils permettent d'étudier les effets simultanés des variables et leurs interactions éventuelles. Les modèles log-linéaires s'intéressent aux fréquences moyennes des cellules, et non pas à la moyenne des cellules ou sa variance comme le fait l'ANOVA, qui lui est souvent comparée. C'est pour cela que les modèles log-linéaires n'incluent pas de terme d'erreur. Dans le cas le plus simple, la modélisation pose que le logarithme népérien de la fréquence d'une cellule est égal à la somme d'un effet moyen, d'un effet ligne, d'un effet colonne voire à l'interaction de l'effet ligne et l'effet colonne, soit :

$$\ln(F_{ij}) = \lambda + \lambda^L + \lambda^C + \lambda^{LC}$$

où les λ représentent les effets du traitement, soit le logarithme népérien de chaque effet. C'est dans le cadre de trois variables ou plus que la modélisation prend tout son intérêt. Dans le cas de trois variables, le modèle complet s'écrit :

$$\ln(F_{ij}) = \lambda + \lambda^{V1} + \lambda^{V2} + \lambda^{V3} + \lambda^{V1:2} + \lambda^{V2:3} + \lambda^{V1:3} + \lambda^{V1:2:3}$$

En partant de ce modèle dit saturé, comprenant l'ensemble des variables et l'ensemble des interactions possibles, on construit une série de modèles que l'on teste (comparaison avec un tableau à valeurs attendues ou espérées), jusqu'à trouver le modèle plus intéressant : le plus stable et le plus économique (simple), en particulier au niveau des interactions – l'idéal étant de se limiter à des interactions de niveau 2, les interactions de niveau 3 et plus étant difficiles à interpréter. Deux tests

sont utilisés : le khi-deux de Pearson (χ^2) et le rapport de vraisemblance, appelé aussi déviance ou G^2 , qui lui aussi suit une distribution qui s'apparente à un khi-deux. Il se calcule par :

$$G^2 = LR \text{ khi}^2 = 2 \times \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p \dots \left(O_{ij.} \times \ln \frac{O_{ij.}}{E_{ij.}} \right)$$

où O_{ij} est la valeur observée et E_{ij} la valeur attendue de chaque cellule. La déviance, au contraire du khi-deux, se caractérise par ses propriétés additives et la possibilité conséquente de comparer différents modèles présentant des degrés de liberté différents (modèles dits emboîtés). Pour la comparaison de modèles distincts avec différents degrés de libertés, on utilise souvent l'AIC (Akaike Information Coefficient), qui maximise la fonction de vraisemblance.

Les tableaux de contingence permettent de calculer des odds ratios, ou le rapport de chances, systématisés par une technique de régression appelée régression logistique qui elle introduit un sens dans la causalité. Il y a donc une variable dépendante (expliquée, VD) et un ensemble de variables indépendantes (explicatives, VI), soit :

$$VD_i = f\{VI_1 ; VI_2 ; VI_3 \dots VI_n\}$$

où VD est une variable dépendante i quelconque et Vin un ensemble de variables indépendantes. Par la transformation logit, la probabilité d'occurrence s'écrit :

$$p(VD_i) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 VI_1 + \beta_2 VI_2 + \beta_3 VI_3 + \dots + \beta_n VI_n + \xi)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 VI_1 + \beta_2 VI_2 + \beta_3 VI_3 + \dots + \beta_n VI_n + \xi)}$$

où les β représentent les coefficients d'ajustement de chaque variable explicative et ξ un terme d'erreur, censé suivre une loi normale $N(0 ; \sigma)$. Cette technique a l'avantage de neutraliser les effets de structure. Il est recommandé d'utiliser les modèles log-linéaires et les régressions logistiques, ces dernières n'envisageant pas aussi bien les inter-relations entre les variables.

6. ANNEXES DE CALCULS

6.1 – Test de significativité sur l'écart des moyennes d'âges des utilisateurs de méthodes de substitution selon les sites

Sites	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
Bordeaux	0,0				
Lille	15,4*	0,0			
Metz	14,2*	0,3	0,0		
Paris	19,3*	40,1*	71,0*	0,0	
Toulouse	1,7	16,6*	15,4*	6,8*	0,0

Étant donné les ddl, les valeurs critiques sont toutes égales à 1.96.

