



ENQUÊTE

ENQUÊTE SUBSTIT-93 - « PRESCRIPTION DE TRAITEMENT DE SUBSTITUTION OPIACÉE EN SEINE-SAINT-DENIS » - JANVIER 1999

Frédéric SORGE¹, Dr Pierre GOISSET¹, France LERT²

Depuis 1993 la politique française de prise en charge des toxicomanes s'est convertie à la stratégie de réduction des risques, qui avait démontré son efficacité dans les pays européens voisins (1). Une des mesures essentielles de cette stratégie, après l'amélioration de l'accès aux seringues, a été la mise à disposition des médecins de médicaments destinés à la substitution opiacée, à partir de 1995 par l'extension de l'accès à la méthadone et surtout en 1996 par la mise sur le marché (AMM) de la buprénorphine haut dosage (Subutex®). Leur prescription s'est ensuite considérablement développée. La méthadone est un agoniste morphinique qui induit modérément les effets euphoriques de l'héroïne sans générer ses effets dysphoriques et hallucinatoires. La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique qui ne produit pas d'euphorie, supprime les signes de sevrage de l'héroïne et rend insensible à ses effets en cas d'utilisation concomitante. Actuellement la situation française se caractérise par un large accès à la buprénorphine prescrite par des médecins généralistes à environ 80 mille personnes (Siamois : Système d'information sur l'accessibilité du matériel officinal d'injection et de substitution) (2) et une diffusion plus restreinte de la méthadone à environ 8 mille patients. La prescription initiale de méthadone est réservée aux Centres de Soins Spécialisés pour Toxicomanes (CSST). Les médecins généralistes peuvent prendre le relais de la prescription de méthadone lorsque les patients sont stabilisés sur le plan psychologique, toxicologique et social. Aucun enregistrement n'ayant été mis en place pour ces traitements, les modalités de prescription de méthadone et de buprénorphine par les médecins généralistes et les praticiens exerçant en CSST ne sont pas documentées (3). Substit-93 est une enquête transversale durant un mois, réalisée à l'initiative du Comité Départemental de Suivi des Traitements de Substitution de Seine-Saint-Denis (population : 1,381 million habitants). Les principaux objectifs de cette étude étaient de connaître le nombre et le profil des prescripteurs, de caractériser leurs patients toxicomanes, et de comparer les modalités de prescription des deux médicaments de substitution entre les différents cadres de prescription, en centre spécialisé ou par un médecin généraliste.

MÉTHODE

Une enquête descriptive a été réalisée par questionnaire postal adressé à l'ensemble des médecins de Seine-Saint-Denis, détenteur d'un carnet à souche, nécessaire jusqu'en septembre 1999, à la prescription de stupéfiants (N = 701). Un questionnaire était relatif au prescripteur et un autre questionnaire relevait des informations pour chaque patient qui recevait une prescription de médicament de substitution opiacée en janvier 1999. Chaque médecin était enquêteur de ses patients avec leur accord. Le numéro d'identification de chaque patient était composé des initiales des nom et prénom et de la date de naissance pour permettre le repérage et l'exclusion des doublons (patients inclus plus d'une fois). L'avis favorable de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés a été obtenu. L'information recueillie pour chaque patient portait sur leurs caractéristiques socio-démographiques,

leur statut sérologique VIH, VHC, VHB, la vaccination VHB, l'histoire de la toxicomanie et des traitements de substitution, la posologie du traitement actuel et la coprescription de psychotrope(s). La durée maximale de prescription autorisée pour la buprénorphine était de 28 jours et de 7 jours pour la méthadone au moment de l'étude. Ce qui permet de penser que sur une période d'un mois tous les patients traités régulièrement sont passés chez leur médecin ou au CSST au moins une fois. Une relance écrite des médecins non-répondants a été faite en février 99. Ils n'ont pas été interrogés de façon aléatoire pour connaître les raisons de leur non participation à l'étude. Quelques uns ont spontanément invoqué les arguments discutés précédemment (3). L'analyse statistique descriptive des données a été réalisée sur EPI-INFO (version 6.04), utilisant la médiane, la moyenne et l'écart-type (σ). Le test du χ^2 a été utilisé pour comparer les variables qualitatives et celui de Student pour l'analyse des variables quantitatives, avec un seuil de significativité de 5 %.

