

Traitement de substitution par la buprénorphine-haut-dosage en médecine de ville en Aquitaine

High-dose Out Patient Buprenorphine Maintenance Therapy in Aquitaine

Damon MN(*), Claroux-Bellocq D(**), Degré A (***)

Résumé

Objectifs : Dresser l'état des lieux des traitements par la buprénorphine-haut-dosage (Subutex®) afin d'améliorer la prise en charge des patients avec les professionnels de santé concernés.

Méthodes : A partir des prescriptions de médicaments codés et remboursés au cours du premier semestre 1999, recensement de la population consommant de la buprénorphine-haut-dosage parmi les assurés des trois principaux régimes obligatoires d'assurance maladie d'Aquitaine, puis description de cette population pour le seul régime général.

Résultats : Les patients qui ont eu recours à deux médecins et à deux pharmacies (8,1 % de la population étudiée) avaient une dose quotidienne moyenne estimée plus élevée que ceux ayant eu accès à moins de professionnels (11 mg par jour *versus* 8 mg). La part des patients ayant fréquenté plus de deux médecins ou plus de deux pharmacies était de 14,5 %. Parmi les patients en traitement continu d'au moins 5 mois, la dose quotidienne moyenne estimée était inférieure à 8 mg par jour pour 44,2 % d'entre eux.

Les associations de flunitrazépam (Rohypnol®) ou de clorazépate dipotassique dosé à 50 mg (Tranxène® 50) concernaient plus d'un patient sur 10 et étaient prescrites par le même médecin dans plus de la moitié des cas.

Conclusion : Le nomadisme d'une partie de cette population reste préoccupant. La dose thérapeutique actuellement recommandée n'est pas atteinte pour près de la moitié des patients. Les associations de buprénorphine-haut-dosage avec le flunitrazépam et le clorazépate dipotassique apparaissent encore trop fréquentes.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,4:311-318

Mots clés : buprénorphine-haut-dosage, substitution, pharmacodépendance, opiacés, toxicomanie.

Summary

Aims: To study how *high-dose buprenorphine* (Subutex®) maintenance therapy is taken in order to improve the care given to patients by health care professionals.

Methods: By using the coded prescriptions and reimbursements of buprenorphine recorded in the computer databases of the three principle health funds in the Aquitaine region during the first semester of 1999, we were able to identify the population of patients taking *high-dose buprenorphine*. The final study group consisted in only *high-dose buprenorphine* treated patients affiliated with the general scheme of French health insurance.

Results: Patients who consulted two different physicians and two different pharmacists (8.1% of the study group) took significantly greater estimated average daily doses of *buprenorphine* than those who were followed by fewer health care professionals (11 mg per day *versus* 8 mg). 14.5% of the patients studied regularly consulted more than two physicians or pharmacists. In 44.2% of patients receiving continuous treatment for at least 5 months, the estimated average daily dose was less than 8 mg.

One patient out of ten was concomitantly prescribed either *flunitrazepam* (Rohypnol®) or 50 mg of *potassium clorazepate* (Tranxène 50®) and in more than half the cases, the same physician prescribed them.

Conclusions: The fact that a portion of the study population consulted a number of different physicians is a source of concern. Almost half the patients were taking doses in excess of those recommended. Concomitant treatment with *flunitrazepam* and *potassium clorazepate* remains too frequent.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,4:311-318

Key words: high-dose buprenorphine, maintenance therapy, drug dependency, opiates, drug addiction.

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

(**) Pharmacien-conseil, Echelon local du service médical de Bayonne (CNAMTS).

