

Traitement de substitution par buprénorphine-haut-dosage : quel rôle pour l'assurance maladie ?

High-dose Buprenorphine Maintenance Treatment: What Role Can the French Health Fund Play?

Cholley D (*), Gachot P (**), Gainet J-M (***), Osterman M (****), Rempp R (*****),
De Saint Léger C (*****), Weill G (*****)

Résumé

Objectifs : Situer le rôle du service médical de l'assurance maladie dans un domaine de santé publique visant la réduction des risques liés à la toxicomanie : le traitement des pharmacodépendances aux opiacés par la buprénorphine-haut-dosage (BHD).

Méthodes : L'étude, débutée en janvier 2000, a été organisée selon le schéma suivant :

- définition et suivi d'indicateurs concernant l'ensemble des patients traités par BHD en Alsace, par l'analyse de la base de données des médicaments remboursés par l'assurance maladie, identifiés par le codage de la pharmacie ;
- analyse médicalisée du comportement d'un échantillon de patients sélectionnés en raison d'une consommation de BHD supérieure à 30 mg par jour ;
- mise en œuvre d'interventions incitatives et/ou normatives lorsque la situation le requérait ;
- évaluation des résultats l'année suivante.

Résultats : L'évaluation des interventions mises en œuvre montrait :

- sur les indicateurs qui concernaient l'ensemble des patients traités par BHD en Alsace ($n = 3\,738$) : une diminution du taux de sujets dont la posologie moyenne dépassait 16 mg par jour (18,6 % à 15,4 %) et 30 mg par jour (5,0 % à 3,3 %) ($p < 10^{-3}$) ; une stabilité quant au nombre de praticiens consultés ; toutefois, une augmentation ($p < 10^{-3}$) de la consommation associée à la BHD de tranquillisants et/ou d'hypnotiques (46,05 % à 50,32 %) ;
- sur les quantités de BHD prescrites aux patients de l'échantillon, une réduction des posologies dans 80 % des cas avec normalisation de la consommation chez 40 % des sujets.

Conclusion : Lorsque cela est nécessaire, les médecins-conseils de l'assurance maladie, par leurs interventions et les relations qu'ils entretiennent avec les prescripteurs, peuvent faire respecter un cadre de prescription du traitement de substitution, contribuant ainsi à l'amélioration de la qualité des soins dans ce domaine spécifique.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,4:295-303

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

Summary

Aims: To determine the role the medical service of the French Health Fund can play in reducing the risks of opiate abuse related to high-dose buprenorphine maintenance therapy (BHD), an important public health problem.

Methods: The study began in January 2000 and was organized in the following fashion:

- selection and follow-up of chosen parameters concerning patients in Alsace treated with BHD by using the health fund database of reimbursed medicines which were identified by their specific drug codes;
- the medical analysis of the behavior of a selected sample of patients receiving more than 30 mg of BHD per day;
- the use of incentives and/or corrective measures when required;

Results: An evaluation of the interventions undertaken showed:

- a reduction in the number of patients still taking doses of BHD greater than 16 mg (from 18.6% to 15.4%) or 30 mg (from 5.0% to 3.3%) ($p < 10^{-3}$) and no change in the number of different practicing physicians consulted in the total number of patients treated with BHD in Alsace ($n = 3,738$). However, there was an increase ($p = 10^{-3}$) in reimbursed prescriptions associating BHD and tranquilizers and/or sleeping pills (from 46.5% to 50.32%) in these patients;
- a reduction in BHD dosage in 80% of the patients in the sample group; 40% of these patients were receiving recommended doses after the interventions.

Conclusion: By combining their good working relationship with prescribing physicians and appropriate interventions, the medical advisors ("médecins-conseils") of the French Health Fund can, when needed, improve compliance with recommended drug treatment, thereby improving the quality of care in this specific area of public health.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,4:295-303

Key words: high-dose buprenorphine, drug dependence, opiates, drug maintenance, drug abuse.

(*) Médecin-conseil chef de service, Direction régionale du service médical d'Alsace-Moselle (CNAMTS).

(**) Médecin-conseil, Échelon local du service médical de Strasbourg (CNAMTS).

(***) Médecin-conseil, Échelon local du service médical de Mulhouse (CNAMTS).

(****) Médecin-conseil, Échelon local du service médical de Sélestat (CNAMTS).

(*****) Médecin-conseil, Échelon local du service médical de Haguenau (CNAMTS).

(******) Médecin-conseil, Échelon local du service médical de Colmar (CNAMTS).