RÉSULTATS

Prescripteurs

Le taux de réponse global des médecins a été de 11 % (85/701). Les 49 prescripteurs de traitements de substitution se répartissaient en 20 médecins généralistes libéraux, 15 médecins exerçant dans les Centres de Santé Municipaux (N = 55 CMS) et 12 praticiens exerçant dans les 5 CSST du département. Un médecin d'une des 2 ECIMUD (équipe hospitalière de coordination et d'information auprès des usagers de drogues) et un praticien de la maison d'arrêt de Villepinte ont également participé. La moyenne d'âge de ces médecins était de 45 ans (31-69) et 1/3 était des femmes. L'ancienneté moyenne de leur expérience professionnelle était de 14 ans ($\sigma = 8$ ans). Ils travaillaient le plus souvent en réseau (89,8 %) et collaboraient avec les CSST (83,7 %). La distribution géographique de leur lieu d'exercice montrait une disparité de l'offre de soins dans le département : il n'existe aucun prescripteur répondant dans 18 des 40 villes de Seine-Saint-Denis. Le nombre moyen de patients substitués par médecin généraliste était de 8,3 avec des variations de 1 à 49 patients. 55 % des praticiens prescrivaient à 5 patients ou moins et 22 % à 10 ou plus. Les praticiens de CSST prescrivaient en moyenne à 38,8 patients (de 16 à 69).

Patients

Au total 776 patients ont été inclus dans l'enquête. Leurs caractéristiques démographiques, médicales et toxicologiques (tableau 1) étaient proches de celles d'une enquête nationale prospective réalisée auprès de 101 médecins de réseau toxicomanie (N = 919 patients) en 1996 (4). Il s'agissait d'une population au 3/4 masculine, âgée de 33 ans en moyenne. Il n'y avait pas de différence d'âge significative entre les sexes, ni selon les médicaments de substitution ou les structures médicales consultées. 84 % des patients résidaient dans le département et 15 % habitaient dans la région, dont 6 % à Paris. L'information sur l'infection à VIH, à VHB et VHC, validée par le médecin répondant, donnait une séroprévalence de 21 % pour le VIH et le VHB (vaccinés exclus) et de 51 % pour le VHC. Comme 20 % des patients n'avaient pas eu de dépistage récent, ces proportions sont probablement un peu sous évaluées. Les

patients traités par méthadone avaient une ancienneté d'usage des opiacés de 18 mois supérieure à celle des patients traités par buprénorphine, sans que cette différence soit significative. On retrouvait la même proportion de patients recourant à l'injection avant le traitement ou encore à l'époque de l'enquête, qu'ils soient traités par buprénorphine (comprimé) ou par méthadone (sirop), pris en charge par un CSST ou par un médecin généraliste (tableau 1).

Tableau 1

Caractéristiques des patients et de leur traitement selon leur substitution et leur prescripteur