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

Adresse pour correspondance : Dr Marie-Noëlle Damon, Direction régionale du service médical d'Aquitaine (CNAMTS), 80, avenue de la Jallère, B.P. 250, F-33028 Bordeaux cedex, e-mail : marie-noelle.damon@ersm-aquitaine.cnamts.fr

INTRODUCTION

La France est le seul pays européen à avoir autorisé la mise sur le marché en février 1996 de la *buprénorphine-haut-dosage* BHD (commercialisée sous le nom de Subutex[®]), présentée en comprimés pour une prise sublinguale. La délivrance de BHD, à l'inverse de celle de la *méthadone*, ne fait pas l'objet d'un contrôle réglementaire spécifique. Il s'agit d'un médicament inscrit sur la liste I des substances vénéneuses dont la prescription et la délivrance suivent la législation des stupéfiants. Le traitement peut être initié par tout médecin. Initialement sur carnet à souches, la prescription est faite sur ordonnance sécurisée depuis le décret n° 99-249 du 31 mars 1999 pour une durée maximale de quatre semaines. De ce fait, ce produit a pris très rapidement le pas sur la *méthadone*, dont les règles de prescription sont plus strictes. Son utilisation a fait l'objet de recommandations de la Direction générale de la santé [1] en 1995 et du Conseil national de l'ordre des médecins en 1998 [2]. Depuis l'arrêté du 20 septembre 1999 (*Journal officiel* du 24 septembre) la délivrance de la BHD doit être fractionnée par périodes de 7 jours.

L'objectif de cette étude, réalisée pour l'essentiel par le Service médical de l'assurance maladie d'Aquitaine, était de dresser l'état des lieux des traitements de substitution aux opiacés par la BHD en médecine de ville, avant de définir des modalités d'actions avec les professionnels concernés, pour améliorer la prise en charge des patients.

MÉTHODES

La population source était constituée des patients pour lesquels au moins une prescription de BHD avait donné lieu à codage et remboursement par le régime général d'assurance maladie du 1^{er} janvier au 30 juin 1999 (hors sections mutualistes). Sur cette période de 6 mois, les différentes informations ont été recueillies par requêtes informatiques du système informationnel de l'assurance maladie (SIAM).

La consommation quotidienne des différents médicaments a été estimée à partir des facturations qui mentionnent les quantités délivrées en nombre de boîtes et le dosage unitaire de chaque boîte au travers du code CIP (*Club interpharmaceutique*) du médicament. La durée du traitement en jours a été calculée par la différence entre la première date de facturation et la dernière. La quantité totale de produit délivrée 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 mg par jour a été estimée pour les seuls patients ayant eu en moyenne au moins une facturation mensuelle (30 jours) de *buprénorphine-haut-dosage* (Subutex[®]) ou de *flunitrazépam* (Rohypnol[®]) ou de *clorazépate dipotassique* (Tranxène[®] 50). Le taux de codage des médicaments (rapport entre le montant des médicaments codés et le montant total des médicaments remboursés) a été relevé à la fois globalement pour chaque caisse primaire d'assurance maladie et individuellement, patient par patient.

De plus, afin d'estimer plus précisément la population consommatrice de BHD en Aquitaine, deux autres régimes, l'Assurance-maladie des professions indépendantes (AMPI) et la Mutualité sociale agricole (MSA), ont dénombré leurs affiliés concernés entre le 1^{er} mai et le 30 juin 1999 et calculé le taux de codage des médicaments. Ces effectifs, de même que la population du régime général recensée sur cette même période de deux mois, ont été redressés par le taux de codage des médicaments au mois de juin 1999.

Les données ont été rendues anonymes avant analyse tant pour les patients que pour les prescripteurs et les pharmacies. Le traitement statistique a été effectué à l'aide du logiciel *Statistical Package for Social Science* (SPSS[®]). Les tests statistiques utilisés ont été le test du Chi² de Pearson, le test de comparaison de moyennes de Student et le test de comparaison

de moyennes de Student et le test de comparaison

Figure 1.
Répartition des patients sous *buprénorphine-haut-dosage* (BHD) selon les modalités de l'étude

