

Buprénorphine haut dosage : suivi de 285 patients pendant trois ans

High-dose buprenorphine: three-year follow-up of 285 patients

Dif C¹, Winter G²

Résumé

Objectifs : Analyser l'évolution des prescriptions de buprénorphine haut dosage (BHD) établies pour des patients affiliés à la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) de Nancy sur une durée de trois ans.

Méthode : Cette étude a reconstitué l'historique des patients ayant eu une prescription remboursée de BHD au cours des mois de septembre ou octobre, de 1998 à 2001.

Nous avons analysé le nombre de prescripteurs, de pharmacies, la dose quotidienne de BHD et les prescriptions associées de psychotropes.

Résultats : L'étude a concerné 285 patients ayant un âge moyen de 27,5 ans. Le sex ratio était de 3,5. En 2001, 11,7 % des patients ont consulté au moins trois prescripteurs et 12,3 % se sont adressés à au moins trois pharmacies. En 2001, la dose quotidienne moyenne s'élevait à 7,5 mg et 16 patients recevaient une dose supérieure à 16 mg. Entre 1998 et 2001, la dose quotidienne était stable pour 14,0 % des patients ; elle avait augmenté pour 45,6 % des patients et diminué pour 40,4 %. La dose était stable ou diminuée pour 63,3 % des patients qui avaient consulté moins de trois prescripteurs. Le nombre de patients ayant des prescriptions d'anxiolytiques et d'hypnotiques, notamment des benzodiazépines, était en augmentation. Ces patients avaient une dose quotidienne de BHD plus élevée.

Conclusion : Ce constat permet d'objectiver diverses tendances : une évolution des doses moyennes, soit à la hausse, soit à la baisse pour la majorité des patients, une augmentation du nombre de patients sous benzodiazépines.

Rev Med Ass Maladie 2005;36(2):143-151

Mots clés : buprénorphine haut-dosage, traitement de substitution, benzodiazépines.

Summary

Aims: To analyze the evolution in prescriptions for high-dose buprenorphine (BHD) in patients affiliated with the national health fund's local agency (CPAM) in Nancy over a three year period.

Method: This study retraced the histories of patients who were reimbursed for at least one prescription of BHD during the months of September and October from 1998 to 2001. We studied the number of prescribing physicians, the number of pharmacies delivering the drugs, the daily BHD dosage prescribed and prescriptions associating psychotropic drugs.

Results: We enrolled 285 patients with an average age of 27.5 years and a male/female sex ratio of 3.5. In 2001, 11.7 % of the patients consulted at least three different physicians and 12.3 % purchased their medications from at least three different chemists. In 2001, the average dose used was 7.5 mg; 16 patients received doses in excess of 16 mg. Between 1998 and 2001, the daily dose remained unchanged in 14.0 % of the patients; it increased in 45.6 % and decreased in 40.4 %. The dose remained stable or decreased in 63.3 % of the patients who consulted at least three different physicians. The number of patients who also received reimbursement for prescriptions of anxiolytic and hypnotic drugs, in particular benzodiazepines, was on the increase. These patients also received a higher daily dose of BHD.

Conclusion: These findings suggest a number of tendencies: an evolution in the average dose, either towards higher doses, or, in the majority of patients, toward lower doses and an increase in the number of patients also taking benzodiazepines.

Rev Med Ass Maladie 2005;36(2):143-151

Key words: high-dose buprenorphine, replacement therapy, benzodiazepines.

¹ Pharmacien-conseil, Echelon local du service médical de Nancy (CNAMTS)

² Médecin-conseil, chef de service, Echelon local du service médical de Nancy (CNAMTS)

Adresse pour correspondance : Dr Claudine Dif, Echelon local du service médical de Nancy (CNAMTS), 9 boulevard Joffre, BP 443, F-54001 Nancy cedex
e-mail : claudine.dif@elsm-nancy.cnamts.fr

INTRODUCTION

En France, la prise en charge des toxicomanes a connu plusieurs transformations dont la plus importante a été le développement des traitements de substitution par méthadone et buprénorphine haut dosage (BHD). En février 1996, la France a autorisé la prise en charge par l'Assurance maladie de la BHD dans l'indication : « *traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique* ». La dose maximale recommandée est de 16 mg par jour. La BHD est commercialisée sous le nom de Subutex® et se présente sous forme de comprimés sublinguaux. Sa prescription et sa délivrance sont soumises à la réglementation des stupéfiants¹. Sa prescription doit être réalisée sur une ordonnance sécurisée pour une durée inférieure ou égale à 28 jours. Sa délivrance doit être fractionnée par période de sept jours sauf exclusion par le prescripteur en portant sur l'ordonnance « *délivrance en une seule fois* »². Toutes ces mesures sont destinées à assurer une prise en charge adaptée aux patients et à limiter les détournements d'usage.

En 2001, on estimait à environ 74 300 le nombre de patients consommant de la BHD [1]. La même année, le montant remboursé pour la spécialité Subutex® s'élevait à 107 millions d'euros pour le seul régime général de l'Assurance maladie, soit un taux de croissance par rapport à l'année 2000 de 7,6 % [2].

Différentes études, réalisées dans des centres spécialisés [3], dans des réseaux [4], en médecine générale [5, 6], dans des maisons d'arrêt [7] ont décrit les patients, leur comportement médical, les doses consommées et les médicaments associés. L'Assurance maladie a réalisé, à partir du codage des médicaments (à chaque spécialité correspond un seul code), des études descriptives [8-12] ou longitudinales sur des patients ciblés sur leur consommation [13-15].