Patients substitués par	1 buprénorphine suivis en CSST n = 307	2 buprénorphine suivis par médecin généraliste n = 270	P* 1/2	3 méthadone suivis en CSST n = 157	P* 1/3
Sex ratio : x Hommes / 1 Femme =	5,3	4,9	N S	2,7	0,008
Age moyen	32,6	33,3	N S	33	N S
Séroprévalence VIH +	18,2 %	21,3 %	N S	22,9 %	N S
Séroprévalence VHC +	42,7 %	56,3 %	0,001	53,5 %	0,02
Séroprévalence VHB +	15,6 %	26,9 %	0,0007	24,2 %	0,02
Début de l'usage d'opiacé (médiane)	1987	1986	N S	1986	N S
Antécédent d'usage intra-veineux	81,4 %	81,4 %	0	85 %	N S
Usage intra-veineux actuel	11,2 %	13,2 %	N S	15,1 %	N S
Durée traitement substitution (mois)	16,6	24,2	0	21,2	0,001
Coprescription de benzodiazépines	10,4 %	18,1 %	0,007	23,6 %	0,001
Coprescription d'antidépresseurs	8,1 %	9,6 %	N S	17,2 %	0,003
Coprescription de neuroleptiques	5,5 %	4,8 %	N S	12,7 %	0,006

P* significativité de la différence (IC : 0.05)

Traitements de substitution

L'ancienneté du traitement de substitution en janvier 1999 était en moyenne de 21 mois ($\sigma = 15,7$ mois). Cette durée était significativement plus longue pour les patients traités par buprénorphine suivis par un médecin généraliste que pour ceux suivis en CSST et pour les patients de CSST traités par méthadone que pour ceux traités par buprénorphine (tableau 1). Le traitement le plus ancien datait de 12 ans, bien qu'avant 1995 aucun médicament opiacé n'ait eu d'AMM dans cette indication. Le traitement actuel n'était pas la première tentative de substitution opiacée pour 53 % des patients. La codéine avait été le traitement de 33 % des patients. 26 % avaient été traités par de la buprénorphine faiblement dosée (Temgésic® 0,2 mg) et 19 % par de la buprénorphine à haut dosage (comprimé sublingual de Subutex® : 0,4 / 2 et 8 mg). 10 % des patients avaient été traités par du sulfate de morphine et 4 % par de la méthadone. Enfin 2 % avaient été traités par du dextromoramide (Palfium®). On observe que 77,6 % des patients traités par méthadone, avaient eu antérieurement des prescriptions de buprénorphine (139/179) et qu'à l'inverse seulement 4,6 % des patients traités par buprénorphine haut dosage avaient été auparavant traités par méthadone (22/476). Les patients qui ont été traités par sulfate de morphine représentent 27 % des patients actuellement traités par méthadone (48/178) et 4,2 % de ceux traités par buprénorphine haut dosage (20/476). **Les patients ayant débuté le traitement** (chez le médecin de l'enquête) en janvier 1999 représentaient 8 % de la population enquêtée, et tant chez les médecins généralistes que chez leur confrères des CSST et ce quel qu'ait été leur médicament de substitution. La buprénorphine représentait un peu plus de 85 % des prescriptions de substitution des médecins généralistes et 66 % de celles des praticiens de CSST. Un seul CSST sur cinq prescrivait plus de méthadone que de buprénorphine. Quarante sept pour cent des patients traités par buprénorphine étaient suivis par un médecin généraliste en ville. Les 575 patients traités par **buprénorphine** recevaient une prescription à la dose moyenne de 8 mg par jour (0,4 - 24 mg) pour une durée médiane de prescription de 28 jours. Cette dose et cette durée étaient identiques

quel que soit le cadre de la prise en charge. Par contre, elle est fortement déterminée par la pratique du centre puisqu'on observe une forte variabilité de la dose moyenne entre les CSST de 4,5 mg/jour à 8,7 mg/jour ($p < 0,04$). Le nombre moyen des consultations médicales des patients traités par buprénorphine a été de 2 en CSST avec des écarts de une à 10 selon les patients et les CSST. Elle était de 1,7 consultations chez le médecin généraliste avec des extrêmes de une à 7.

