

Les traitements de substitution aux opiacés en France : données récentes



tendances

Anne-Claire
Brisacier

Cédric
Collin

Près de vingt ans après leur introduction en France, en 1995, les traitements de substitution aux opiacés (TSO) constituent un des fondements de la politique de réduction des risques. S'inscrivant dans une prise en charge médicale, psychologique et sociale, ils ont contribué à favoriser l'accès aux soins des usagers de drogues dépendants aux opiacés et à diminuer morbidité, mortalité et dommages sociaux [1]. Alors que le nombre de personnes concernées n'a cessé de croître, l'efficacité des TSO est clairement reconnue au plan socio-sanitaire. Le dernier plan gouvernemental de lutte contre la drogue et les conduites addictives 2013-2017 prévoit d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients et de développer l'accessibilité à ces traitements (voir encadré page 5).

Cette analyse présente une synthèse des dernières données disponibles sur les TSO. Elle fait suite à une série de travaux initiés en 2002 portant sur les données de remboursements des médicaments de substitution aux opiacés (MSO)¹. D'autres sources (voir page 6) sont également mobilisées dans ce numéro de *Tendances* qui présente dans un premier temps une estimation du nombre de personnes traitées par TSO en France ainsi qu'une comparaison européenne. Il s'attache ensuite à décrire les personnes concernées en les différenciant selon les modalités de suivi et de délivrance du traitement et aborde également la question du mésusage et du détournement ainsi que les mesures de contrôle mises en place, puis les risques de morbi-mortalité liés aux MSO. Il s'achève par une brève discussion sur « le modèle français » de substitution.

■ Nombre de personnes concernées

La buprénorphine haut dosage (BHD) et la méthadone disposent depuis 1995 d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) (voir encadré page 2). Initialement commercialisée seule sous le nom de Subutex[®], la BHD est aussi, depuis 2012, disponible en association avec la naloxone. Ce dernier médicament, commercialisé sous le nom de Suboxone[®], vise à prévenir le mésusage en provoquant des symptômes de sevrage en cas de recours à la voie injectable. Enfin, bien que ne disposant pas d'AMM pour cette indication, les sulfates de morphine (Skenan[®], Moscontin[®]), analogiques ma-

Mesure du phénomène, description des populations concernées, point sur les pratiques de détournement et risques sanitaires liés à ces traitements sont étudiés à travers l'ensemble des sources disponibles.



jeurs, sont parfois prescrits dans le cadre de la dépendance aux opiacés. Leurs prescriptions dans un but de substitution sont en nombre assez faible d'après les informations disponibles et ne sont pas intégrées dans cette analyse.

En France, le MSO le plus prescrit est la BHD. Sa consommation a progressé très rapidement de 1996 à 2003, puis à un rythme plus lent bien que soutenu jusqu'en 2013 (figure 1). Seule l'année 2006 a connu une augmentation plus nette, sans doute liée à l'introduction de ses génériques². Les quantités vendues de BHD (seule et en association avec la naloxone) continuent de progresser jusqu'en 2013, sans montrer d'infléchissement net annonçant une limite à l'accroissement des prescriptions, comme cela semblait être le cas au début des années 2000.

La consommation de méthadone s'est d'abord développée lentement, puis à un rythme plus soutenu à partir de 2004, année de la Conférence de consensus sur les traitements de substitution [1], qui a prôné une meilleure accessibilité de celle-ci. La part de la consommation de méthadone s'établit à 30 % des MSO en 2013 (figure 1).

Les données sur les bénéficiaires remboursés selon la substance et la forme galénique apportent des informations complémentaires sur les évolutions intervenues. Pour la méthadone, le nombre de bénéficiaires de la forme gélule, disponible depuis 2008, a augmenté rapidement. Pour la première fois, il y a ainsi davantage de personnes traitées par gélule que par sirop au se-

1. Les termes médicaments de substitution aux opiacés désignent les produits pharmaceutiques, alors que les traitements de substitution aux opiacés font référence, en plus de la prescription de MSO, à la prise en charge qui l'accompagne.

2. En 2014, 6 génériques de la BHD sont commercialisés : Buprénorphine Arrow[®], Buprénorphine Biogaran[®], Buprénorphine EG[®], Buprénorphine Mylan[®], Buprénorphine Sandoz[®] et Buprénorphine Teva[®].

Octobre 2014

94

cond semestre 2013. Pour la BHD, le nombre de bénéficiaires a connu une petite baisse en 2008, concomitante à l'introduction de la méthadone gélules, avant d'augmenter à nouveau l'année suivante puis de se stabiliser de 2009 à 2013. La baisse du nombre de bénéficiaires prenant de la BHD seule, observée à partir de 2012, est compensée par l'arrivée de la BHD associée à la naloxone (figure 2).

Le rapprochement des évolutions retracées dans les figures 1 et 2 fait apparaître une certaine discordance entre les variations de 2009 à 2013 des quantités vendues de BHD et celle du nombre de personnes bénéficiaires de prescriptions de ce MSO. Les premières ont en effet augmenté de 7 %, alors que le second est resté stable. Cette différence pourrait tout d'abord être, en partie, due à l'imprécision des mesures, mais celle-ci peut aussi bien jouer en faveur d'une atténuation de l'écart que d'une amplification. Deux autres hypothèses peuvent être évoquées : une tendance à l'augmentation des doses prescrites et/ou une augmentation de la durée de prescription. Quoi qu'il en soit, si la stabilisation du nombre de personnes bénéficiant de prescriptions se confirme en 2014, les quantités devraient logiquement également atteindre un plafond.