Dans le cadre de leur mission, les praticiens-conseils du Service médical de Nancy ont mis en œuvre différentes interventions dont l'objectif était de faire cesser les comportements de certains patients (nomadisme médical et obtention de quantité de BHD dépassant largement les doses thérapeutiques). Pour l'essentiel, ces actions ont consisté, après examen des patients par le médecin-conseil, à établir, avec le médecin traitant, un protocole thérapeutique comportant les soins nécessités par l'état du patient. Dans les cas où cette mesure était insuffisante, la suspension des prestations estimées non médicalement justifiées était notifiée par

la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM). Une information des prescripteurs concernés était réalisée par le médecin-conseil.

Un travail complémentaire concernant le suivi de patients, sur une longue période nous a semblé intéressant afin d'élargir notre connaissance du sujet, et ce indépendamment d'un critère quantitatif de consommation. A notre connaissance, ce type d'étude n'a pas encore été réalisé. Si des études concernent les facteurs prédictifs de réponse au traitement [16, 17], nous ne disposons pas d'indication claire sur la durée du traitement, sachant que la BHD entraîne une dépendance et qu'à terme, le sevrage est l'issue thérapeutique optimale [3].

L'objectif de cette étude était d'analyser, sur une durée de trois ans, et par comparaison de quatre périodes successives, l'évolution des prescriptions de BHD et des prescriptions associées de psychotropes chez des patients traités par BHD.

MÉTHODES

1. Schéma d'étude et population étudiée

Il s'agissait d'une étude descriptive longitudinale, basée sur les données du régime général de l'Assurance maladie à l'exclusion des sections mutualistes. La population source était représentée par les patients ayant eu des prescriptions de BHD en septembre ou octobre 2000 et 2001, remboursées par la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) de Nancy. Les patients sélectionnés étaient inclus dans l'échantillon s'ils avaient eu également des prescriptions de BHD en septembre ou octobre 1998 et 1999, remboursées pendant la même période. L'individu statistique était le patient.

Par hypothèse, nous avons considéré que le traitement était continu si le patient avait eu des prescriptions pendant ces quatre périodes. La période de deux mois a été retenue pour limiter le volume des données et en faciliter le traitement. Les mois de septembre et octobre ont été choisis en raison de la faible probabilité de congé des prescripteurs et de changement transitoire de résidence des patients, pouvant faire évoquer à tort un nomadisme.

2. Sélection des patients

La sélection des patients de l'échantillon s'est effectuée en deux étapes. Une requête informatique sur la base de données de l'Assurance maladie a recensé les patients ayant eu des remboursements de BHD prescrite en septembre ou en octobre 2000 et 2001. Pour les patients préalablement sélection-

¹ Décret 99-249 du 31 mars 1999, JO du 1^{er} avril 1999. Arrêté du 20 septembre 1999, JO du 24 septembre 1999.

² Article R. 5132-30 du code de la santé publique (anciennement R. 5213).

nés, une recherche manuelle sur microfiches des remboursements de pharmacie a été réalisée, durant les périodes de septembre et octobre 1998 et 1999, en raison de l'historique de la base de données de l'Assurance maladie limité à 24 mois. Toutes les factures de médicaments des années 1998 et 1999 ont été demandées aux services administratifs de la CPAM. L'examen de la prescription médicale était le seul moyen de retrouver les prescriptions de BHD. L'absence de prescription de BHD pendant au moins une des quatre périodes était un critère d'exclusion.

3. Variables recueillies

Les variables recueillies étaient l'âge en 1998 et le sexe des patients, le nombre de prescripteurs de BHD et le nombre de pharmacies en assurant la dispensation, la dose quotidienne de BHD, les prescriptions associées de médicaments psychotropes, quel qu'en soit le prescripteur : anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs et neuroleptiques. Nous avons distingué les prescriptions de benzodiazépines, de flunitrazépam (Rohypnol®) et de clorzépatate dipotassique à la dose de 50 mg (Tranxène® 50).

La dose quotidienne moyenne a été calculée en divisant la dose totale délivrée par la durée totale du traitement. L'évolution des doses délivrées par patient entre 1998 et 2001 a permis de classer les patients selon trois classes : diminution de dose, dose stable, augmentation de dose.

4. Méthodes de recueil et de saisie des données

Un tableau respectant l'anonymat des prescripteurs, des dispensateurs et des patients a été créé à partir des données provenant des résultats des requêtes informatiques et des données recueillies manuellement. Ces données ont été saisies avec le logiciel Excel™.

5. Traitement des données et analyse statistique

Les données ont été traitées avec le logiciel SPSS™. Les intervalles de confiance (IC) des moyennes, des pourcentages et des odds ratio (OR) ont été calculés avec un risque α fixé à 5 %. Les tests statistiques suivants ont été utilisés :

- test du χ^2 de comparaison de pourcentages,
- test de McNemar de comparaison de pourcentages pour séries appariées,
- test t de comparaison de moyennes pour séries appariées,
- test non paramétrique U de Mann et Whitney de comparaison de moyennes.

Le degré de significativité était fixé au seuil de 5 %.