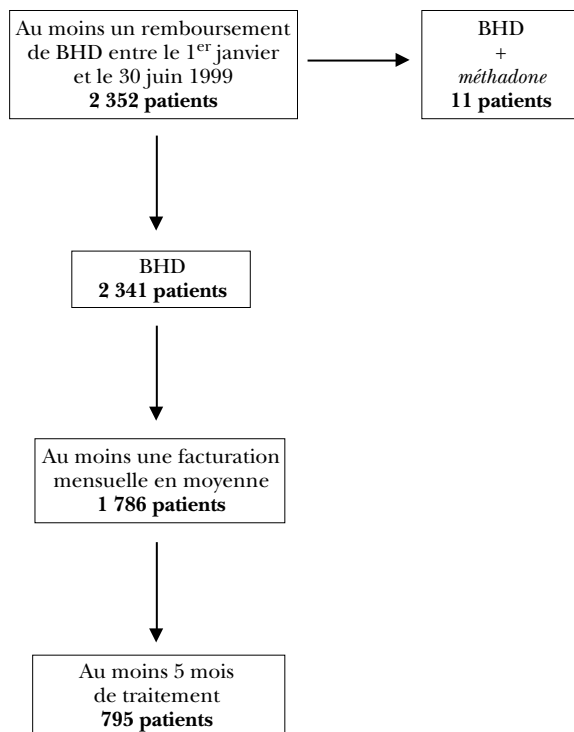


Tableau I
Répartition des patients
sous *buprénorphine-haut-dosage* (BHD)
selon le nombre de médecins
et de pharmacies fréquentés (en pourcentage)

Nombre de médecins	Nombre de pharmacies						
	1	2	3	4	5	6	7
1	58,0	5,2	0,2	0,2	< 0,1		
2	14,2	8,1	2,3	0,4	< 0,1		
3	1,5	2,8	1,9	0,8	0,1	0,1	< 0,1
4	0,2	0,7	0,8	0,6	0,1	< 0,1	
5	< 0,1	0,1	0,3	0,3	0,2		
6			< 0,1	0,1	0,1	< 0,1	< 0,1
7				< 0,1	< 0,1	0,1	
8					< 0,1		
9							< 0,1

de tendance centrale de Kruskal-Wallis. La valeur seuil du risque de première espèce a été retenue à 5 %.

RÉSULTATS

La population étudiée a concerné au total 2 352 patients. Sa répartition selon les modalités de l'étude (caractéristiques générales et calculs de dose) est présentée dans la figure 1. Dans 11 cas, des remboursements à la fois de BHD et de *méthadone* ont été relevés. Il s'agissait vraisemblablement de traitements successifs dans le temps qui n'ont pas été retenus dans l'étude.

1. Principales caractéristiques des patients

La moyenne d'âge était de 32,1 ans avec des extrêmes allant de 16 à 62 ans. La majorité des patients était de sexe masculin (72,4 %). Un tiers des patients (33,4 %) bénéficiaient d'une exonération

Tableau II
Répartition des patients selon la dose quotidienne estimée
de *buprénorphine-haut-dosage* (BHD)

Consommation estimée	Patients	
	Nombre	%
Inférieure à 8 mg/jour	920	51,5
Comprise entre 8 et 16 mg/jour	626	35,1
Supérieure à 16 mg/jour	240	13,4
<i>Total</i>	1 786	100,0

du ticket modérateur au titre d'une affection de longue durée.

La répartition des patients selon le nombre de médecins et de pharmacies fréquentés pendant 6 mois pour le traitement de substitution a montré que 77,4 % des patients avaient un médecin et une ou deux pharmacies, ou deux médecins et une pharmacie (tableau I).

Durant la période étudiée, 11,0 % des patients ont eu un seul remboursement et de ce fait se trouvaient dans le groupe de patients ayant fréquenté un seul médecin et une seule pharmacie. A l'opposé, 14,5 % des patients ont fréquenté plus de deux médecins ou plus de deux pharmacies pendant la période de 6 mois. Dans le groupe des patients ayant fréquenté deux médecins et deux pharmacies, on se trouvait en présence de deux couples médecin-pharmacie différents dans 70 % des cas.

L'estimation de la consommation quotidienne de BHD a concerné 1 786 patients, ceux ayant au moins une facturation mensuelle en moyenne. Parmi eux 35,1 % avaient une consommation comprise entre 8 et 16 mg par jour (tableau II). La consommation moyenne était de 9,1 mg, la consommation maximale de 84,0 mg. De plus 1,2 % des patients avait une consommation journalière estimée supérieure à 32 mg par jour.