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

Adresse pour correspondance : Dr Dominique Cholley, Médecin-conseil chef de service, Direction régionale du service médical d'Alsace-Moselle (CNAMTS), BP 106/R3, F-67003 Strasbourg cedex, e-mail : dominique.cholley@ersm-strasbourg.cnamts.fr

INTRODUCTION

La prescription de traitements de substitution est une des modalités de soins offerte aux héroïnomanes [1]. Depuis 1995 en France, deux produits – la méthadone et la buprénorphine-haut-dosage (BHD) – sont autorisés ; leurs modalités de prescription et de délivrance ont été fixées par voie réglementaire [2, 3].

En raison de l'inquiétude liée aux maladies connexes à la toxicomanie et à son risque social, la substitution est aussi une politique dont l'objectif est de faciliter l'accès aux soins médicaux et de prévenir la marginalisation [4].

Cependant, cette pratique a aussi montré ses limites, à savoir le détournement d'usage et l'inévitable trafic du produit [5, 6].

Dans cette étude, réalisée par des médecins-conseils du régime général de l'assurance maladie, nous avons défini et analysé différents indicateurs, issus des bases de remboursement des caisses d'assurance maladie d'Alsace. Ces indicateurs nous ont permis de porter une appréciation globale sur la prescription et la dispensation de BHD – commercialisée en France sous le nom de Subutex® – dans la région. D'autre part, nous avons mené une étude médicalisée portant sur 99 patients, sélectionnés en raison de l'importance des quantités de BHD qui leur avaient été dispensées.

La finalité de ce travail était de mesurer l'impact de différentes actions incitatives ou normatives diligentées à la suite des constats établis, dans l'objectif d'obtenir la réduction ou la disparition des posologies non thérapeutiques de BHD, des associations médicamenteuses réputées dangereuses et de diminuer le nomadisme médical. Cette évaluation portait sur le comportement des 99 patients étudiés et sur l'évolution des indicateurs régionaux.

Cette démarche a permis d'évaluer les capacités d'action de l'assurance maladie dans le domaine des traitements de substitution, et de contribuer à l'amélioration de la prise en charge des patients pharmacodépendants aux opiacés en faisant respecter le cadre de prescription de leur traitement.

MÉTHODES

1. Schéma d'étude

L'étude a été structurée de la façon suivante :

- analyse de la consommation de BHD (quantités délivrées, modalités de prescription, associations médicamenteuses) de l'ensemble des patients affiliés à l'une des cinq caisses primaires d'assurance maladie d'Alsace ;
- sélection d'un échantillon de patients selon un critère précis – quantité de BHD remboursée – et

analyse médicalisée de leur comportement et de leur consommation pharmaceutique ;

- recensement des divers moyens mis en œuvre par les médecins-conseils et les caisses primaires d'assurance maladie pour remédier à des situations laissant supposer un détournement d'usage du médicament ;
- évaluation des résultats des actions : d'une part, sur l'évolution de certains paramètres étudiés sur l'ensemble des patients traités par BHD en Alsace ; d'autre part, sur le comportement des patients qui avaient été inclus dans l'échantillon.

2. Sélection de la population étudiée

a) Population et indicateurs

La base des prestations remboursées par le régime général de l'assurance maladie a permis de dénombrer le nombre de boîtes de Subutex® dosé à 0,2, 2 et 8 mg, repérées par le codage des médicaments, de même que les médicaments associés caractérisés par leur code *Club Inter-Pharmaceutique* (CIP) ou leur classe *European Pharmaceutical Market Research Association* (EPHMRA). Le taux du codage des médicaments était supérieur à 90 % au moment de l'étude.

La consommation moyenne de BHD a été calculée pour chaque bénéficiaire à partir des prestations codées et remboursées pendant la période d'observation. Les périodes étudiées ont été les mois de janvier et de février en 2000 et 2001 ; la population était aussi constituée par l'ensemble des bénéficiaires alsaciens auxquels étaient remboursées des prescriptions de BHD durant cette période.

b) Échantillon de patients traités par BHD

La population source était constituée par l'ensemble des patients traités par BHD durant la période de janvier à février 2000.

De cette population a été sélectionné un échantillon de 99 patients dont la consommation de BHD atteignait ou dépassait 30 mg par jour. L'unité statistique était le patient inclus selon ce critère. Il s'agissait d'une série continue représentant les sujets auxquels étaient remboursées les quantités les plus importantes.

3. Informations recueillies

a) Population

Trois indicateurs ont été sélectionnés pour apprécier la prescription de BHD en Alsace :

- la posologie quotidienne moyenne de BHD par patient calculée sur la période ;
- le nombre de médecins prescripteurs consultés ;
- les associations de médicaments psychotropes.

b) Échantillon

Chaque patient a été sollicité pour se présenter au service médical de l'assurance maladie afin d'avoir une entrevue avec le médecin-conseil.