RÉSULTATS

1. Description de la population étudiée

Notre échantillon comportait 285 patients, avec un sex ratio de 3,5. L'âge moyen était de 27,5 ans [IC : 26,9 - 28,1]. L'âge minimum était de 18 ans pour les deux sexes. L'âge maximum était de 41 ans pour les hommes et 44 ans pour les femmes. La classe d'âge 25 à 29 ans était la plus représentée (figure 1). Cet échantillon représenterait 46,8 % des patients sous BHD en 1998 selon une étude non publiée réalisée par l'échelon local du service médical de Nancy.

2. Comportement médical et pharmaceutique des patients

La proportion de patients ayant consulté au moins trois prescripteurs différents a constamment augmenté (figure 2). Elle était de 3,5 % (n = 10) en

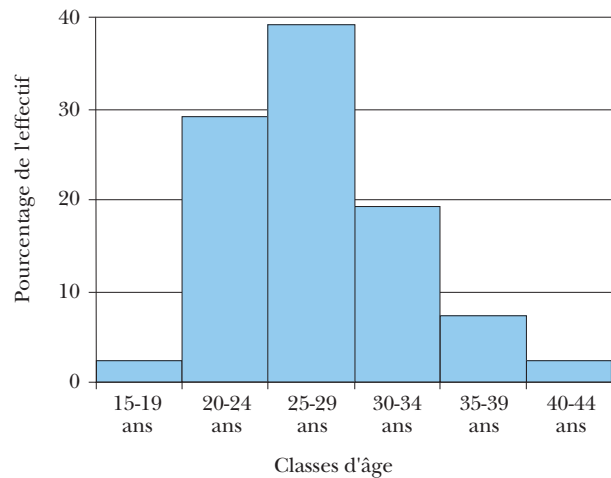


Figure 1. Répartition par classe d'âge des patients sous buprénorphine haut dosage (n = 285) (Nancy - 1998).

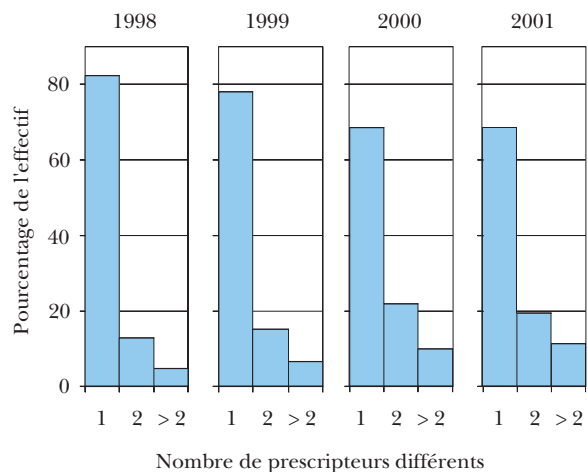


Figure 2. Répartition des patients selon leur nombre de prescripteurs de buprénorphine haut dosage (n = 285) (Nancy - 1998-2001).

1998 et 11,7 % (n = 33) en 2001 ($p < 10^{-3}$). Sur les quatre périodes confondues, 36,5 % des patients (n = 104) ont eu le même prescripteur de BHD.

Les patients ayant consulté exclusivement un médecin généraliste libéral représentaient 96,8 % de l'échantillon. Les autres patients ont consulté un médecin hospitalier (spécialité inconnue) au moins une fois au cours des quatre périodes. La proportion de patients ayant eu recours à au moins trois pharmacies différentes a constamment augmenté. Elle représentait 4,9 % (n = 14) en 1998 et 12,3 % (n = 35) en 2001 ($p = 10^{-3}$) (figure 3). Parmi les 104 patients suivis par le même prescripteur sur les quatre périodes, 33,6 % (n = 35) se sont adressés à deux pharmacies ou plus.

3. Dose quotidienne de BHD par patient

Entre 1998 et 2001, aucune différence significative n'a été observée dans l'évolution des doses moyennes quotidiennes ($7,0 \pm 0,7$ mg *versus* $7,5 \pm 0,6$ mg). La dose médiane était de 6,0 mg pour chaque période. La dose quotidienne était corrélée positivement avec le nombre de prescripteurs (r = 0,33 en 1998, 0,57 en 1999, 0,49 en 2000, 0,52 en 2001) et avec le nombre de pharmacies (r = 0,26 en 1998, 0,58 en 1999, 0,60 en 2000, 0,52 en 2001).

La majorité des patients recevait une dose quotidienne comprise entre 4 et 16 mg ($73,6 \% \pm 5,1$ en 1998, $72,2 \% \pm 5,2$ en 2001). La dose quotidienne dépassait 16 mg pour 10 patients en 1998 et pour 16 patients en 2001. La dose quotidienne par patient était restée strictement identique dans $14,0 \% \pm 4,0$ des cas. Elle avait augmenté pour $45,6 \% \pm 5,8$ des patients et diminué pour $40,4 \% \pm 5,7$ des patients. L'évolution de la dose entre 1998 et 2001 (stabilité, diminution, augmentation) variait suivant le nombre de prescripteurs de BHD au cours des quatre périodes (« moins de trois prescripteurs » ou « au