Tableau III.
Dose quotidienne moyenne estimée (en mg) de *buprénorphine-haut-dosage* (BHD)
selon le nombre de médecins et de pharmacies fréquentées par les patients

	Nombre de médecins (méd) et pharmacies (phar) fréquentés				
	1 méd et 1 phar	1 méd et 2 phar	2 méd et 1 phar	2 méd et 2 phar	> 2 méd ou > 2 phar
Dose moyenne (mg/jour)	8,0	8,3	8,2	11,2	12,3
% de patients > 16 mg/j	8,9	12,6	11,3	20,4	25,1
Nombre de patients (n = 1 786)	933	95	274	157	327

Tableau IV
Répartition des patients
ayant eu au moins 5 mois de traitement continu
selon la dose quotidienne estimée
de *buprénorphine-haut-dosage* (BHD) en mg

Consommation estimée	Patients	
	Nombre	%
Inférieure à 8 mg/jour	351	44,2
Comprise entre 8 et 16 mg/jour	310	39,0
Supérieure à 16 mg/jour	134	16,9
<i>Total</i>	795	100,0

Il existait un lien entre la dose quotidienne moyenne de BHD et le nombre de médecins et de pharmacies fréquentés (tableau III) puisqu'à partir de deux médecins et deux pharmacies, la dose moyenne quotidienne augmentait nettement ($p < 10^{-3}$). Il en était de même pour la part des patients ayant une dose quotidienne supérieure à 16 mg par jour. Les durées de traitement observées se répartissaient ainsi :

- 1 à 30 jours 6,5 % des patients
- 31 à 60 jours 6,7 %
- 61 à 90 jours 6,3 %
- 91 à 120 jours 7,8 %
- 121 à 150 jours 22,3 %
- plus de 150 jours 39,3 %
- durée indéterminée (1 seule ordonnance) 11,0 %

L'estimation de la consommation quotidienne de BHD a également concerné les patients ayant eu au moins 5 mois de traitement continu ($n = 795$). Parmi eux, seuls 39,0 % avaient une consommation comprise entre 8 et 16 mg par jour (tableau IV). La consommation moyenne était de 10,1 mg, la consommation maximale de 76,1 mg.

Tableau V
Répartition des patients
sous *buprénorphine-haut-dosage* (BHD)
selon le type de prescripteurs

Prescripteurs	Patients			
	Type	Nbre	Nbre	%
Etablissement hospitalier		24	139	5,7
Médecin libéral		801	2 261	92,3
Prescripteur inconnu		5	49	2,0
<i>Total</i>		830	2 449	100,0

2. Prescripteurs et pharmacies

Les traitements de substitution émanaient de 830 prescripteurs de la région (tableau V) et 37 prescripteurs hors région.

Le nombre total des patients (2 449) était supérieur au nombre des patients inclus dans l'étude (2 341) car chaque patient a pu avoir plusieurs types de prescripteurs.

Parmi les 801 médecins libéraux, 771 étaient des omnipraticiens (96,3 %), 17 des psychiatres et neuropsychiatres (2,1 %), et 13 d'autres spécialistes (1,6 %). Près d'un quart des médecins généralistes (22,1 %) a prescrit au moins un traitement de substitution par le BHD au cours du 1^{er} semestre 1999 et 4,1 % des psychiatres.

Le nombre de patients par prescripteur est indiqué dans le tableau VI. Pendant la période étudiée, seuls 15 médecins ont prescrit des traitements de substitution à plus de 30 patients différents. Le nombre maximum de patients pour un médecin était de 172.

En Aquitaine, 612 pharmacies sur 1 313 (46,6 %) ont délivré des traitements de substitution. Parmi celles-ci, 417 pharmacies (68,1 %) ont délivré le

Tableau VI
Nombre de patients sous *buprénorphine-haut-dosage* (BHD) par prescripteur

	Généralistes			Psychiatres	
	Nombre de médecins	%	Nombre total de patients suivis	Nombre	%
1 patient	374	48,5	374	5	29,4
2 à 5 patients	275	35,7	784	6	35,3
6 à 10 patients	68	8,9	502	3	17,7
11 à 30 patients	39	5,0	646	3	17,7
31 à 50 patients	10	1,3	359		
> 50 patients	5	0,5	603		

traitement à moins de 5 patients différents, 160 pharmacies (26,2 %) ont délivré le traitement pour 5 à 15 patients différents et 35 (5,7 %) à plus de 15 patients différents.