Les données ont été recueillies sur un questionnaire anonymisé. Celles-ci portaient principalement sur les quantités de BHD remboursées, le nombre de prescripteurs, les associations médicamenteuses, ainsi que sur certaines habitudes comportementales des patients.

Elles ont été obtenues à partir de plusieurs sources : d'une part, le relevé objectif des prestations remboursées pour chacun d'entre eux, d'autre part, les éléments issus de son entretien avec le médecin-conseil lorsque le patient s'est présenté à son cabinet.

L'ensemble des interventions décidées par le service médical de l'assurance maladie à l'issue de l'examen de la situation du patient a également été colligée sur le questionnaire : examen médical, courriers adressés aux prescripteurs, actions précontentieuses et contentieuses.

c) Modalités de traitement

Le traitement des données, totalement anonymisé, a respecté les règles de confidentialité fixées par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. L'exploitation des données a été faite à l'aide des logiciels *Excel*® 97 et *SPSS*® V.9.

4. Évaluation des résultats

a) Population

Les résultats obtenus en 2000 ont été comparés à ceux de 2001, soit après la mise en œuvre des interventions.

Le test du χ^2 a été utilisé pour comparer les différents groupes avec un seuil de signification fixé à 5 %.

b) Échantillon

Le seul critère étudié pour apprécier l'évolution du comportement des patients inclus dans l'échantillon a consisté à mesurer les quantités de BHD qui leur avaient été prescrites dans la période suivant la mise en œuvre des actions retenues.

RÉSULTATS

1. Population et indicateurs

Durant la période de janvier à février 2000, 3 320 patients ont eu des prescriptions de BHD

remboursées par les caisses primaires d'assurance maladie (CPAM) du régime général d'Alsace, soit 0,7 % de la population protégée de 15 à 45 ans.

Les modalités de prescription de la BHD ainsi que les comportements des patients ont été suivis à partir, essentiellement, de trois indicateurs :

a) Posologies quotidiennes moyennes remboursées à chaque patient

En janvier et février 2000, 15,6 % ($n = 519$) des bénéficiaires avaient des posologies dépassant la posologie maximale officielle recommandée, soit 16 mg par jour [2].

Les posologies moyennes dépassant 30 mg par jour concernaient 168 personnes soit 5,06 % des sujets.

b) Nombre de prescripteurs de BHD par patient

Durant la période de deux mois étudiée, 75,9 % ($n = 2 523$) des patients n'avaient consulté qu'un seul médecin pour les prescriptions de BHD ; 0,9 % ($n = 31$) ont obtenu leur traitement de substitution de plus de quatre médecins différents.

c) Prescriptions associées au BHD

La proportion de patients traités par BHD qui avaient des prescriptions associées d'hypnotiques et/ou de tranquillisants était de 46,0 % ($n = 1 256$).

2. Échantillon de patients traités par BHD

a) Caractéristiques des patients

L'analyse a porté sur 99 patients ; 61 ont été reçus par le médecin-conseil, les autres n'ont pas répondu aux courriers. Les patients étaient de sexe masculin pour 85 % d'entre eux, les deux tiers avaient moins de 35 ans avec des âges extrêmes de 20 et 45 ans ; 46 patients étaient bénéficiaires de la couverture maladie universelle (CMU).

La situation professionnelle des 61 patients examinés se répartissait ainsi : 29 % avaient une activité professionnelle régulière, 16 % une activité intermittente, 55 % étaient inactifs.

b) Consommation médicamenteuse

Les quantités de BHD remboursées et le comportement des 99 patients sélectionnés vis-à-vis des médecins reflétaient objectivement le contenu des bases de remboursement (tableaux I et II).

Dans 55 % des cas, le ou les prescripteurs de BHD établissaient des prescriptions dont les posologies quotidiennes dépassaient 16 mg, soit la dose maximale recommandée par jour.

Certains sujets inclus dans l'échantillon associaient divers médicaments, prescrits et remboursés, à leur

Tableau I

 Répartition des patients selon les posologies quotidiennes moyennes de *buprénorphine-haut-dosage (BHD)* remboursées

Posologie quotidienne moyenne ^a de BHD (mg/jour)	≤ 30	31 à 50	51 à 70	> 70	Total patients
Nombre de patients	18	58	17	6	99

^a Période de prescription : janvier-février 2000.

Tableau II

 Répartition des patients selon le nombre de prescripteurs de *buprénorphine-haut-dosage (BHD)*

Nombre de prescripteurs de BHD ^a	1	2 à 3	4 à 5	6 à 10	11 à 30	Total patients
Nombre de patients	20	35	27	13	4	99

^a Période de prescription : janvier-février 2000.

traitement de substitution. Ces associations étaient essentiellement des médicaments psychotropes (tableau III).