Au cours de l'année 2012, les patients traités par BHD ont reçu dans la moitié des cas exclusivement la forme princeps (version d'origine de la spécialité pharmaceutique), dans un quart des cas exclusivement la forme générique et pour le dernier quart les deux formes. La forme gélule de la méthadone, commercialisée en 2008, a été prescrite au moins une fois dans l'année à 47 % des bénéficiaires d'un remboursement de ce médicament.

Comme le montrent les données de remboursement de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB - voir Repères méthodologiques), la BHD est le MSO le plus prescrit : 105 000 patients en ont bénéficié en 2012, dont près de 3 500 qui se sont vu prescrire du Suboxone®. Une prescription de méthadone a été remboursée à près de 47 000 individus. Au total, 150 000 personnes ont eu une délivrance de MSO en officine de ville en 2012. Cette estimation ne recouvre cependant pas totalement l'ensemble des personnes à qui a été prescrit un MSO. Pour être exhaustif, il faut également tenir compte de celles, en nombre sans doute limité, qui se sont fait délivrer leur MSO dans une pharmacie de ville mais qui ne relèvent pas des principaux régimes d'assurance maladie ou qui ne se font pas rembourser leur traitement, ainsi que des personnes pour lesquelles la prescription et la délivrance de méthadone sont intervenues exclusivement dans le cadre d'un établissement de santé ou d'un CSAPA (Centre de soins, d'accompagnement

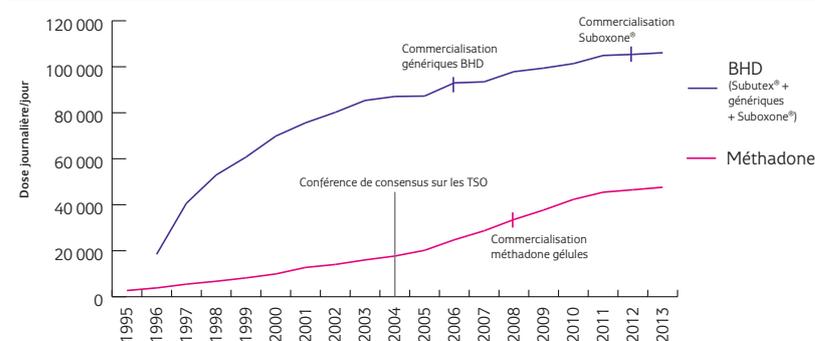
Deux cadres de prescriptions très différents

La méthadone, classée comme stupéfiant, a un cadre de prescription plus strict que celui de la BHD (associée ou non à la naloxone). Cette dernière est inscrite sur la liste I³ mais avec les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants. Cette différence est liée à la dangerosité moindre de la BHD (agoniste partiel des récepteurs opiacés) comparée à la méthadone (agoniste pur), l'effet plafond de la BHD limitant les effets dépressifs notamment cardio-respiratoires.

Les traitements par méthadone doivent être initiés par des médecins exerçant en centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou à l'hôpital. Le relais par un médecin de ville est possible, une fois le patient stabilisé. L'expérimentation de la primo-prescription de méthadone en médecine de ville est prévue dans le plan gouvernemental de lutte contre la drogue et les conduites addictives 2013-2017. La forme gélule de la méthadone, plus discrète (les flacons de sirop sont très volumineux) et ne contenant ni sucre, ni éthanol, n'est pas destinée à la mise en place d'un traitement ; elle peut être prescrite aux patients stabilisés, en relais de la forme sirop. La prescription initiale de la forme gélule est réservée aux médecins exerçant en CSAPA ou dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux usagers de drogues.

Pour la BHD, l'initiation d'un traitement peut être pratiquée par tout médecin. La durée maximale de prescription est de 14 jours pour la méthadone, tandis qu'elle est de 28 jours pour la BHD. Ces deux traitements doivent être prescrits sur ordonnance sécurisée.

Figure 1 - Quantités de BHD et de méthadone consommées de 1995 à 2013



Les quantités de BHD et de méthadone vendues sont exprimées en nombre de doses journalières par jour. La dose journalière est de 8 mg pour la BHD et de 60 mg pour la méthadone et correspond à la posologie moyenne d'entretien recommandée.

Sources : Données de ventes Siamois (InVS), Medic'AM (CNAM-TS), données de vente du laboratoire Bouchara-Recordati, extrapolation OFDT. Ces données couvrent l'ensemble des quantités prescrites, que le médecin prescripteur exerce en libéral, en hôpital ou dans un CSAPA.

et de prévention en addictologie). Dans ces deux types d'institution, en effet, les prescriptions de méthadone peuvent être suivies soit d'une délivrance en officine de ville (ponctuellement ou systématiquement pour les usagers stabilisés), soit dans l'institution elle-même. Dans le cas de la BHD, la situation est plus simple puisque quasiment toutes les délivrances se font en officine de ville.