3. Association BHD - flunitrazépam et/ou clorazépate dipotassique

a) Association flunitrazépam - BHD

Du flunitrazépam (Rohypnol®) a été délivré au moins une fois à 14,6 % des patients sous traitement de substitution par BHD. La fréquence de cette association concernait principalement les hommes (78,2 %, $p = 0,02$). Pour 72,1 % des patients la prescription de cette association émanait du même médecin et pour 76,8 % d'entre eux elle a été délivrée par le même pharmacien. Le flunitrazépam a été consommé à une posologie journalière supérieure à 1 mg/jour – qui est celle fixée dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) – par 79,3 % des patients (tableau VII). La dose moyenne de flunitrazépam était de 2,3 mg/jour avec un maximum de 14 mg/jour.

La dose quotidienne moyenne de BHD était de 8,7 mg pour les patients ne consommant pas de flunitrazépam et de 12,2 mg pour ceux qui en consommaient ($p < 10^{-3}$).

Tableau VII
Répartition selon la posologie quotidienne estimée de flunitrazépam (en mg) des patients sous buprénorphine-haut-dosage (BHD) ($n = 208$)

Posologie quotidienne estimée	Nombre de patients	Pourcentage
Inférieure ou égale 1 mg	48	23,1
Comprise entre 1,1 et 2 mg	62	29,8
Comprise entre 2,1 et 3 mg	55	26,4
Supérieure 3 mg	43	20,7

b) Association clorazépate dipotassique-BHD

Du clorazépate dipotassique dosé à 50 mg (Tranxène® 50) a été délivré au moins une fois à 12,1 % des patients sous traitement de substitution par BHD. La fréquence de cette association concernait principalement les hommes (78,7 %, $p = 0,02$). Pour 71,3 % des patients, la prescription de cette association émanait du même médecin et pour 78,7 % d'entre eux elle avait été délivrée par le même pharmacien. Le clorazépate dipotassique a été consommé à une posologie journalière supérieure à 100 mg correspondant à l'AMM (tableau VIII) par 59,1 % des patients. La dose moyenne de clorazépate dipotassique était de 133 mg/jour avec un maximum de 384 mg/jour.

Tableau VIII
Répartition selon la posologie quotidienne estimée de clorazépate dipotassique dosé à 50 mg des patients sous buprénorphine-haut-dosage (BHD) ($n=127$)

Posologie quotidienne estimée	Nombre de patients	Pourcentage
Inférieure ou égale à 100 mg	56	44,1
Comprise entre 101 et 200 mg	50	39,4
Supérieure à 200 mg	21	16,5

La dose quotidienne moyenne de BHD était de 8,9 mg pour les patients ne consommant pas de clorazépate dipotassique et de 11,6 mg pour ceux en consommant ($p < 10^{-3}$).

c) Association flunitrazépam – clorazépate dipotassique – BHD

Du flunitrazépam et du clorazépate dipotassique dosé à 50 mg ont été délivrés au moins une fois à 6,2 % des patients sous traitement de substitution par BHD. Cette triple association était particulièrement fréquente chez les hommes (83,6 %, $p = 0,002$). Pour 54,6 % des patients, la prescription de cette association émanait du même médecin et, pour 60,5 % d'entre eux, elle avait été délivrée par le même pharmacien. Les deux produits avaient été consommés à forte dose, supérieure à l'AMM, par 43,9 % des patients (tableau IX).

Tableau IX
Répartition selon la posologie quotidienne estimée de flunitrazépam et de clorazépate dipotassique dosé à 50 mg des patients sous buprénorphine-haut-dosage (BHD) (en %)

Clorazépate dipotassique	Flunitrazépam	
	≤ 1 mg / jour	> 1 mg / jour
≤ 100 mg	10,5	31,6
> 100 mg	14,0	43,9

4. Estimation du nombre de patients sous BHD

Pour le régime général, le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de BHD du 1^{er} mai au 30 juin 1999 était de 2 033. Après redressement par le taux de codage des médicaments, le nombre de personnes bénéficiant d'un traitement de BHD a été estimé à 2 463. Pour une population protégée de 1 785 303 personnes [3], soit 64 % de la population résidente, cela correspondait à un taux de prévalence de patients sous BHD de 0,138 %.