Au total, 64 patients consommaient des benzodiazépines ; les principes actifs les plus fréquemment prescrits étaient le *flunitrazépam* (Rohypno[®]) : 39 cas ; le *clorazépate dipotassique* dosé à 50 mg (Tranxène[®]) : 31 cas ; et le *bromazépam* (Lexomil[®]) : 20 cas.

Les prescriptions émanaient du même prescripteur dans 18 cas, d'un ou de plusieurs prescripteurs pour les autres cas ; 22 sujets avaient consulté de 5 à 27 médecins en deux mois pour se procurer ces produits.

c) Comportement des patients

Lors de l'entretien avec le médecin-conseil, les 61 patients qui ont répondu à la convocation ont été interrogés sur les modalités de prise de BHD et sur les raisons qui motivaient des dosages supérieurs aux posologies recommandées (tableaux IV et V).

L'ancienneté du traitement de substitution et donc de la prise en charge médicale était, selon les patients, de trois ans et plus pour 37 d'entre eux, de plus de deux ans pour 22 sujets, plus récente pour 2 sujets. Ces données n'ont pas été recueillies pour les 38 patients perdus de vue.

3. Interventions du service médical de l'assurance maladie

a) En direction des patients

Un entretien avec le médecin-conseil a eu lieu avec 61 patients. Cette rencontre avait pour objectif de

Tableau III

 Répartition des patients selon les prescriptions de psychotropes associées au *buprénorphine-haut-dosage (BHD)*

Prescriptions associées de psychotropes ^a	Nombre de patients
Aucune association	31
Neuroleptique seul	1
Antidépresseur seul	3
Benzodiazépine anxiolytique seule	18
Benzodiazépine hypnotique seule	11
Benzodiazépine anxiolytique + benzodiazépine hypnotique	18
Associations multiples	17
<i>Total patients</i>	99

^a Période de prescription : janvier-février 2000.

Tableau IV

 Répartition des patients selon le mode d'administration déclaré de *buprénorphine-haut-dosage (BHD)*

Mode d'administration déclaré de BHD	Nombre de patients
Une prise quotidienne par voie sublinguale	6
Plusieurs prise quotidiennes par voie sublinguale	33
Injection du produit ± autre mode d'administration	13
Voie intra-nasale	2
Ne souhaite pas répondre	7
Inconnu (perdus de vue)	38
<i>Total patients</i>	99

Tableau V

 Répartition des patients selon le motif déclaré du recours à des doses excessives de *buprénorphine-haut-dosage (BHD)*

Motif déclaré du recours à des doses excessives de BHD	Nombre de patients
Besoin ressenti	31
Mode d'administration	3
Perte du médicament / Déplacement	7
Fourniture d'une autre personne	5
Ne sait pas ou ne souhaite pas répondre	15
Inconnu (perdus de vue)	38
<i>Total patients</i>	99

leur demander de choisir un prescripteur unique pour assurer leur prise en charge, ainsi qu'un pharmacien pour délivrer leur traitement.

Un protocole thérapeutique a été défini avec ce médecin, la continuation du service des prestations étant subordonnée à l'obligation pour le bénéficiaire d'observer les traitements ainsi définis.

Pour 36 sujets dont la consommation médicamenteuse était particulièrement atypique, un signalement a été fait à la CPAM pour suspendre le remboursement des prestations estimées non justifiées par le médecin-conseil. Par ailleurs, la caisse primaire a informé le procureur de la République du cas de quatre assurés qui, n'ayant pas répondu aux multiples courriers, avaient une consommation médicamenteuse tellement importante associée à un nomadisme tellement extraordinaire que seule une utilisation détournée et délictueuse des produits pouvait expliquer.

b) En direction des médecins

Lorsque les patients avaient plusieurs prescripteurs, il a été décidé, avec l'assentiment du conseil départemental de l'ordre des médecins d'en informer ceux-ci : 460 lettres prévenant chaque médecin qu'il n'était pas seul à assurer le suivi de leur patient ont ainsi été adressées ; ces courriers mettaient l'accent sur la dangerosité potentielle des quantités de BHD délivrées et des associations médicamenteuses.

D'autre part, 28 courriers de mise en garde ont été adressés à tous les médecins auteurs de prescriptions non conformes aux données acquises de la science ; deux médecins, au motif de prescriptions dangereuses, ont été poursuivis devant la juridiction disciplinaire (section des assurances sociales du conseil régional de l'ordre des médecins).

4. Résultat des interventions

a) Population et indicateurs

Les trois principaux indicateurs de suivi ont été comparés sur la même période de l'année 2001, après mise en œuvre des interventions citées.

– Posologies quotidiennes moyennes

La proportion de patients pour lesquels les posologies dépassaient 16 mg par jour est réduite en 2001 ($p < 10^{-3}$), tout comme le nombre de patients consommant la BHD à une posologie supérieure à 30 mg par jour ($p < 10^{-3}$) (tableau VI).