* : valide à 0.001.

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

6.2 – Variables et interactions significatives, modélisation log-linéaire pour les 6 villes, 1999-2000

Sites	Période	Niveau d'interaction	Modèle retenu	Période	Niveau d'interaction	Modèle retenu
Bordeaux	1999, S1	2	S, AM	2000, S2	2	S, AM
Lille	1999, S1	2	A, SM	2000, S2	2	SA, SM
Metz	1999, S1	2	S, AM	2000, S2	2	AS, AM, SM
Paris	1999, S1	2	AS, AM, SM	2000, S2	2	AS, AM, SM
Toulouse	1999, S1	2	S, AM	2000, S2	2	S, AM

Il s'agit ici de modèles hiérarchiques. Autrement dit, la présence d'une interaction entre deux variables (dite « à effet significatif ») sous-entend la présence de ces deux variables en soi. Par exemple, dans le cas de Bordeaux pour le premier semestre 1999, le modèle hiérarchique « S, AM » contient la variable sexe (S), la variable âge (A) et la variable méthode (M) puisqu'une interaction entre ces deux dernières variables (symbolisée par « AM ») est présente.

Source : CNAMTS, calculs de l'auteur

6.3 – Test de significativité des différences de proportion de recours à une association médicamenteuse selon le type de traitement de substitution, 5 villes, 1999-2000

	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
S1 1999	NS	NS	NS	NS	0,001
S2 2000	NS	NS	NS	NS	0,001
S1 2000	0,01	NS	0,01	NS	0,001
S2 2000	NS	NS	NS	0,01	0,001

Source : CNAMTS. Exploitation : OFDT

6.4.a – Tests de significativité des différences de proportion de recours à une association médicamenteuse liée à la méthadone entre chaque ville, 1999-2000

1999 S1	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
Bordeaux	—	NS	NS	NS	NS
Lille		—	NS	NS	0,01
Metz			—	0,05	NS
Paris				—	0,001
Toulouse					—
1999 S2	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
Bordeaux	—	NS	NS	NS	NS
Lille		—	NS	NS	0,01
Metz			—	NS	0,05
Paris				—	0,001
Toulouse					—
2000 S1	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
Bordeaux	—	NS	NS	0,05	NS
Lille		—	NS	0,05	0,05
Metz			—	NS	0,01
Paris				—	0,001
Toulouse					—
2000 S2	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
Bordeaux	—	NS	NS	NS	NS
Lille		—	NS	0,001	NS
Metz			—	NS	NS
Paris				—	0,001
Toulouse					—

NS : non significatif.

— : non applicable, même ville.

**6.4.b – Tests de significativité des différences de proportion de recours
à une association médicamenteuse liée à la BHD entre chaque ville,
1999-2000**

1999 S1	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
Bordeaux	—	0,001	0,001	0,05	NS
Lille		—	0,001	0,001	NS
Metz			—	0,001	0,001
Paris				—	0,001
Toulouse					—

1999 S2	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
Bordeaux	—	0,005	0,001	0,001	NS
Lille		—	0,001	0,001	0,05
Metz			—	0,001	0,001
Paris				—	0,01
Toulouse					—

2000 S1	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
Bordeaux	—	0,05	0,001	0,05	0,05
Lille		—	0,001	0,001	NS
Metz			—	0,001	0,001
Paris				—	0,001
Toulouse					—

2000 S2	Bordeaux	Lille	Metz	Paris	Toulouse
Bordeaux	—	NS	0,001	0,001	NS
Lille		—	0,001	0,001	NS
Metz			—	0,001	0,001
Paris				—	0,001
Toulouse					—

NS : non significatif.
— : non applicable, même ville.

OFDT

Observatoire français des drogues et des toxicomanies
105, rue La Fayette
75010 Paris
Tél : 33 (0)1 53 20 16 16
Fax : 33 (0)1 53 20 16 00
courrier électronique : ofdt@ofdt.fr

Les études publiées par l'OFDT sont consultables sur le site web :
<http://www.drogues.gouv.fr>

Maquette et mise en page: Digi-France / Adaptation: Sylvie Allouche
Impression: Imprimerie Pairault-Cassegrain - 18 rue Blaise Pascal - 79 003 NIORT