Pour le régime des AMPI, le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de BHD du

1^{er} mai au 30 juin 1999 était de 23. Après redressement par le taux de codage, le nombre de personnes bénéficiant d'un traitement de BHD a été estimé à 34. Pour une population protégée de 175 554 personnes [3], cela correspondait à un taux de prévalence de 0,019 % soit sept fois moins que dans le régime général d'assurance maladie.

Pour le régime de la MSA, le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de BHD du 1^{er} mai au 30 juin 1999 était de 63. Après redressement par le taux de codage, le nombre de personnes bénéficiant d'un traitement de BHD a été estimé à 77. Pour une population protégée de 346 377 personnes [3], cela correspondait à un taux de prévalence de 0,022 %. Ce taux est très proche de celui du régime des AMPI et six fois moindre que celui du régime général.

DISCUSSION

1. Les patients

Cette étude a permis d'estimer la prévalence des patients sous BHD pour les trois principaux régimes obligatoires d'assurance maladie. La prévalence s'est avérée très supérieure pour le régime général, 6 à 7 fois plus que les deux autres régimes.

Au total, pour les trois régimes considérés représentant 79 % de la population d'Aquitaine, l'effectif des patients a été estimé à 2 574. Les données du *Système d'information sur l'accessibilité au matériel officinal d'injection et de substitution* (SIAMOIS) [4] sont, pour la région en 1999, les suivantes :

Nombre d'usagers	Estimation à 8 mg/j	= 2 939
sous BHD	Estimation à 10 mg/j	= 2 352

Selon cette estimation, pour une posologie moyenne de 9 mg par jour, on obtiendrait 2 646 patients sous BHD (moyenne entre les effectifs correspondant à une posologie de 8 et 10 mg). L'extrapolation à l'ensemble du régime général (y compris les sections mutualistes) amènerait à une estimation de 3 110 patients sous BHD, soit un total de 3 221 patients pour 95 % de la population d'Aquitaine.

Deux hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer cette différence : soit les données SIAMOIS ont été sous-estimées, soit les sections mutualistes présentaient un faible taux de patients sous BHD, analogue à celui des deux autres régimes (MSA et AMPI).

Les caractéristiques d'âge et de sexe de la population étudiée en Aquitaine étaient comparables à celles retrouvées dans d'autres études [5, 6].

S'il est apparu que 58,0 % des patients ont un seul médecin et un seul pharmacien, ce taux apparemment satisfaisant doit certainement être relativisé.

En effet l'existence d'une seule facturation a été constatée dans 11,0 % des cas. La non-exhaustivité du codage des médicaments pour ces patients doit être soulignée puisque le taux de codage était de 71,1 % en moyenne pour eux *versus* 86,7 % pour les patients ayant eu 2 facturations ou plus ($p < 10^{-3}$). Peuvent également être évoqués pour expliquer la présence d'une facturation isolée le recrutement de patients en début ou fin de traitement, une interruption de la prise en charge ambulatoire lors d'une hospitalisation ou d'un séjour en établissement pénitencier.

L'expérience montre [7] que les patients voulant obtenir des médicaments de substitution à l'insu de leur prescripteur habituel de BHD consultent un autre médecin et se rendent dans une autre pharmacie. Ce constat est corroboré dans notre étude par le fait que la dose moyenne quotidienne augmentait nettement à partir de deux médecins et deux pharmacies (de 8 à 11 mg par jour) ainsi que le taux de patients ayant une dose moyenne supérieure à 16 mg par jour ; de plus les patients fréquentant deux médecins et deux pharmacies avaient recours dans 71 % des cas à deux couples médecin-pharmacien différents. Ainsi, si nous définissons le nomadisme comme la fréquentation d'au moins deux médecins et deux pharmacies, les patients non nomades représentent alors plus des trois quarts (77,4 %) de la population de l'étude. On peut supposer que les patients fréquentant deux couples médecin-pharmacien étaient traités avec des doses insuffisantes par leur prescripteur initial, d'autant que les préconisations sur la posologie efficace ont évolué rapidement d'une dose quotidienne maximale de 8 mg par jour en 1996 [1] à une dose quotidienne maximale de 16 mg voire plus à l'heure actuelle [8, 9].