– Nombre de prescripteurs de BHD par patient

Il n'y a pas de différence significative quant au nombre de médecins consultés en 2001 et en 2000 (tableau VII).

– Prescriptions associées à la BHD

Pendant la période de prescription de janvier-février 2000, 1 529 sujets, soit 46,05 % des patients substitués par BHD, y associaient un ou plusieurs médicaments de la classe des tranquillisants et/ou des hypnotiques. Sur la même période de l'année 2001, cette proportion est de 50,32 %, soit un effectif de 1 881 sujets (tableau VIII).

Le nombre de patients consommant sur la même période de la BHD avec des hypnotiques et/ou des tranquillisants a donc augmenté en 2001 ($p < 10^{-3}$).

Tableau VI
Répartition des patients selon les posologies quotidiennes moyennes de *buprénorphine-haut-dosage (BHD)* remboursées

Posologie quotidienne moyenne de BHD (mg/jour)	Période janvier-février 2000		Période janvier-février 2001	
	Nombre de patients	%	Nombre de patients	%
≤ 16	2 700	81,33	3 161	84,57
17 à 30	452	13,61	452	12,09
> 30	168	5,06	125	3,34
<i>Total patients</i>	<i>3 320</i>	<i>100</i>	<i>3 738</i>	<i>100</i>

Tableau VII
Répartition des patients selon le nombre de prescripteurs de *buprénorphine-haut-dosage (BHD)*

Nombre de prescripteurs de BHD	Période janvier-février 2000		Période janvier-février 2001	
	Nombre de patients	%	Nombre de patients	%
1 prescripteur unique	2 523	76,00	2 710	72,50
2 à 4 prescripteurs	766	23,07	1 000	26,75
5 à 10 prescripteurs	29	0,87	27	0,72
> 10 prescripteurs	2	0,06	1	0,03
<i>Total patients</i>	<i>3 320</i>	<i>100</i>	<i>3 738</i>	<i>100</i>

Tableau VIII
Répartition des patients selon les prescriptions associées au *buprénorphine-haut-dosage (BHD)*

Prescriptions associées chez un même patient	Période janvier-février 2000		Période janvier-février 2001	
	Nombre de patients	%	Nombre de patients	%
BHD + tranquillisant	592	17,83	598	16,00
BHD + hypnotique	566	17,05	831	22,23
BHD + tranquillisant + hypnotique	371	11,17	452	12,09
Absence d'association de BHD et de tranquillisants et/ou d'hypnotiques	1 791	53,95	1 857	49,68
<i>Total patients</i>	<i>3 320</i>	<i>100</i>	<i>3 738</i>	<i>100</i>

b) *Suivi de l'échantillon*

L'observation des posologies moyennes de BHD remboursées aux 99 patients, pour lesquels différentes interventions avaient été conduites, a permis d'apprécier l'impact de celles-ci, un an après leur mise en œuvre (tableau IX).

Ainsi, une réduction de la consommation de BHD a été constatée pour plus de 80 % des patients.

DISCUSSION

1. Méthode et patients

Notre étude porte, d'une part, sur l'ensemble des patients traités par BHD en Alsace, leur comportement et leur consommation médicamenteuse étant le reflet objectif des contenus des bases de remboursement du régime général de l'assurance maladie.

D'autre part, nous avons sélectionné parmi cette population un échantillon de patients pour lesquels les doses remboursées de BHD étaient supérieures à 30 mg par jour afin de mener des interventions visant à normaliser leur consommation.

Le seuil de 30 mg a été choisi arbitrairement, sachant que la dose maximale recommandée est de 16 mg par jour, afin d'obtenir un échantillon de sujets dont la consommation de BHD ne répondait

pas aux normes thérapeutiques admises. La taille de l'échantillon correspond, en fait, à une période de mise en œuvre des interventions. Cette série continue ne saurait être considérée comme représentative des consommateurs de BHD.

Seuls les médicaments effectivement prescrits et remboursés ont été répertoriés ; certes, nous n'avons pas étudié les consommations d'autres substances psychotropes ou de produits pharmaceutiques illicitement acquis, souvent décrits dans les études déclaratives ; mais, avantage certain, notre description repose sur des bases objectives, fiables et vérifiables avec des indicateurs reproductibles au cours du temps.

Ainsi, les caractéristiques démographiques et sociales des 99 patients étudiés dans l'échantillon sont comparables à celles décrites dans les études portant sur les toxicomanes : âge moyen de plus de trente ans, inactivité dans une forte proportion, sexe majoritairement masculin [7-9].