Les données sur les effectifs de ces deux groupes (hors EGB ou non-demandeurs de remboursement d'une part, traités exclusivement en établissements d'autre part) non intégrés dans le système d'information de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM-TS) sont inévitablement lacunaires. D'après les données de leurs rapports d'activité 2010, les CSAPA ont prescrit de la méthadone à 23 000 usagers et en ont dispensé à 18 000 [2]. Mais il faut tenir compte du fait qu'une partie de ces patients sont déjà inclus dans les chiffres de la CNAM-TS en raison de délivrances en pharmacie de ville⁴.

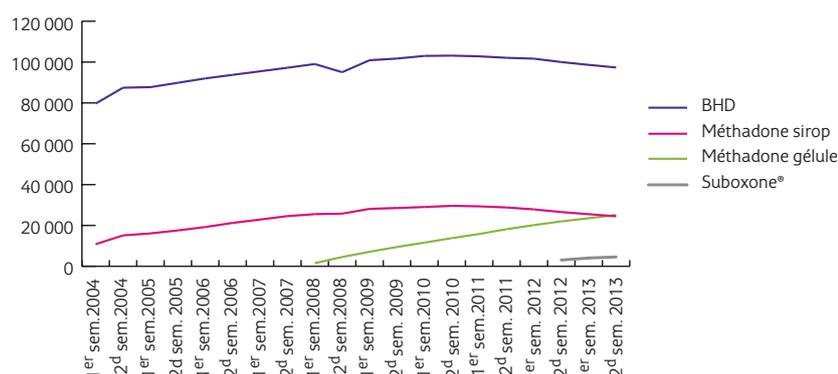
Au total, en rassemblant les différentes sources de données, on peut raison-

nablement estimer que le nombre de patients qui se sont fait prescrire un TSO en France en 2013 se situe entre 160 000 et 180 000. Les données sur les remboursements de la CNAM-TS, qui sont principalement utilisées dans cette analyse, couvriraient ainsi environ 90 % de ces personnes. Un tiers des patients ayant un TSO sont traités par méthadone (à parts égales entre la forme gélule et sirop) et les deux tiers restants reçoivent de la BHD. La répartition entre le princeps de la BHD, les génériques et l'association avec la naloxone est respectivement de 73 %, 24 % et 3 %.

3. Les médicaments délivrés exclusivement sur ordonnance médicale sont inscrits sur la liste I, II ou sur celle des stupéfiants. Ces derniers, dont l'utilisation risque de créer une dépendance, sont prescrits sur ordonnance sécurisée. Les médicaments inscrits sur la liste I présentent des risques élevés et ceux inscrits sur la liste II sont considérés comme moins dangereux.

4. Il s'agit des personnes suivies en CSAPA avec une délivrance en ville et de celles qui, au cours d'une même année, ont été suivies à la fois en CSAPA et en médecine de ville. Les délivrances exclusives en CSAPA au cours d'une année sont donc certainement bien inférieures à 18 000. Aucune source ne permet de renseigner le nombre de personnes ayant eu une délivrance exclusive à l'hôpital hors CSAPA, mais ce chiffre n'est probablement pas supérieur à celui correspondant pour les CSAPA.

Figure 2 - Évolution semestrielle du nombre de personnes remboursées d'un MSO entre 2004 et 2013



Source : Données CNAM-TS, Régime général stricto sensu hors sections locales mutualistes.

L'estimation moyenne du nombre d'usagers problématiques d'opiacés⁵ la plus récente s'élève à 210 000 personnes en 2011, assortie d'une marge d'incertitude importante [IC à 95 % : 145 000 – 275 000]. En rapportant le nombre de personnes prenant un TSO à cette estimation, 80 % des usagers problématiques d'opiacés suivraient un TSO, ce qui paraît plausible.

La répartition sur le territoire des patients recevant un TSO révèle une grande hétérogénéité d'un département à l'autre [3]. Le nombre d'usagers bénéficiant d'un MSO pour 10 000 habitants, estimé en 2011 à partir des données de vente (qui ne prennent pas en compte les délivrances de méthadone en CSAPA ou à l'hôpital), peut varier d'un facteur 1 à 7. Les départements d'Alsace et de Lorraine et certains départements situés à l'est avec une forte proportion de personnes vivant en zone rurale (Haute-Marne, Jura, Haute-Saône) ont les prévalences d'usagers ayant un MSO les plus élevées. Si certains départements très urbanisés (Paris, Gironde, Bouches-du-Rhône) affichent le plus grand nombre de patients bénéficiant d'un MSO, ils se situent autour de la trentième place par leurs niveaux de prévalence.

■ Comparaison européenne

Apparus dès la fin des années 1960 dans des pays comme le Royaume-Uni, les Pays-Bas ou le Danemark, les TSO ont été introduits tardivement en France.

La France se distingue également des autres pays par la place de la BHD, principal MSO, comme en Grèce, en République tchèque, à Chypre et en Turquie. Ailleurs en Europe, la méthadone est le MSO le plus courant, sauf en Autriche où la morphine à libération prolongée est le médicament le plus prescrit. Au total en Europe, près des trois quarts des patients en traitement de substitution reçoivent de la méthadone et la plupart des autres patients ont de la BHD. Les autres substances utilisées comme

MSO, telles que la morphine à libération prolongée ou la diacétylmorphine (héroïne), représentent moins de 5 % de l'ensemble des traitements dispensés.