Reste la part non négligeable (14,5 %) d'authentiques nomades représentée par les patients fréquentant plus de deux médecins ou plus de deux pharmacies. Ils posent un vrai problème de santé publique car il est probable que la BHD soit détournée de son usage (injections, revente...) lorsque la posologie estimée dépasse les doses thérapeutiques.

2. Les prescripteurs

Les médecins généralistes se sont largement appropriés les traitements de substitution puisque la BHD a été prescrite par près d'un quart d'entre eux. Cependant, selon les rapports d'activité des différents réseaux, seuls 3,4 % de l'ensemble des généralistes en faisaient partie. En outre, la moitié des médecins (48,5 %) suivaient un seul patient.

La question se pose de savoir si les médecins généralistes prescrivent la BHD à dose suffisante pour une bonne substitution. En effet, seuls 39,0 % des patients ayant une consommation régulière de

BHD ont une posologie comprise entre 8 et 16 mg par jour correspondant aux recommandations actuelles [8, 9] et près de la moitié d'entre eux (44,2 %) ont une posologie inférieure à 8 mg par jour. Même en tenant compte des traitements en phase d'initiation ou d'interruption et des patients équilibrés par une faible dose, cette proportion nous paraît élevée.

La part de psychiatres libéraux prescripteurs de traitement de substitution était très faible (4,1 %). Il est possible que leur formation ait jusqu'à présent négligé le problème de l'addictologie ou que ces spécialistes suivent les patients présentant une affection psychiatrique et laissent aux généralistes le soin de prescrire les traitements de substitution.

Si, à ce jour, les généralistes se sont davantage engagés dans la substitution que les psychiatres, il est légitime de s'interroger sur le niveau d'information de praticiens n'appartenant pas à un réseau ou suivant un seul patient.

3. Flunitrazépam et clorazépate dipotassique

Deux molécules de la famille des benzodiazépines, le *flunitrazépam* (Rohypnol®) et le *clorazépate dipotassique* (Tranxène® 50) ont fait l'objet d'une étude approfondie du fait de leur dangerosité. Ces produits sont très recherchés par les toxicomanes en raison de leurs effets de désinhibition et d'excitation [10]. Ils ont été retrouvés assez fréquemment dans les données anamnestiques et toxicologiques de patients ayant présenté une intoxication aiguë par la BHD ou décédés par surdosage [11]. Cette prescription devrait donc rester exceptionnelle et limitée dans le temps pour permettre un relais vers des molécules moins nocives. D'ailleurs, le *flunitrazépam* se trouve sur la liste des stupéfiants depuis l'arrêté du 1^{er} février 2001 (*Journal officiel* du 7 février) prescrits pour une durée maximale de 14 jours et délivrés pour une durée de 7 jours.

La fréquence de l'association *flunitrazépam*-BHD sur 6 mois (14,6 % des patients) est proche de celle observée par Cholley *et coll.* [12] (12,6 %). Cette association reflète-t-elle la non-qualité de la prise en charge ou est-elle le témoin d'un type de population différent ? Cette association n'était pas liée au nomadisme puisque, dans 72 % des cas, c'est le même médecin qui a prescrit les deux médicaments.

Huit patients sur 10 consommaient le *flunitrazépam* à une posologie journalière supérieure à celle indiquée par l'AMM. L'hypothèse que les patients consommant du *flunitrazépam* étaient sous-dosés en BHD a été envisagée. En réalité leur posologie journalière moyenne de BHD était significativement plus élevée (12,2 mg *versus* 8,7 mg, $p < 10^{-3}$).

Les mêmes observations concernent la coprescription de BHD avec du *clorazépate dipotassique* dosé à 50 mg.

Plus de 6 % des patients sous traitement de substitution consommaient à la fois du *clorazépate dipotassique* et du *flunitrazépam*. Cette association était encore fréquemment prescrite par le même médecin (54,6 % des cas).