moins trois prescripteurs pendant au moins une période ») ($p < 10^{-6}$). La dose était stable ou avait diminué pour $63,3 \% \pm 6,3$ des patients du groupe « moins de trois prescripteurs » et pour $25,4 \% \pm 11,1$ des patients de l'autre groupe. En d'autres termes, les patients ayant toujours consulté moins de trois prescripteurs avaient plus de chance d'avoir en 2001 une dose stable ou diminuée par rapport à 1998 (OR = 5,05 – IC = 2,65-9,64). La différence entre la dose quotidienne 2001 et la dose quotidienne 1998 variait entre – 36 mg et 26 mg (figure 4). La dose quotidienne était restée identique sur les quatre périodes pour 6,3 % des patients avec une dose minimale de 2 mg et une dose maximale de 16 mg. Les patients ne recevant pas de psychotropes avaient des doses quotidiennes moyennes de BHD plus faibles ($p = 0,006$ en 1998, $p < 10^{-3}$ en 1999, $p < 10^{-3}$ en 2000, $p = 0,032$ en 2001) (tableau I).

4. Consommation concomitante de psychotropes

Sur les quatre périodes, $57,2 \% \pm 5,7$ des patients (n = 163) ont eu au moins un psychotrope remboursé pendant leur traitement par BHD. La proportion de patients ayant eu des psychotropes associés à la BHD a augmenté entre 1998 et 2001. Cette augmentation était due à la seule évolution entre 1999 et 2000 (tableau II).

En 2001, 20 patients recevaient pour la première fois au moins un anxiolytique, 17 un antidépresseur et 17 une benzodiazépine.

Aucun patient n'avait du flunitrazépam en 1998, sept patients en avaient en 2001. Trois patients recevaient du clorazépate dipotassique en 1998, 15 en 2001. En 1998, un patient avait du flunitrazépam associé au clorazépate, aucun en 2001.

DISCUSSION

1. Limites de l'étude

L'étude n'a retenu que les patients affiliés au régime général de l'Assurance maladie dans la circonscription de la CPAM de Nancy durant les quatre périodes d'étude, à l'exclusion des sections mutualistes. Les assurés qui ont quitté la circonscription ou qui ont changé d'organisme au cours de la période d'étude ont été exclus. Les ayants droit, devenus assurés eux-mêmes en cours d'étude ont été exclus de ce fait.

La réduction des périodes de sélection à seulement deux mois chaque année a pu influencer nos résultats. En dehors de ces deux mois, il est possible que certains patients aient interrompu leur traitement. La limitation à deux mois sous-estime le nombre de médecins et de pharmacies par patient. Mais l'objectif de cette étude était de comparer des périodes

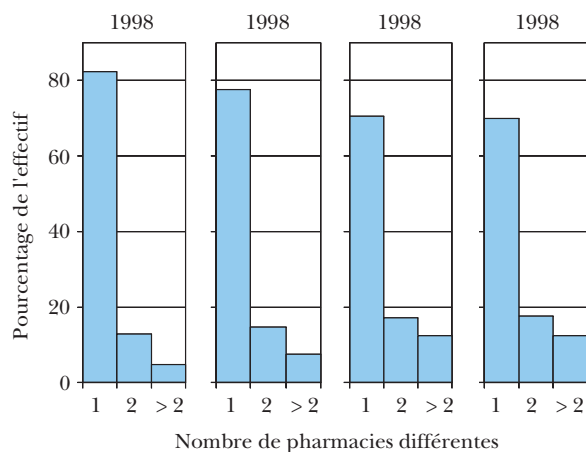


Figure 3. Répartition des patients selon le nombre de pharmacies délivrant la buprénorphine haut dosage (n = 285) (Nancy - 1998-2001).

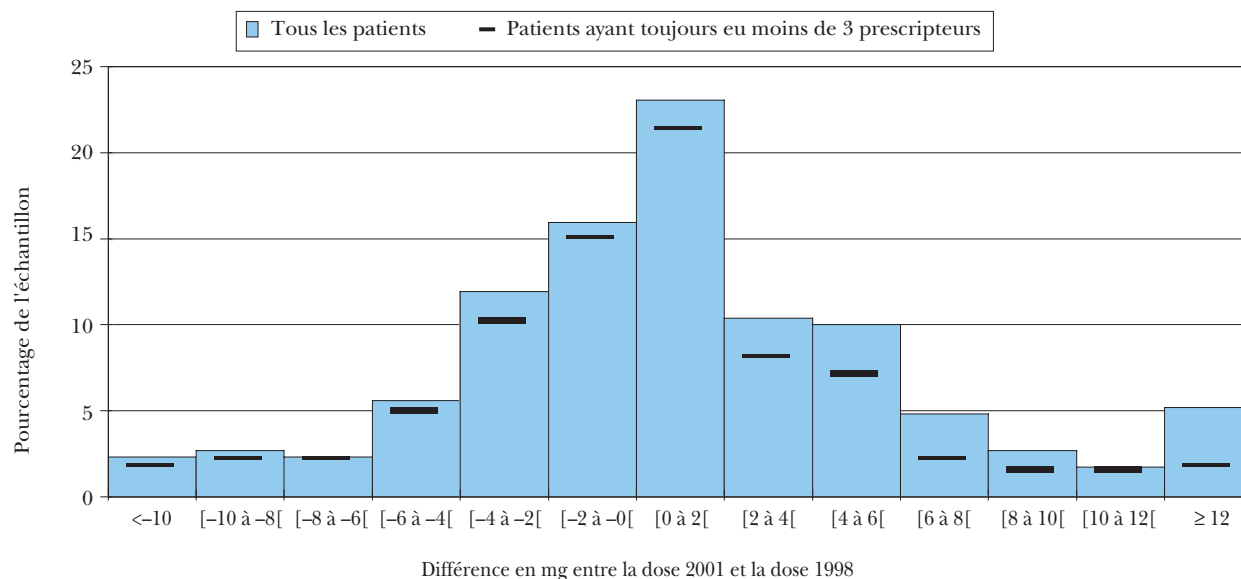


Figure 4. Répartition des patients en fonction de la différence, en mg, entre la dose 2001 et la dose 1998 de buprénorphine haut dosage (n = 285). (Nancy – 1998-2001).