L'absence de normalisation des modes de calcul limite la comparabilité des données. Il est cependant certain que la France se situe aujourd'hui parmi les pays européens ayant le plus grand nombre de patients en TSO rapporté à sa population âgée de 15 à 64 ans. Le choix de la BHD comme principal TSO et son cadre réglementaire ont permis une très grande liberté de prescription par les généralistes et donc une forte disponibilité de ces traitements par rapport aux autres pays, tout en limitant le nombre de surdoses liées aux opiacés, moins nombreuses en France que dans d'autres pays comme le Royaume-Uni ou l'Allemagne.

■ Caractéristiques des personnes concernées

L'essentiel des chiffres présentés dans les parties suivantes sur les prescriptions de MSO sont issus du système d'information de la CNAM-TS (EGB de 2012) et portent sur les 90 % des patients avec TSO qui se font délivrer leur traitement en officine de ville et se le font rembourser. Concernant la population dont le traitement de méthadone est délivré exclusivement en CSAPA ou à l'hôpital, les quelques données disponibles sont présentées en parallèle.

Prescription et délivrance majoritairement en ville

Au total, sur l'ensemble des patients remboursés d'un MSO en 2012, 72 % ont obtenu leurs prescriptions exclusivement en médecine de ville, 10 % exclusivement en établissement de santé et 18 % de l'une et de l'autre au cours de l'année. La part des prescriptions exclusives en hôpital et en CSAPA est un peu sous-estimée puisque ces chiffres n'intègrent pas les 10 % de patients ayant eu non seulement leurs prescriptions mais aussi leur déli-

vances uniquement en institution.

Le partage des prescriptions entre médecine de ville et institutions est différent suivant les TSO. Dans le cas de la BHD, 78 % des patients se sont fait prescrire leur traitement uniquement en ville, 16 % à la fois en ville et en institution et 6 % uniquement en institution (figure 3). Pour la méthadone, cette proportion tombe à environ la moitié (54 %) pour le premier cas (ville uniquement). La part des prescriptions mixtes est plus importante (27 %) que pour la BHD en raison de l'importance des relais en médecine de ville des traitements par méthadone initiés en institution. La répartition des prescripteurs du Suboxone® est très proche de celle observée pour la méthadone (figure 3). Les médecins de ville prescripteurs de TSO sont presque exclusivement des médecins généralistes. Le Baromètre santé médecins généralistes (INPES) réalisé en 2009 montrait que la moitié des médecins généralistes ont reçu au moins un usager de drogues dépendants aux opiacés par mois. Les médecins qui reçoivent des usagers de drogues dépendants aux opiacés en voient en moyenne 3,6 par mois. Parmi eux, la part de ceux prescrivant un TSO est de 87 % : plus souvent de la BHD (77 %) que de la méthadone (38 %) [4].

Un public masculin souvent en ALD

Les patients remboursés d'un MSO ont en moyenne 36,2 ans. Les personnes recevant de la BHD sont un peu plus âgées que celles ayant de la méthadone (36,6 ans *versus* 34,9 ans en moyenne). Les hommes représentent plus des trois quarts des bénéficiaires d'un remboursement de MSO et sont un peu plus âgés que les femmes (36,5 ans *versus* 35,0 ans en moyenne).

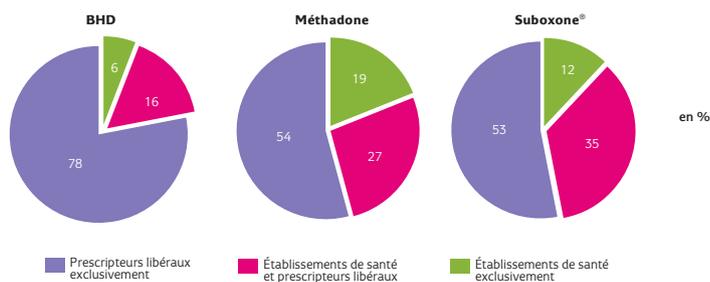
En CSAPA, les patients concernés par les TSO ont ces mêmes caractéristiques en termes d'âge et de sexe (dispositif RECAP, OFDT).

Les MSO délivrés en ville sont remboursés par la Sécurité sociale à 65 %. Les 35 % restant peuvent être pris en charge par une complémentaire santé, la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) ou encore au titre d'une affection de longue durée (ALD) si le traitement est en rapport avec celle-ci. En CSAPA, la délivrance de MSO ainsi que les consultations médicales sont gratuites et anonymes.

Les bénéficiaires d'un remboursement de MSO sont 40 % à être affiliés à la CMU-C, les femmes plus souvent (47 %) que les hommes (38 %). Les patients prenant de la BHD bénéficient un peu plus sou-

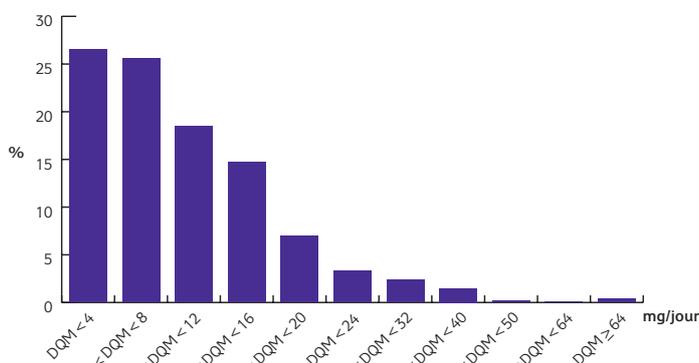
5. La définition retenue d'usagers problématiques d'opiacés renvoie à celle de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), c'est-à-dire tout individu âgé de 15 à 64 ans déclarant un usage d'opiacés au cours des trente derniers jours. Il s'agit essentiellement d'usagers d'héroïne et de MSO, y compris de patients stabilisés par leur TSO. L'estimation de leur nombre s'appuie sur une extrapolation du nombre de personnes vues en CSAPA (dispositif RECAP, OFDT).