Ces coprescriptions ont été étudiées également dans le département des Bouches-du-Rhône [13] sur une même ordonnance et ont été retrouvées fréquemment (28 % des prescripteurs de BHD ont prescrit également du *flunitrazépam*).

Il est certain qu'il n'est pas envisageable de sevrer brutalement un patient associant ces produits et que la priorité est de maintenir un suivi médical. Cependant la fréquence de ces associations et la fréquence de leur prescription par le même médecin restent préoccupantes et font craindre une banalisation de leur utilisation.

En conclusion, l'originalité de cette étude a été d'apporter une connaissance précise de la prévalence de la population sous traitement de substitution par la *buprénorphine-haut-dose* en Aquitaine. Le nomadisme d'une partie de cette population reste une préoccupation. Parmi les patients pris en charge régulièrement, près de la moitié d'entre eux reçoivent une dose quotidienne inférieure au seuil thérapeutique actuellement recommandé.

Les associations avec le *flunitrazépam* et le *clorazépate dipotassique* apparaissent encore trop fréquentes. Nous avons partagé ces informations avec les professionnels de santé impliqués dans les comités départementaux de suivi des thérapeutiques de substitution. L'objectif commun est de travailler avec les médecins généralistes, pivots de la prise en charge, sur cette problématique de santé publique.

REMERCIEMENTS

Nous remercions les D^{rs} Marc Auriacombe, psychiatre hospitalier, et Chantal Dupouy-Dupon pour leur contribution à la rédaction de cet article.

RÉFÉRENCES

1. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville, Direction générale de la santé, Circulaire DGS/SP3/95 n° 29 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants des opiacés.
2. Rapport adopté par le Conseil national de l'ordre des médecins lors de la session de juillet 1998. Prise en charge médicale des toxicomanes. Dispositions actuelles – Réflexions d'avenir.

3. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. *La population protégée par les régimes de sécurité sociale. Répartition géographique par département et par circonscription de caisse primaire au 31/12/98*. Paris : CNAMTS, Dossier Etudes et Statistiques n° 47, mai 2000.
4. Emmanuelli J. *Contribution à l'évaluation de la politique de réduction des risques à travers le système SIAMOIS (2 tomes)*. Institut national de la veille sanitaire InVS, novembre 2000.
5. Cholley D, Weill G, Losson J. *Traitement de substitution par buprénorphine-haut-dosage (Subutex®). Suivi de la prescription à Colmar (Haut-Rhin)*. *Rev Med Ass Maladie* 1997;3:63-70.
6. Seyer D, Dif C, Balthazar G, Sciortino V. *Traitement de substitution par buprénorphine-haut-dosage : les recommandations sont-elles suivies ?* *Thérapie* 1998;53:349-54.
7. Sperry A, Mezzarobba F, Bonnet P, Degré A. *Suivi sur trois ans d'une population de malades dépendants aux opiacés*. *Rev Med Ass Maladie* 2000;1:15-20.
8. INSERM. *Evaluer la mise à disposition du Subutex® pour la prise en charge des usagers de drogue*. Rapport. Paris : INSERM, juin 1998 ; 56 pages.
9. Tignol J, Daulouède JP, Auriacombe M, De Ducla M. *Utilisation de la méthadone et de la buprénorphine pour le traitement des toxicomanes aux opiacés en médecine de ville*. *Perspectives Psy* 1998;37,5: 370-8.
10. Salvaggio J, Jacob C, Schmitt C, Orizet C, Ruel M, Lambert H. *Consommation abusive de flunitrazépam par les toxicomanes aux opiacés*. *Ann Med Interne* 2000;151, suppl A:6-9.
11. Tracqui A, Tournoud C, Flesch F et al. *Intoxications aiguës par traitement substitutif à base de buprénorphine haut dosage*. *Presse Med* 1998;27:557-61.
12. Cholley D, Weill G. *Traitement de substitution par buprénorphine-haut-dosage*. *Concours Med* 1999;121:1552-5.
13. Ronflé E, Thirion X, Lapierre V et al. *Substitution par le Subutex®: les 2/3 des patients sont observants. Une étude en médecine générale dans les Bouches-du-Rhône*. *Rev Prat Med Gen* 2001;521:23-8.