Tableau I
Evolution des doses quotidiennes moyennes de buprénorphine haut dosage (Nancy – 1998-2001).

Patients	1998			1999			2000			2001		
	n	dose (mg)	IC95*	n	dose (mg)	IC95*	n	dose (mg)	IC95*	n	dose (mg)	IC95*
Ensemble des patients	285	7,0	0,7	285	7,3	0,7	285	7,3	0,7	285	7,5	0,6
Patients sans psychotropes	217	6,4	0,6	220	6,5	0,6	189	6,6	0,8	179	7,0	0,7
Patients avec psychotropes	68	8,9	1,0	65	9,9	2,3	96	8,8	1,2	106	8,3	1,1

IC95* : intervalle de confiance à 95 %.

Tableau II
Répartition des patients selon les prescriptions de psychotropes associés à la buprénorphine haut dosage (n = 285) (Nancy – 1998-2001).

Psychotropes associés	1998		1999		2000		2001	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Anxiolytiques								
Un anxiolytique	31	10,9	28	9,8	50	17,5	55	19,3
Au moins deux anxiolytiques	2	0,7	3	1,0	8	2,8	9	3,2
Hypnotiques	29	10,2	30	10,5	47	16,5	47	16,5
Antidépresseurs	23	8,1	18	6,3	30	10,5	31	10,9
Neuroleptiques	9	3,2	9	3,2	17	6,0	9	3,2
Associations								
Anxiolytique + hypnotique	3	1,0	4	1,4	9	3,2	13	4,6
Anxiolytique + anti-dépresseur	4	1,4	4	1,4	5	1,8	6	2,1
Autres associations	12	4,2	9	3,2	23	8,1	17	6,0
Benzodiazépines (BZD)								
Au moins une BZD anxiolytique	21	7,4	20	7,0	31	10,9	45	15,8
Au moins une BZD hypnotique	2	0,7	6	2,1	10	3,5	6	2,1
Association BZD anxiolytique-BZD hypnotique	3	1,0	4	1,4	6	2,1	6	2,1

successives et non de réaliser un suivi longitudinal exhaustif. L'originalité de cette étude rend les résultats obtenus difficilement comparables en raison du mode de sélection de l'échantillon.

2. Patients

Le sex ratio diffère peu des autres études réalisées par l'Assurance maladie : 2,9 [9] et 2,6 [10]. La moyenne d'âge de notre échantillon est moins élevée que celle retrouvée dans d'autres études : 30 ans [16], 32 ans [9, 10], 33,9 ans [11], 35,4 ans [12].

La proportion de patients ayant consulté un seul prescripteur a diminué tout en restant supérieure à celle des études de Ronflé (66,4 %) [5] et Mancini (61,0 %) [12], mais est inférieure à celle de Cholley (75,9 %) [15]. La proportion de patients ayant consulté au moins trois prescripteurs est comparable à celle de Ronflé (11,8 %) [5], mais inférieure à celle de Damon (14,5 %) [10]. Les périodes d'analyse sont toutefois différentes pour chacune de ces études, ce qui peut partiellement expliquer les variations observées. Notre échantillonage, ciblé sur une population sous traitement pendant au moins trois ans, permettait d'espérer une diminution de ce pourcentage au lieu de l'augmentation constatée. Le pourcentage de patients ayant toujours consulté le même prescripteur est difficilement comparable aux résultats de l'étude SPESUB de Duburcq (55 %) réalisée sur deux ans et basée sur la déclaration du patient [6]. Ce pourcentage n'est pas plus comparable aux données des études de suivi ciblées sur des patients dits souvent « nomades » ou utilisant des posologies très élevées [13-15].

L'évolution du nombre de pharmacies suit celle du nombre de prescripteurs. La proportion de patients s'adressant à une seule pharmacie reste supérieure à celle de Ronflé (66,8 %) [5]. Pourtant, nous avons constaté qu'une partie des patients qui consultait toujours le même médecin s'adressait à différentes pharmacies pour la délivrance. Lors de la mise sur le marché de cette molécule, les recommandations de la direction générale de la santé [18] préconisaient un tandem médecin-pharmacien pour un meilleur suivi du patient. Ce tandem est rarement réalisé sur le terrain.

3. Doses quotidiennes

L'analyse des doses quotidiennes sur les quatre périodes montre une augmentation du nombre de patients utilisant une dose supérieure à 16 mg, dose maximale prévue par l'avis de la commission de la transparence du 7 novembre 2001. La dose moyenne calculée dans notre étude ($7,5 \pm 0,6$ mg par jour en 2001) est plus élevée qu'au centre médical Marmotan (5,75 mg) [3], mais est nette-

ment inférieure à celle de l'étude de Mancini (13,4 mg) [12]. Elle correspond à celle utilisée dans certains réseaux de médecine de ville : 7,6 mg à deux ans pour l'étude SPESUB [6]. De même, la proportion de patients ayant une dose comprise entre 4 et 16 mg (dose conforme aux recommandations) est comparable.