Figure 3 - Répartition des patients ayant eu un remboursement de MSO en 2012 selon l'origine de leurs prescriptions (libérale ou établissement) en %



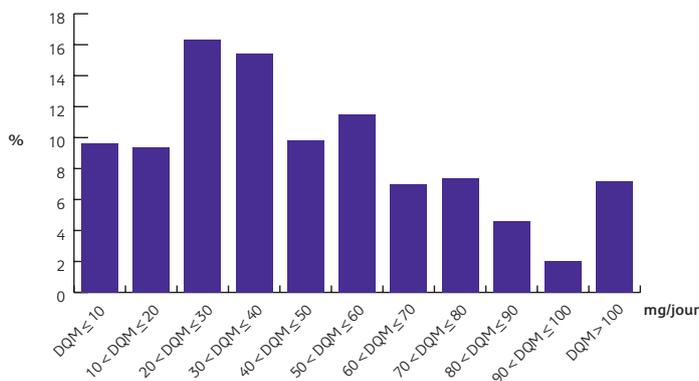
Source : Données CNAM-TS, EGB 2012, Extraction ANSM

Figure 4 - Répartition des patients bénéficiaires de BHD selon leurs doses quotidiennes moyennes (DQM) en mg/j en 2012



Source : Données CNAM-TS, EGB 2012, Extraction ANSM

Figure 5 - Répartition des patients bénéficiaires de méthadone selon leurs doses quotidiennes moyennes (DQM) en mg/j en 2012



Source : Données CNAM-TS, EGB 2012, Extraction ANSM

vent de la CMU-C que ceux ayant de la méthadone (41 % *versus* 38 %). Près de 40 % des personnes remboursées pour un MSO sont prises en charge au titre d'une ALD, les patients traités par méthadone davantage que ceux traités par BHD (48 % *versus* 36 %). L'ALD est le plus souvent justifiée par une pathologie psychiatrique, notamment les troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés : 15 % des bénéficiaires de MSO sont pris en charge en ALD à ce titre, plus fréquemment les bénéficiaires de méthadone

(22 %) que ceux de BHD (11 %). La prise en charge en ALD en raison d'une hépatite virale chronique ou d'une infection par le VIH concerne 9 % des bénéficiaires de MSO. La prescription de médicaments psychotropes aux personnes remboursées d'un MSO en 2012 est fréquente. Ainsi, 45 % d'entre elles se sont fait rembourser des anxiolytiques, 31 % des hypnotiques, 23 % des antidépresseurs et 16 % des neuroleptiques. Près d'un quart des personnes remboursées d'un MSO ont été hospitalisées dans l'année.

La médiane de la dose quotidienne moyenne (DQM) est de 43 mg/j pour la méthadone et de 7,7 mg/j pour la BHD. Parmi les personnes recevant de la BHD, 15 % ont des DQM supérieures à 16 mg/j, dose maximale efficace (figure 4). Parmi celles concernées par la méthadone, 7 % ont des DQM⁶ supérieures à 100 mg/j (figure 5). Près de neuf patients remboursés de BHD sur dix (87 %) reçoivent des prescriptions régulières (le délai entre deux prescriptions est égal ou inférieur à 30 jours, délai pouvant être légèrement dépassé, en restant inférieur à 40 jours, pour 3 occurrences maximum dans l'année). Parmi les personnes remboursées pour de la méthadone, 66 % ont des prescriptions régulières (le délai entre deux prescriptions est égal ou inférieur à 15 jours, délai pouvant être légèrement dépassé, en restant inférieur à 25 jours, pour 3 occurrences au maximum dans l'année). La moindre régularité des prescriptions de méthadone peut s'expliquer par des délivrances en CSAPA ou par le doublement des doses prescrites afin d'espacer les consultations. Les TSO s'inscrivent dans la durée : 37 % des patients en prennent depuis plus de 5 ans parmi ceux suivis en CSAPA (dispositif RECAP, OFDT). L'arrêt de la substitution ne figurait pas comme un objectif prioritaire, à la différence du maintien en traitement, dans les recommandations de la Conférence de consensus de 2004 [1]. Néanmoins, des demandes d'arrêt des traitements de substitution sont exprimées par de nombreux patients, amenant les professionnels de santé à réfléchir à leur pratique afin de déterminer les stratégies, indications et modalités favorables à cet arrêt⁷.

Population accueillie dans les CAARUD

En 2012, 57 % des personnes vues dans les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (enquête ENACAARUD) déclarent bénéficier d'un TSO (avec une prescription et un suivi médical). Leur âge moyen (35,7 ans) est similaire à celui observé dans l'ensemble de population remboursée d'un MSO en ville et la proportion d'hommes est un peu plus élevée (81 %). La BHD est le TSO le plus courant, notamment chez les jeunes, sauf pour les femmes chez lesquelles la méthadone prédomine. Pour ces personnes, les TSO sont majoritairement prescrits par un médecin généraliste de ville (54 %) et en second lieu par un médecin exerçant dans un CSAPA (37 %) [5].