Un quart des patients étaient substitués par **méthadone** (190/775) à une dose moyenne de 60 mg par 24 h avec de grandes variations allant de 5 à 260 mg par jour pour une durée médiane de 7 jours, qui est aussi la durée maximale permise à l'époque de l'enquête. Les médecins généralistes suivaient 19 % des patients traités par méthadone. La dose moyenne donnée par les médecins des CSST était significativement plus importante que celle des patients suivis par les médecins généralistes : 63,7 mg par jour versus 43,2 mg par jour, ce qui peut s'expliquer par le fait que les patients sont adressés en cabinet de ville quand leur situation est stabilisée. On observe aussi une forte variabilité de la dose moyenne entre les centres de 77 mg/jour à 44 mg/jour ($p < 0,04$). Les patients traités par méthadone ont consulté en moyenne 3 fois leur prescripteur en ville ou en centre, avec des écarts de une à 12 consultations en CSST et de une à 5 chez le médecin généraliste pendant les 4 semaines de l'étude. La proportion de femmes parmi les patients traités par méthadone était plus importante que parmi les patients traités par buprénorphine (32,2 % Vs 22,8 % ; $p < 0,01$). **Le sulfate de morphine** était prescrit à 1 % des patients (8/760), essentiellement par les médecins généralistes. La dose moyenne était de 290 mg par jour, avec une variation de 90 à 600 mg. La durée médiane de traitement était de 14 jours. La **codéine** facilement accessible sans prescription et à bas prix apparaissait de façon négligeable. Les patients repérés comme ayant eu recours à plus d'un prescripteur de substitution durant le mois de l'enquête (**polyprescription**) étaient rares. Seul 3 patients sur 714 (0,4 %) ont eu deux prescriptions de buprénorphine se chevauchant par des médecins du département. La **coprescription de psychotropes** par le praticien concernait au moins 33 % des patients (tableau 1). Les données obtenues sont des minimums, car les non réponses ne signifiaient probablement pas toutes une absence de prescription de psychotrope(s). 15 % des patients avaient une prescription d'au moins 2 psychotropes et 5 % en avaient au moins 3. Les posologies rapportées étaient conformes aux recommandations usuelles. L'étude par classe thérapeutique montrait que les anxiolytiques benzodiazépines représentaient 58 % des prescriptions de psychotropes. La coprescription de psychotropes par les praticiens de CSST était significativement plus fréquente pour les patients traités par méthadone que pour les patients traités par buprénorphine. Cependant pour les traitements par buprénorphine, les médecins généralistes associaient plus souvent des benzodiazépines que leurs collègues des centres (tableau 1).

DISCUSSION

Qualité de l'information et Implication des médecins généralistes

Le faible taux de réponse s'explique par le fait que peu de médecins possédant un carnet à souche prescrivaient des traitements de substitution opiacée (3). L'utilisation du carnet à souche pour joindre les médecins prescripteurs n'a pas permis d'atteindre les médecins hospitaliers qui utilisaient le carnet à souche de leur chef de service ou la pharmacie de l'hôpital. Leur nombre est inconnu dans le département. Néanmoins, le nombre de patients inclus dans l'enquête qui ont une prescription pour délivrance en pharmacie rapporté à l'ensemble des personnes traitées et servis en officine pendant la même période (estimation Siamois (2)) donne un taux de couverture de 31 % (+ 5 %) pour les patients sous buprénorphine et de 51 % (+ 4 %) pour les patients sous méthadone. Le taux de couverture des patients des CSST est de 83 %. La compilation des résultats de l'enquête et des données Siamois (qui ne tient pas compte des traitements par méthadone délivrés directement en CSST à partir des pharmacies hospitalières) donne une répartition des patients selon les médicaments délivrés en Seine-Saint-Denis : **13 % de patients traités par méthadone** (60 mg/j) et **87 % de patients traités par buprénorphine** (8mg/j). Les caractéristiques démographiques et professionnelles des médecins généralistes répondants sont semblables à celles décrites dans des enquêtes auprès d'échantillons de généralistes prescripteurs de traitement de substitution (3). En 1999, dans un échantillon national de médecins généralistes interrogés, 10 % des praticiens avaient prescrits à plus de 10 patients dans les 2 mois (5). Cette catégorie de généralistes est double dans l'enquête (22 % prescrivait à 10 patients ou