Comme dans l'étude de Damon [10], un lien existe entre la dose quotidienne et le nombre de médecins et de pharmaciens. On peut penser qu'une partie des patients ayant une dose stable ou diminuée est en évolution favorable, d'autant plus que la majorité de ces patients consulte un seul prescripteur. La dose quotidienne reste pour des patients supérieure à 16 mg ce qui, malgré des variations interindividuelles de la biodisponibilité de la voie sublinguale [5], n'exclut pas une revente ou une prise en charge incomplète du problème de fond. Une étude multicentrique n'a pas montré de différence significative entre les bénéfiques comparés d'une dose de 16 mg et d'une dose de 8 mg [3]. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement n'ont d'ailleurs pas retenu la dose comme variable déterminante [16,17]. Il semble donc inutile d'augmenter les doses au-delà de celles préconisées par l'AMM. La conférence de consensus de juin 2004 confirme cette donnée en précisant que la dose d'entretien se situe entre 8 et 16 mg et qu'un « équilibre non satisfaisant avec 16 mg par jour reflète souvent une mauvaise utilisation ou une comorbidité psychiatrique... » [19]. Certains patients ayant augmenté leur dose quotidienne étaient peut-être en 1998 à la période d'initialisation du traitement. Ces augmentations peuvent aussi être liées à des périodes critiques : moment de déprime, de mal-être (réapparition de besoin et/ou d'envie) [20, 21]. Toutefois, on ne peut exclure un mésusage : injection, prises fractionnées, revente puisque l'augmentation de la dose au cours du suivi est un des signes d'une mauvaise utilisation [19]. Le pourcentage de patients qui utilisent la BHD en injection est estimé de 20 à 46 % [19, 22, 23]. Cette pratique persiste car l'habitude est difficile à rompre [20, 24]. Les risques inhérents à l'injection du produit sont importants et source de complications sévères selon le rapport du Sénat [25]. Les études De Ducla et Seyer font état de prises fractionnées dans la journée [4, 9] et celles-ci peuvent conduire à un sous-dosage relatif [20]. Ce fractionnement est d'autant plus facile lorsque plusieurs comprimés sont nécessaires pour obtenir la dose journalière.

4. Co-prescriptions de psychotropes

La proportion de patients ayant des prescriptions de psychotropes augmente au cours des années et, pour plusieurs patients, cette prescription est initiée en 2001. Comparativement à l'étude Cholley

[15], le pourcentage de patients en 2001 sous anxiolytiques est supérieur (22,5 % contre 16,0 %) mais est inférieur pour les hypnotiques (16,5 % contre 22,2 %).

Parmi les anxiolytiques et hypnotiques, nous nous sommes intéressés aux benzodiazépines, classe pharmacologique induisant une pharmacodépendance. L'association avec la BHD est susceptible, dans certaines circonstances, d'entraîner le décès des patients. Ce constat publié dès 1997 est malheureusement toujours d'actualité [26-30]. En 2001, le pourcentage d'association de BHD à une benzodiazépine reste inférieur à celui d'autres études publiées, allant jusqu'à 56,0 % des patients consommateurs de BHD [5, 11, 12, 22].

Le flunitrazépam et le clorazépate dipotassique sont deux produits très recherchés par les toxicomanes [31]. Le flunitrazépam a été classé comme stupéfiant par l'arrêté du 1^{er} février 2001 (*Journal officiel* du sept février 2001). Sa durée de prescription maximale est de 14 jours avec une délivrance par fraction de sept jours. Cette modification de réglementation a-t-elle eu une influence sur le nombre de patients traités par BHD et flunitrazépam ? La réponse semble négative puisque le nombre de patients de 2001 est identique à celui de 2000. Pour la spécialité Tranxène® 50, le nombre de patients est en augmentation et souvent, cette prescription est présente sur plusieurs périodes. Cette augmentation est aussi présente dans l'étude de Mancini [12]. La conférence de consensus de juin 2004 précise que la coprescription de ces deux molécules est à proscrire car elles sont souvent utilisées comme produits de « défonce » [19].

La fréquence des associations de psychotropes, anxiolytiques et hypnotiques, reste nettement inférieure à celle de l'étude d'Alsace (4,6 % *versus* 12,1 %) [15].

Actuellement, des études rapportent que plus de la moitié des patients dépendants aux opiacés sont des polytoxicomanes et utilisent d'autres produits comme les benzodiazépines. Celles-ci sont utilisées pour les mêmes indications que celles des personnes non dépendantes : anxiété, angoisse, insomnie mais le plus souvent, à des doses plus élevées. Ces troubles persistent même avec un traitement de substitution bien équilibré et la difficulté réside donc dans leur prise en charge. Gothuey recommande d'éviter d'initier un traitement par de telles substances et de privilégier d'autres thérapeutiques [32].