6. La dose moyenne d'équilibre pour la méthadone se situe entre 60 et 100 mg/jour ; des doses supérieures peuvent cependant être nécessaires chez certaines personnes.
7. HAUTEFEUILLE, M. 2013. « Arrêter la substitution ». *Psychotropes*, 19, 5-8.

TSO en milieu carcéral

Les TSO ont été introduits en milieu carcéral en 1995, comme pour l'ensemble de la population. Les modalités d'initiation et de renouvellement des TSO en prison sont strictement identiques à celles existant en milieu libre. Parmi les détenus, la part des bénéficiaires d'un traitement de substitution est estimée à 8 % en 2010, soit environ 5 000 personnes, dont 69 % avec la BHD. Cette part est en augmentation par rapport à 1998 et 2004 (elle était alors respectivement à 2 % et 7 %), évolution liée à un accès aux TSO désormais effectif dans tous les établissements pénitentiaires. En outre, l'enquête PREVACAR menée un mois donné par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et la Direction générale de la santé (DGS) montre que, pour 31 % des détenus avec TSO, le traitement a été initié durant l'incarcération [6].

■ Mésusage, détournement et mesures de contrôle

Le développement de ces traitements s'est accompagné de détournements et d'usages non conformes aux prescriptions. Ceux-ci ont surtout été rapportés pour la BHD. Sa large accessibilité liée à son cadre de prescription et la possibilité de l'injecter ont favorisé son mésusage. Ainsi, selon l'enquête OPPIDUM (ANSM), qui se déroule essentiellement en CSAPA, 10 % des personnes sous protocole de BHD l'ont injecté au cours de la dernière semaine et 10 % ont utilisé la voie nasale en 2012 [7]. Le produit posant le plus de problème ou à l'origine de la prise en charge est un MSO pour 3 % des usagers pris en charge en CSAPA, soit près de 7 000 personnes par an selon le dispositif RECAP (OFDT). En CAARUD, la BHD est citée par 16 % des usagers comme « produit consommé au cours des 30 derniers jours leur posant le plus de problème », la méthadone par 4 % d'entre eux [5].

Mis en place en 2004, le plan de contrôle et de suivi sur les TSO de l'Assurance maladie consiste à cibler et à suivre individuellement les personnes qui se font délivrer plus de 32 mg de BHD par jour repérées au travers des données de remboursement, ainsi que les usagers ayant au moins 5 prescripteurs ou 5 pharmacies délivrant le traitement. En effet, le fait d'avoir plusieurs prescripteurs et de fréquenter plusieurs pharmacies peut être un moyen de se procurer des MSO pour la revente.

En 2012 comme en 2006, 2 % des bénéficiaires d'un remboursement de BHD avaient un dosage quotidien supérieur à 32 mg, contre 6 % en 2002 [8]. Pour la BHD comme pour la méthadone, entre 1 % et 2 % des bénéficiaires ont 5 prescripteurs ou plus (19 % en ont 3

Les TSO dans le plan gouvernemental 2013-2017

Élaboré par la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA), ce plan prévoit d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients sous traitements de substitution aux opiacés et de développer leur accessibilité :

- en expérimentant et en évaluant de nouvelles modalités thérapeutiques, notamment la primo-prescription de méthadone en médecine de ville ;
- en favorisant la dispensation quotidienne des médicaments de substitution aux opiacés en pharmacie pour les patients suivis en ville ;
- en promouvant des protocoles d'éducation thérapeutique ;
- en expérimentant l'utilisation des analyses urinaires de produits opiacés par bandelette en cabinet de ville ;
- en promouvant les pratiques recommandées dans le guide des traitements de substitution en milieu carcéral.

ou plus), 1 % ont 5 pharmaciens ou plus (12 % en ont 3 ou plus) en 2012.

En dépit de ces mesures de contrôle, des détournements de BHD persistent. De petits trafics de rue, animés notamment par des personnes qui revendent une partie de leur traitement, sont rapportés par les différents sites du réseau TREND de l'OFDT [9]. Les trafics plus structurés impliquant des individus se livrant à du nomadisme médical (recours à plusieurs médecins afin de se procurer des quantités importantes de MSO) ou encore à du vol d'ordonnances ou de cartes Vitale semblent plus rares, comme en témoigne le peu d'affaires jugées. Le prix moyen du comprimé de 8 mg sur le marché parallèle oscille entre 3 et 5 € selon les informations des sites TREND en 2011. Seul le médicament princeps (Subutex®) y est présent car les génériques sont réputés être moins faciles à injecter ou à sniffer du fait de leurs excipients.

La forme sirop de la méthadone fait depuis plusieurs années l'objet de détournements de type « dépannages » ponctuels entre usagers. La forme gélule est concernée par ce même type de transaction. De plus en plus fréquemment, des usagers déjà « auto-traités » à la méthadone de « rue » sont par la suite en demande de traitement auprès des médecins des CSAPA. Par ailleurs, les sites de Paris, Marseille et Rennes signalent des cas d'injection de méthadone en sirop, après simple dilution à l'aide de grosses seringues de 10 ml, au sein de groupes de populations précaires originaires d'Europe de l'Est. Cette pratique reste très marginale. Aucun cas d'injection n'a été rapporté concernant la méthadone gélule [9].