Toutefois, lorsque l'on examine dans la littérature les posologies et modalités de prescriptions déclarées par les prescripteurs [10-12], celles-ci sont rarement supérieures à 10 mg par jour, alors que par notre approche, nous objectivons le nomadisme médical des sujets désirant se procurer des doses supérieures, à l'insu probablement des prescripteurs.

Les études disponibles menées par l'assurance maladie en utilisant ces bases de remboursement donnent des résultats similaires, notamment pour ce qui concerne le nomadisme médical et les associations de psychotropes [8, 13-15].

2. Comportement des patients inclus dans l'échantillon

La consommation excessive de BHD de ces patients laisse fortement supposer un détournement d'usage du médicament. Lorsque l'on interroge les patients qui se sont présentés au service médical de l'assurance maladie ($n = 61$) sur les modes d'administration de la BHD, plus de la moitié déclare ab-

Tableau IX

Évolution de la consommation de *buprénorphine-haut-dosage (BHD)* chez les patients inclus dans l'échantillon ($n = 99$)

Évolution de la consommation de BHD	Nombre de patients
Consommation augmentée	16
Consommation normalisée (< 16 mg/l)	39
Consommation réduite, mais > à 16 mg/j	43
Perdus de vue	1
<i>Total patients</i>	<i>99</i>

sorber ce médicament en plusieurs prises, alors que seule la prise unique par voie sublinguale quotidienne est préconisée ; d'autre part, 21 % des patients affirment s'injecter le produit par voie intraveineuse.

Si l'injection intraveineuse et ses risques sont bien connus (elle concerne habituellement une proportion de patients de 15 à 30 % selon les études [16-20]), nous n'avons pas trouvé de publications analysant les prises quotidiennes multiples.

Différentes études démontrent que les sujets traités par BHD sont, pour la plupart, équilibrés avec des doses allant de 4 à 16 mg par jour ; l'intervalle entre les prises peut être supérieur à 24 heures si la dose est plus importante [21-23]. Certaines doses élevées peuvent cependant être liées à des variations interindividuelles de la biodisponibilité de la voie sublinguale qui peut varier de 35 à 55 % [21].

Compte tenu de cette réserve, le besoin déclaré par les patients inclus dans l'échantillon de multiplier les prises de BHD correspond-il à une habitude comportementale propre aux sujets dépendants toujours en quête de la substance addictive, à une manifestation d'angoisse ou à une insatisfaction quant aux effets de la BHD qui ne procure pas les mêmes effets que l'héroïne [24] ?

Toujours est-il que 46 % des sujets examinés déclarent ressentir le besoin de prendre des doses dépassant très largement la posologie estimée efficace.

La revente du produit n'a pas été abordée par les personnes interrogées, encore que certaines ont déclaré « fournir » une autre personne.

D'autre part, il existe sans doute un biais de déclaration en raison des circonstances de l'entretien (prestations délivrées en quantité excessive et convocation auprès d'un médecin d'un organisme à vocation de contrôle) Cependant le nombre important de déclarations alléguant des prises répétées de BHD dans la journée peut laisser supposer qu'il s'agit là d'une réalité relativement fréquente chez les patients substitués.

3. Prescriptions de psychotropes

Des prescriptions associées de benzodiazépines sont constatées dans 2/3 des cas chez les 99 patients de l'échantillon sélectionnés pour leur consommation excessive de BHD.

Le *flunitrazépam* (Rohypnol®), produit prescrit dans 39 cas sur 99, est très prisé des toxicomanes [25, 26] car il crée un état de conscience modifié qui associe désinhibition et perception fautive de la réalité avec obnubilation euphorique. Il ne s'agit en aucun cas d'une prescription établie dans un but thérapeutique et le motif de la consommation de *flunitrazépam* le plus fréquemment rapporté par les toxicomanes est « la défonce ».

Malgré les dangers que peut présenter l'absorption concomitante de *flunitrazépam* et de BHD [27], ce produit reste abusivement prescrit par certains médecins, pourtant alertés par différentes mises en garde, et le constat réalisé sur les patients alsaciens diffère peu des résultats obtenus dans d'autres études similaires.

D'autre part, les produits les plus usités chez les patients de notre échantillon sont également retrouvés dans des études réalisées selon des méthodes comparables [13, 15, 28].

4. Possibilités d'actions du Service médical de l'assurance maladie

Le Service médical de l'assurance maladie a pour mission de veiller à ce que les prestations remboursées par l'assurance maladie soient conformes aux données acquises de la science et, implicitement, qu'elles ne présentent pas de caractère dangereux.

Les patients toxicomanes, comme tous les assurés sociaux, ont le libre choix du médecin traitant, droit dont ils abusent lorsqu'ils consultent plusieurs praticiens à la seule fin de se procurer, en quantité excessive, des médicaments dont ils sont dépendants.