Cette étude montre la difficulté de la prise en charge au long cours des patients toxicomanes. Comme le précisent les recommandations professionnelles de juin 2004, leur suivi nécessite une réévaluation clinique et thérapeutique régulière [22]. Le succès du traitement est lié à la relation de

confiance qui s'établit entre le patient et le médecin mais aussi le pharmacien, acteur trop souvent oublié qui peut apporter son aide au suivi en signalant au prescripteur de BHD les éventuelles prescriptions associées. Si la loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie s'applique à la BHD, le médecin sera obligé de mentionner le nom du pharmacien sur la prescription. Pour être prise en charge, elle devra être exécutée par le pharmacien concerné (article L. 162-4-2 du Code de la sécurité sociale). Lorsque le patient consulte plusieurs prescripteurs, cette relation ne peut pas s'établir. Aussi pour améliorer la prise en charge des patients, le Service médical de l'Assurance maladie intervient en identifiant les mauvaises utilisations de BHD (nomadisme médical – prescriptions de benzodiazépines) et en établissant un contrat de soins entre le patient et le médecin traitant. Parallèlement, le Service médical sensibilise les médecins et les pharmaciens qui ont participé aux soins du patient. Ce type de suivi favorise une meilleure observance du traitement et une amélioration de l'état du patient [13]. Malheureusement, un tiers seulement des patients concernés respecte le contrat au niveau de la circonscription de Nancy. Pour les autres, une limitation des remboursements est effectuée. La loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie prévoit, pour les traitements susceptibles de faire l'objet d'un usage détourné, l'établissement d'un protocole entre le médecin traitant et le médecin-conseil, selon les modalités prévues par l'article L. 324-1 du Code de la sécurité sociale. Le comité départemental de suivi de la substitution de Lyon a mis en place des procédures de suivi et de concertation avec les médecins et les pharmaciens pour des patients ayant des doses élevées. De bons résultats ont été obtenus [14].

Les recommandations de la Direction générale de la santé [18] prévoyaient que le médecin, lors d'un suivi au long cours, s'entoure de l'avis de confrères exerçant en centre spécialisé de soins aux toxicomanes, que le suivi médical du patient s'articule si nécessaire avec un suivi psychosocial et qu'une collaboration au sein de réseaux soit mise en œuvre afin de réaliser des relais de prise en charge. Ces recommandations ont été reprises par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dans son communiqué du 22 juillet 2003 « Informations sur le bon usage du Subutex® » et par les recommandations professionnelles édictées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) en juin 2004 [22]. Cette démarche paraît d'autant plus importante que la durée prévisible de traitement est de plusieurs années [33]. L'étude Seyer avait montré que 70 % des patients ne bénéficiaient pas de suivi psychosocial [9]. Ce constat est également fait par les méde-

cins-conseils du Service médical de Nancy dans le cadre de leur mission. Cet accompagnement est, pour certains patients, une des conditions du succès du traitement de substitution [21]. La conférence de consensus de juin 2004 précise : « *le travail en équipe ou en réseau est primordial* ».

Les meilleurs résultats sont, en règle générale, obtenus avec des patients motivés, insérés professionnellement et socialement, ayant établi une relation de confiance avec le prescripteur. Cette relation est difficile à établir lorsque le médecin reçoit des patients pour un suivi occasionnel [12]. Les recommandations pour la pratique clinique insistent sur l'instauration d'une relation thérapeutique entre le patient et le médecin, relation qui permet d'accompagner le patient dans ses démarches et soins ; il est aussi recommandé de faire appel à un autre intervenant si nécessaire [22].

Les traitements de substitution ont démontré leurs résultats tant sur l'amélioration du statut social des usagers de drogues que sur la réduction de la mortalité par overdose [23] et de la morbidité des personnes traitées, notamment en matière de prévention et de traitement des comorbidités infectieuses (hépatites, infections par le VIH, tuberculose) [19, 24].

Le mauvais usage des traitements de substitution concerne une minorité de personnes [34, 35]. Aussi, il est nécessaire que les professionnels de santé ayant en charge des patients sous traitement de substitution soient conscients des enjeux de cette thérapeutique [36], disposent de recommandations, de formations adaptées [37] et qu'un cadre de prescription soit défini ainsi que le préconise la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie par l'article L.162-4-2 du Code de la sécurité sociale.

Remerciements

Nous remercions les Docteurs Renaud Parjoie et Pascale Jeunehomme, médecins-conseils à l'Echelon local du service médical de la Marne, pour leur aide précieuse dans la rédaction de cet article.