plus en 1 mois) ce qui peut s'expliquer par une fréquence plus importante de la toxicomanie dans le département, comme l'atteste les données Siamois. Ces médecins sont de fait de véritables spécialistes. Les patients des médecins généralistes représentent 38,3 % de l'échantillon observé dans l'étude. La confrontation des estimations issues du système Siamois et des observations de l'étude, tend à montrer que la proportion des patients suivis en médecine générale est sous-estimée dans la présente enquête. Si on fait l'hypothèse d'une exhaustivité de l'enquête dans les CSST, on peut estimer à partir des informations Siamois que 77 % des patients traités par buprénorphine et 19 % des patients traités par méthadone seraient suivis en médecine de ville. La réglementation actuelle impose l'initiation du traitement par méthadone en CSST et on constate que les prises en charge confiées en relais aux généralistes sont peu nombreuses.

Médecin généraliste/CSST : en quoi leurs patients et leurs prises en charge diffèrent-ils et pourquoi ?

Les prises en charge proposées par les médecins généralistes ou par les CSST sont différentes et offrent un éventail de suivi que les patients devraient pouvoir choisir en fonction de l'évolution de leurs difficultés et de leurs expériences. L'ancienneté moyenne des traitements de substitution est de 2 ans et significativement plus longue chez les patients suivis par les médecins généralistes. Une des hypothèses est que les médecins généralistes ont été les premiers à prescrire des traitements de substitution. Cependant la prise en charge a pu être discontinuée. La proportion de patients déclarant avoir **recours à des pratiques d'injection** a été très significativement réduite depuis le traitement de substitution, quel que soit le médicament et quel que soit le prescripteur (12 % Vs 83 % avant traitement). Cette proportion est retrouvée chez les patients qui reçoivent du Subutex® dans l'enquête Spesub (4). Cependant ce pourcentage peut-être sous-estimé car l'information a été recueillie par le prescripteur. Les patients ont pu redouter de rapporter cette pratique pour ne pas ébranler la confiance du médecin traitant ou risquer un arrêt de la prescription. La **coprescription de psychotropes**, plus importante chez les patients de CSST traités par méthadone (tableau 1), peut être considérée comme un indicateur d'une plus grande prévalence de troubles psychiatriques. La comorbidité psychiatrique pourrait-être un critère discriminant pour distinguer les patients suivis en CSST des patients de médecins généralistes. Mais elle n'a pas été mesurée par des échelles psychométriques dans cette étude. Si les médecins généralistes prescrivent plus de benzodiazépines à leur patients traités par buprénorphine que les praticiens des CSST, c'est peut-être parce qu'ils n'ont pas la possibilité de prescrire la méthadone dont les effets psychotropes sont plus marqués. Trente pour cent des patients de l'enquête ont une coprescription de psychotropes, ce qui est comparable aux données des Caisses d'Assurance Maladie d'Alsace et Moselle (6). Cependant dans cette étude, on relevait que les patients se faisaient prescrire des psychotropes par un médecin différent du prescripteur de buprénorphine haut dosage dans 82,7 % des traitements par flunitrazépam et 84,6 % de ceux par clorazépam. On peut donc penser que la proportion de patients consommant des psychotropes est sous-estimée dans notre enquête en Seine-Saint-Denis. Il n'a pas été possible de réaliser une enquête complémentaire sur ce sujet en Seine-Saint-Denis par la CPAM, car le codage des médicaments qui permet cette étude n'était pas en place en janvier 1999. Les prescripteurs doivent être vigilants compte tenu de la potentialisation du risque de dépression respiratoire de cette association médicamenteuse à dose excessive. Les médecins généralistes semblent plus attentifs que leurs confrères des centres spécialisés au dépistage des hépatites et du VIH, ainsi qu'à la vaccination contre l'hépatite B. L'enquête ne permet pas de savoir avec les données apportées ici, si l'ajustement entre patients et offres de soins est optimale, compte tenu du peu de CSST et de leurs stratégies thérapeutiques différentes (plus de prescription de buprénorphine que de méthadone dans 4/5 CSST, variations significatives de posologie moyenne, constitution variable des équipes, heures d'ouverture et accessibilité aux consultations différentes).