■ Risques de morbi-mortalité liés aux MSO

Le risque principal des MSO est celui de décès par surdose, risque majoré par la consommation concomitante de benzodiazépines ou d'alcool. En 2012, 60 % des décès par surdose sont imputables au moins en partie aux MSO : la méthadone est impliquée dans 45 % d'entre eux, tandis que la BHD l'est

dans 15 % selon les résultats de l'enquête DRAMES (ANSM- CEIP-A de Grenoble) [10].

L'ANSM a mis en place depuis 2006 un plan de gestion des risques des traitements de substitution de la pharmacodépendance aux opiacés avec un suivi national renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Un bilan sur la période entre 2008 (début de la commercialisation de la forme gélule de la méthadone) et 2013 a conclu à une persistance des intoxications pédiatriques accidentelles (79 cas), avec toutefois une bonne réactivité des parents permettant de diminuer leur gravité. L'augmentation du nombre de décès impliquant la méthadone est mis dans ce bilan en parallèle avec la diminution du nombre de décès impliquant l'héroïne ainsi qu'avec l'augmentation du nombre de mésusages (en particulier liés à l'obtention illégale, au sniff de la gélule, à la prise occasionnelle ou par des sujets naïfs) [11].

L'injection de BHD entraîne, comme celle d'autres substances, des complications circulatoires (thromboses, phlébites, « syndrome de Popeye ») et infectieuses, qu'elles soient virales (VHB, VHC, VIH), bactériennes ou fongiques (abcès cutanés, septicémies, endocardites, arthrites...). De plus, en 2011, le réseau français des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) a été alerté par des signalements de lésions cutanées – évoluant pour certaines vers la nécrose – à la suite d'injections par voie intraveineuse après écrasement et dilution de comprimés sublinguaux de BHD. La plupart des cas notifiés étaient survenus avec les génériques de la BHD contenant des excipients (tels le talc et la silice) non présents dans le princeps. Une nouvelle formulation des génériques sera disponible fin 2014, sans talc ni silice.

D'autres effets secondaires, moins graves, peuvent altérer la qualité de vie des patients traités par TSO et être aggravés par une mauvaise hygiène de vie plus fréquente parmi cette population. Ainsi, les MSO, comme tous les opiacés, peuvent entraîner un manque

de salive, des problèmes dentaires et de gencives, une prise de poids, une hyper-sudation, une constipation, des troubles de la libido, des troubles du sommeil... De plus, la fragilité des personnes recevant un TSO les expose à de nombreuses autres comorbidités : infectieuses, psychiatriques, par accidents, suicides, ...

■ Conclusion et perspectives

Reposant sur un accès large et facilité à la BHD, le modèle français de substitution⁸ assure, en second recours ou pour les usagers plus précaires, une entrée vers la méthadone. Ce système garantit aussi une fluidité dans le parcours des usagers, par le développement des réseaux et des pratiques de relais entre le milieu spécialisé et la médecine de ville. En vingt ans, cette organisation des TSO associée à d'autres mesures de réduction des risques a contribué à la réduction des décès par surdose d'opiacés, au contrôle de l'épidémie de VIH-sida parmi les usagers de drogues par voie injectable et plus généralement à l'amélioration de l'état de santé et des conditions de vie des personnes dépendantes aux opiacés. La situation reste encore préoccupante concernant la prévalence élevée du VHC. Même en tenant compte d'une possible sous-estimation de leur nombre, les décès par surdose sont en France bien moins nombreux que dans les grands pays voisins comme le Royaume-Uni ou l'Allemagne qui utilisent presque exclusivement la méthadone comme TSO. Il faut mettre au moins une partie de cette différence au crédit du modèle français. Un certain niveau de mésusage semble en constituer le revers négatif. La politique de contrôle de l'Assurance maladie, qui

paraît avoir été en partie efficace, même si des mésusages persistent, et le rééquilibrage en faveur de la méthadone sont les réponses apportées pour tenter de corriger les défauts du modèle français et d'améliorer la situation et la santé des usagers dépendants aux opiacés.

La qualité de la prise en charge des patients en TSO, ainsi que la vigilance concernant les indicateurs de morbidité et de mortalité chez les usagers de drogues demeurent cependant toujours d'actualité. Ainsi l'élargissement de la palette thérapeutique, la primo-prescription de méthadone en ville [10], les programmes de distribution de naloxone auprès des usagers d'opiacés, l'égal accès aux TSO sur l'ensemble du territoire (y compris en milieu rural) sont des pistes d'action.

Du point de vue de l'observation, l'analyse des trajectoires de recours aux soins dans le système généraliste (donnant lieu à des remboursements) des personnes ayant un TSO, ainsi que leur mortalité, est désormais possible d'un point de vue quantitatif à partir des données longitudinales de remboursements de l'Assurance maladie. Cette source permet l'observation de neuf patients sur dix recevant un TSO. Une analyse plus fine des parcours de soins des usagers problématiques d'opiacés ayant recours tantôt au dispositif spécialisé, tantôt au dispositif généraliste nécessiterait une approche qualitative qui compléterait utilement les données de remboursements. Enfin, une actualisation des connaissances s'impose concernant les TSO en prison.