Cette situation complexe implique une gestion particulière des dossiers concernant les patients dont le médecin-conseil va suivre le comportement.

Il s'agit certes de sujets qui abusent du système de soins, mais qui sont également et avant tout des malades pharmacodépendants à différentes substances et dont l'accès aux soins ne doit pas être entravé. La démarche vise, à la fois, à leur faire bénéficier des soins que leur état nécessite et à organiser une prise en charge régulée de leur toxicomanie, en liaison avec leur médecin traitant.

Des moyens incitatifs ou normatifs sont ainsi mis en œuvre, privilégiant initialement l'entretien avec le patient qui devra s'engager à être suivi par un soignant choisi par lui et à se procurer les traitements prescrits toujours auprès du même pharmacien. Plus rarement, la situation requiert des actions plus coercitives à l'encontre des bénéficiaires voire des médecins dont les prescriptions seraient inadaptees.

5. Le résultat des actions entreprises entre 2000 et 2001

Les indicateurs globaux qui concernent l'ensemble des personnes bénéficiant d'un traitement substitutif par BHD ont peu évolué.

On note cependant une diminution significative du nombre de patients qui bénéficiaient de posologies du BHD supérieures aux normes recommandées ; le nombre de médecins consultés n'est pas significativement modifié et les associations médicament-

teuses de tranquillisants et d'hypnotiques ont augmenté d'une année à l'autre.

Le Service médical de l'assurance maladie ayant spécifiquement porté son attention sur les patients dont les posologies moyennes de BHD dépassaient 30 mg par jour, il est satisfaisant de constater une évolution favorable de l'indicateur régional.

L'augmentation des prescriptions associées de psychotropes est, en revanche, préoccupante.

La prescription de psychotropes chez un sujet dépendant aux opiacés pose, en effet, de nombreux problèmes aux médecins. La pratique médicale est complexe face à des malades qui sont souvent des polytoxicomanes [29, 30]. Certains médicaments sont nécessaires pour traiter des états anxieux ou des insomnies rebelles ; dans certains cas, le médecin est amené à prescrire des benzodiazépines, en raison d'une accoutumance antérieure et souvent ancienne ; dans d'autres cas, certains produits, déjà cités, sont réclamés, parfois avec violence, par des sujets qui les absorbent de façon inconsidérée en les associant à de l'alcool ou à d'autres substances [25, 26].

Il arrive, d'autre part, que certains praticiens aient une attitude trop complaisante en prescrivant à la demande.

« *Il ne s'agit pas, bien sûr, de jeter l'opprobre sur ces médicaments qui rendent bien des services dans leurs indications* », précise Jean Carpentier à propos des anxiolytiques et des somnifères, « *mais de prendre acte du fait qu'ils ne sont que des instruments et qu'ils ne sauraient, dans la plupart des cas, être considérés comme des solutions* » [31].

La polytoxicomanie alourdit la difficulté de prise en charge des patients toxicomanes par le soignant et le service médical de l'assurance maladie doit prendre en compte cette difficulté.

Nous pouvons ainsi situer le rôle du service médical de l'assurance maladie dans la prise en charge médicale des toxicomanes : le médecin-conseil peut connaître le parcours d'un patient et dispose de divers moyens, incitatifs ou normatifs, pour faire respecter un cadre de prescription. En partageant, dans un colloque singulier, les informations qu'il détient avec le médecin traitant, le médecin-conseil contribue ainsi à la mise en œuvre d'un projet de soin adapté au patient. En complément, différentes actions prévues par la réglementation peuvent être utiles pour normaliser une consommation médicamenteuse aberrante.

Cette démarche médicalisée de l'assurance maladie, adaptée à chaque cas particulier, a montré son efficacité puisque 82 sujets sur les 99 patients inclus dans l'échantillon ont réduit ou normalisé leur consommation de BHD après mise en œuvre d'interventions appropriées.

Ce travail a été conduit dans le cadre du programme de gestion du risque de l'Union régionale des caisses d'assurance maladie d'Alsace.

Remerciements

A M. Arnaud Souche, statisticien de la direction régionale du Service médical d'Alsace-Moselle pour sa contribution au traitement statistique des données de l'étude.