RÉFÉRENCES

1. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. *Drogues et dépendances, indicateurs et tendances*. Paris : OFDT; 2002.
2. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. *Médecam. Les médicaments remboursés par le régime général de l'assurance maladie au cours des années 2000 et 2001*. Paris : CNAMTS; 2002.
3. Blaise M, Hautefeuille M, Valleu M. *Buprénorphine haut dosage. Alcoologie et addictologie* 2002;24:243-52.
4. 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):A 27-32.
5. Ronflé E, Thirion X, Lapierre V et al. *Substitution par le Subutex® : les 2/3 des patients sont observants*. *Rev Prat Med Gen* 2001;15:23-8.
6. Duburcq A, Charpak Y, Blin P, Madec L. *Suivi à deux ans d'une cohorte de patients sous buprénorphine haut dosage. Résultats de l'étude SPESUB*. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000;48:363-73.
7. Deveaux M, Vignau J. *Prescription et dispensation de la buprénorphine haut dosage : bilan régional en médecine de ville et à la maison d'arrêt de Loos-lez-Lille*. *Lett Pharmacol* 2001;15:65-9.
8. Cholley D, Weill G. *Traitement de substitution par buprénorphine*. *Concours Med* 1999;121:1552-5.
9. Seyer D, Dif C, Balthazard G, Sciortino V. *Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage : les recommandations sont-elles suivies ?* *Thérapie* 1998;53:349-54.
10. Damon MN, Claroux-Bellocq D, Degré A. *Traitement de substitution par la buprénorphine haut dosage en médecine de ville en Aquitaine*. *Rev Med Ass Maladie* 2001;32:311-8.
11. Thirion X, Lapierre V, Micallef J et al. *Buprénorphine prescription by général practitioners in a french région*. *Drug and Alcohol Dependence* 2002;65:197-204.
12. Mancini J, Thirion X, Masut A et al. *Prescriptions de buprénorphine haut dosage dans les Bouches-du-Rhône : évolution entre 1999 et 2001*. *Ann Med Interne* 2003;154(spec N°1):7-14.
13. 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;3:21-7.
14. Excler-Cavaillher G, Liabeuf G, Noiry V, Fasquel D. *Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage : une expérience de suivi*. *Rev Med Ass Maladie* 2001;32:305-10.
15. Cholley D, Gachot P, Gagnet J-M et al. *Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage : quel rôle pour l'assurance maladie ?* *Rev Med Ass Maladie* 2001;32:295-303.
16. Laquille X, Poirier MF, Jalfre V, Bourdel MC, Willard D, Olié JP. *Facteurs prédictifs de la réponse à la buprénorphine en traitement substitutif des héroïnomanes*. *Presse Med* 2001;30:1581-5.
17. Gasquet I, Lançon C, Parquet P. *Facteurs prédictifs de réponse au traitement substitutif par buprénorphine haut dosage*. *L'encéphale* 1999; 25:645-51.
18. 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*.
19. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé – Fédération française d'addictologie. *Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Conférence de consensus des 23 et 24 juin 2004*. Lyon, Ecole normale supérieure. (www.anaes.fr).
20. Courty P. *Buprénorphine haut dosage et pratiques d'injection : à propos d'une enquête auprès de 303 personnes*. *Ann Med Interne* 2003; 154(spec N°1):35-45.
21. Auriacombe M, Fatseas M, Franques-Reneric P, Daulouède JP, Tignol J. *Thérapeutiques de substitution dans les addictions*. *Rev prat* 2003;53:1327-34.
22. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. *Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés. Recommandations pour la pratique clinique, juin 2004*. (www.anaes.fr).
23. Auriacombe M, Fatseas M, Dubernet J, Daulouède JP, Tignol J. *French field experience with buprenorphine*. *Am J Addict* 2004;13 (suppl1):17-28.
24. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. *Substitution aux opiacés. Focus Consommations et conséquences*. Paris : OFDT; 2003.
25. Olin N, Plasait B. *Drogue : l'autre cancer. Rapport d'information n° 321 (2002-2003) commission d'enquête*. Paris : Sénat; 2003:313-5.

26. Tracqui A, Petit G, Potard D, Levy F, Kintz P, Ludes B. Intoxications mortelles par buprénorphine (Subutex®) et benzodiazépines : 4 cas. *J Med Leg Dr Medical* 1997;40:213-23.
27. 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.
28. Clément R, Fix-Durand MH, Rodat O. Subutex®-benzodiazépines : attention danger mortel. *Concours Med* 1999;121:915-7.
29. Gaulier JM, Marquet P, Lacassie E, Dupuy JL, Lachatre G. Fatal intoxication following self-administration of a massive dose of buprénorphine. *J Forensic Sci* 2000;45:226-8.
30. Kintz P. Buprénorphine haut dosage (HD) et psychotrope(s) : une association parfois mortelle. *Lett pharmacol* 2001;15:62-5.
31. Salvaggio J, Jacob C, Schmitt C et al. Consommation abusive de flunitrazépam par les toxicomanes aux opiacés. *Ann Med Interne* 2000;151(suppl A):6-9.
32. Gothuey I. Polytoxicomanie : quelle place pour les traitements de substitution ? *Rev Med Suisse Romande* 2001;121:871-4.
33. Vignau J, Boissonnas A, Tignol J, Millot Y, Mucchielli A. Observatoire national des traitements visant à l'abstinence d'agonistes opiacés chez les patients dépendants (OTAD). Résultats à douze mois. *Ann Med Interne (Paris)* 2003;154(spec N° 2):23-32.
34. Claroux-Bellocq D, Baillencourt S, Saint-Jean F et al. Les traitements de substitution aux opiacés en France métropolitaine en 2000 : les données du régime général de l'Assurance maladie. *Rev Med Ass Maladie* 2003;34:93-102.
35. Pradel V, Thirion X, Ronfle E, Masut A, Micallef J, Begaud B. Assessment of doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in a French region: development of a new method for prescription database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13:473-81.
36. Auriacombe M, Franques P, Mangon E, Daulouède JP, Tignol J. Buprénorphine haut dosage (HD) chez les héroïnomanes : drogue ou traitement ? *Lett Pharmacol* 2001;15:43-5.
37. Feroni I, Peretti-Watel P, Masut A, Coudert C, Paraponaris A, Obadia Y. French general practitioners' prescribing high-dosage buprenorphine maintenance treatment: Is the existing training (good) enough? *Addict Behav* 2005;30:187-91.