8. POLOMÉNI P. et SCHWAN R., « Management of opioid addiction with buprenorphine: French history and current management », *International Journal of General Medicine*, Vol. 7, 2014, pp. 143-148.
ROBINET S. Communiqué du président de l'association Pharmadict : « 50 000 patients sous méthadone en juillet 2012 !! Trop ou trop peu ? »

bibliographie

1. FFA et ANAES, Conférence de consensus : stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution - 23 et 24 juin 2004, Texte des recommandations, Saint-Denis, FFA, 2004, 39 pages.
2. PALLE C. et RATTANATRAY M., *Les Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie en 2010. Situation en 2010 et évolutions sur la période 2005-2010*, Saint-Denis, OFDT, 2013, 89 pages.
3. WILQUIN M. et ROBINET S., « Analyse de la répartition par département des patients recevant un traitement par BHD (Subutex® et ses génériques) et par méthadone en 2011 », *Le Flyer*, n° 46, 2012, pp. 4-15.
4. BECK F., GUIGNARD R., GAUTIER A., PALLE C. et OBRADOVIC I., « La prise en charge des usagers d'opiacés par les médecins généralistes : état des lieux et tendances récentes », *Revue française des affaires sociales*, n° 3, 2013, pp. 24-41.
5. SAÏD S., CADET-TAÏROU A. et MARTINEZ M., *Résultats ENa-CAARUD 2012. Profils et pratiques des usagers*, Saint-Denis, OFDT, à paraître.
6. DGS, *Enquête Prevacar - Volet offre de soins - VIH, hépatites et traitements de substitution en milieu carcéral*, Paris, DGS, 2011, 88 pages.
7. ANSM et CEIP, *Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM)*, résultats de l'enquête 24, octobre 2012, 2013, 9 pages.

8. CANARELLI T. et COQUELIN A., « Données récentes relatives aux TSO », *Tendances*, n° 65, 2009, 6 pages.
9. CADET-TAÏROU A., GANDILHON M., LAHAIE E., MARTINEZ M., DAMBÉLÉ S. et SAÏD S., « Marchés, substances, usagers : les tendances récentes (2011-2012). Observations au plan national du dispositif TREND en matière de psychotropes illicites ou détournés de leur usage », *Tendances*, n° 86, 2013, 8 pages.
10. ANSM, Commission des stupéfiants et psychotropes. Compte rendu de la séance n° 6 du 20 mars 2014., 2014, 24 pages.
11. ANSM, Compte rendu de la séance n° 4 du 19 septembre 2013 de la Commission des stupéfiants et des psychotropes.

repères méthodologiques

Sources renseignant la population en TSO

La population ayant une délivrance de MSO en ville est étudiée à partir des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie (EGB) de 2012. L'EGB est un échantillon permanent représentatif de la population protégée par le régime général (à l'exception des étudiants et des fonctionnaires), la mutualité sociale agricole (MSA) et le régime social des indépendants (RSI). Il résulte d'un sondage au 1/97 sur le numéro de Sécurité sociale et regroupe plus de 600 000 bénéficiaires en 2012. La base de données issue de cet échantillon contient quelques données sociodémographiques, toutes les prestations et actes de soins remboursés (consultations médicales, médicaments, biologie, ...). On y trouve également des données médicales telles la prise en charge en affection de longue durée (ALD) et les données hospitalières du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) du champ médecine-chirurgie-obstétrique. L'EGB a été mis à disposition de plusieurs agences sanitaires, dont l'ANSM, par la CNAM-TS. Les données présentées ici ont été extraites par l'ANSM. De plus, la CNAM-TS dénombre chaque semestre depuis 2004 les bénéficiaires d'un remboursement de MSO.

La population en TSO suivie dans les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) est analysée à partir de deux sources :

- les rapports d'activité des CSAPA, dont les derniers à avoir été exploités par l'OFDT et la DGS datent de 2010 [2].
- le Recueil commun sur les addictions et les prises en charge (Recap), dispositif permettant de recueillir en continu des informations sur les personnes accueillies en CSAPA (prise en charge actuelle, traitements suivis, produits consommés et santé du patient), dont les dernières données datent de 2012.

La population en TSO suivie en centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) est approchée par l'enquête ENa-CAARUD, enquête biennale qui est exhaustive une semaine donnée et porte sur les consommations, les comportements d'usage, les dépistages et la situation sociale des usagers des CAARUD. La dernière édition a eu lieu en 2012 [5]. Même si ces trois populations se recoupent partiellement, elles ont des spécificités propres. Les usagers reçus en CAARUD se caractérisent par une consommation active de drogues et une plus grande précarité, les usagers des CSAPA par une démarche de demande de soins et une prescription plus fréquente de méthadone ; enfin, les patients ayant des délivrances en ville se distinguent par plus de stabilité dans leur traitement et une prescription plus fréquente de BHD.

Les données de vente des MSO proviennent du dispositif Siamois (InVS) et du laboratoire Bouchara-Recordati pour la méthadone. Pour la BHD, les données de vente de 2012 et 2013 sont estimées à partir des données de remboursement Medic'AM (CNAMTS).

Remerciements

À Christophe Palle, Aurélie Lermenier, Marie-Line Tovar, Anne de l'Épervier, Eric Janssen pour leur relecture attentive.

tendances

Directeur de la publication
François Beck

Comité de rédaction
Christian Ben Lakhdar, Emmanuelle Godeau,
Bruno Falissard, Fabien Jobard, Serge Karsenty

Rédactrice en chef
Julie-Émilie Adès

Infographiste / Frédérique Million
Documentation / Isabelle Michot



www.ofdt.fr

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