RÉFÉRENCES

1. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC et al. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med* 2000;343,18:1290-7.
2. Commission de la transparence. Avis de la commission préparatoire à l'arrêté du 30 janvier 1996 relatif à l'inscription du Subutex® sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. *Bull Officiel Ministère du Travail et des Affaires sociales* 1996;9bis:30-2.
3. 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.
4. Maestraci N. Une nouvelle approche des conduites addictives. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999;47:393-6.
5. Stambul B. La prescription de Subutex® : nouvelles opportunités, nouveaux risques. *L'Information psychiatrique* 1999;1:63-5.
6. Charpak Y, Favre I, Bloch J, Jauffret M, Maire A. Dépendance, cumul, abus et détournement de médicaments : connaissances et attitudes des médecins libéraux d'Ile-de-France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999;47:239-47.
7. Gagnet JM, Cholley D, Weill G. Un réseau de soins évalue les résultats d'un programme de substitution par buprénorphine haut dosage. *Rev Med Ass Maladie* 2000;1:15-20.
8. Seyer D, Dif D, Balthazard G, Sciortino V. Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage : les recommandations sont-elles suivies ? *Thérapie* 1998;53:349-54.
9. Charpak Y, Nory-Guillou F, Blin P, Monaque C. Suivi à 4 mois de 198 héroïnomanes par des médecins généralistes. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1997;45:13-22.
10. Billing F, Aballe X, Lévêque M. Résultats du suivi par les médecins généralistes de la population de patients toxicomanes substitués par la buprénorphine haut dosage. *THS La Revue des Addictions* 2001;3,10:587-92.
11. Duburcq A, Charpak Y, Blin P, Madec L. Suivi à 2 ans d'une cohorte de patients sous buprénorphine haut dosage. Résultats de l'étude SPESUB (suivi pharmaco-épidémiologique du Subutex® en médecine de ville). *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000;48:363-73.
12. De Ducla M, Gagnon A, Mucchielli A, Robinet S, Vellay A. Suivi de patients pharmacodépendants aux opiacés traités par buprénorphine haut dosage à partir de réseaux de soins. *Ann Med Interne* 2000;151, suppl A : 27-32.
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.
14. Cholley D, Weill G. Traitements de substitution par buprénorphine haut dosage. *Concours Med* 1999;121:1552-5.
15. Sperry A, Mezzarobba F, Pougnet B, Thielly P. Pharmacodépendances en Béarn-et-Soule : une expérience de suivi au long cours. *Rev Med Ass Maladie* 1998;4:64-71.
16. Fhima A, Henrion R, Lowenstein W, Charpak Y. Suivi à 2 ans d'une cohorte de patients dépendants aux opiacés par buprénorphine haut dosage (Subutex®). *Ann Med Interne* 2001;152, suppl 3; IS26-36.
17. Decocq G, Fremaux D, Smail A, Compagnon M, Andrejak M. Complications locales après injection intraveineuse de comprimés dissous de buprénorphine. *Presse Med* 1997;26,30:1433.

18. Thirion X, Barrau K, Micalef J, Haramburu F, Lowenstein W, San Marco JL. Traitements de substitution de la dépendance aux opiacés dans les centres de soins : le programme OPPIDUM des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance. *Ann Med Interne* 2000;151, suppl A:10-7.
19. Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vlahov D, Moatti JP. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction* 2001;96:267-72.
20. Wisniewski B, Perlemuter G, Buffet C. Hépatite aiguë liée à l'injection intraveineuse de buprenorphine chez une toxicomane substituée. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25(3):328-9.
21. Ling W, Charuvastra C, Collins JF et al. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence : a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction* 1998;93,4:475-86.
22. Petry NM, Bickel WK, Badger GJ. A comparison of four buprenorphine dosing regimens in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66,3:306-14.
23. Kuhlman JJ, Barry L, Johnson RE, Fudala PJ, Cone EJ. Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine. *Addiction* 1998;93,4:549-59.
24. Zanger P. Vivre avec les drogues. *THS La Revue des Addictions* 2000;2,7:438-40.
25. 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.
26. Jamouille M. « Être en roche », utilisation compulsive du flunitrazépam (Rohypnol®). Étude dans une population de toxicomanes consultant en médecine de famille. Rapport de recherche n° D/1995/7508/1, Collectif de Santé Gilly-Haies, asbl ; 1995.
27. Tracqui A, Kintz P, Ludes B. Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France: a report on twenty fatalities. *J Analyt Toxicol* 1998;22:430-4.
28. Fumeau B, Malinvaud F, Mattern B, Mausset J, Richaud M, Sevestre G. Subutex® : attention aux patients nomades et aux coprescriptions de benzodiazépines : deux mois d'observation à partir des données SIAN en 1998. *Rev Prat Med Gen* 2000;14,517:2133-7.
29. Linke JC, Mathieu D, Mathieu-Nolf M. Toxicomanies : nouveaux comportements, nouvelles substances. *Rev Prat Med Gen* 1999;480:1998-2002.
30. Parquet PJ. Le concept de pratiques addictives et les polyconsommations. *THS La Revue des Addictions* 2000;2,7:441-2.
31. Carpentier J. Accueillir et prendre soin d'un usager de drogues en médecine de ville. Paris : Ministère de l'Emploi et de la Solidarité ; 2000.