Le recours à plusieurs médecins pour obtenir des prescriptions multiples apparaît très faible. L'évaluation des situations de **polyprescription** a été limitée par le faible taux de participation des médecins à l'enquête et la possibilité pour les patients de refuser de répondre. Il est probable que parmi la clientèle des prescripteurs de substitution non répondant, il existe des patients qui recourent à la polyprescription. Il est aussi possible pour des patients de la région parisienne d'obtenir des ordonnances dans des départements différents. Une étude non publiée de la CPAM de Paris semble indiquer que cette pro-

portion est plus importante que celle appréhendée dans l'étude (6,6 % des patients ont eu plus de 4 prescripteurs en 1999). Malgré ces réserves et la sous-estimation probable de l'utilisation de la polyprescription, ce phénomène semble minoritaire, malgré la faiblesse des contrôles exercés par les médecins conseils des caisses, comme le suggèrent de précédentes études (3 ; 6).

CONCLUSION

Malgré le faible taux de réponse, inhérent aux enquêtes exploratoires décrivant un sujet « marginal » pour une majorité de médecins, nous constatons que des médecins généralistes « spécialistes en toxicomanie » collaborent avec les CSST. Mais 4 ans après le début des traitements de substitution, peu de patients sont traités par méthadone et suivis par ces généralistes (19 % du total). Les relais de prescription entre les centres et les généralistes sont rares. Lorsque méthadone et buprénorphine sont disponibles (en CSST), un patient sur 2 est traité par méthadone. Quand seule la buprénorphine est accessible (chez le généraliste), un patient sur 7 est traité par méthadone. La méthadone est utilisée de fait comme un traitement de seconde intention après un échec par la buprénorphine. Cette stratégie n'a pas été validée par des essais cliniques. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser les motifs de ces différentes stratégies thérapeutiques et éventuellement d'augmenter l'accessibilité du traitement à la méthadone en associant plus étroitement le médecin généraliste dans la décision d'initier ces traitements. La co-morbidité psychiatrique pourrait être un critère d'orientation des patients vers les CSST comme le suggèrent les informations sur la prescription de psychotropes. En dépit d'un possible biais désirabilité tenant à ce que les médecins traitants aient eux-mêmes recueilli l'information, on constate une persistance préoccupante de la pratique d'injection. Mais elle a baissé de façon considérable avec les traitements de substitution. On observe à la fois un faible nombre de polyprescriptions chez les médecins de ville, une longue durée de prise en charge et un nombre de nouveaux patients en un mois important (+8 %) (confrontés à 12 % de nouveaux patients sous Subutex® sur un an selon Siamois). Ce paradoxe s'explique par la nécessité dans un traitement au long cours et fortement contraint de changer de prescripteur sans forcément chercher à obtenir un volume de médicaments supplémentaire. En définitive, les produits prescrits, les doses et le rythme des consultations semblent plus déterminés par la réglementation et la culture des centres et sans doute des médecins généralistes, bien qu'on ne puisse ici la mettre en évidence, bien plus que par les besoins des patients. Ne serait-il pas temps de réexaminer ce cadre et de tenter de nouvelles expérimentations : méthadone en ville, diversification des produits agréés. D'autres opiacés sont utilisés avec succès dans la prise en charge de patients ayant une dépendance majeure aux opiacés chez nos voisins européens. Le LAAM méthadone d'action prolongée (3 jours) et la dispensation d'héroïne injectable médicalement contrôlée (7) pour les patients en échec thérapeutique. L'emploi d'autres agonistes opiacés, dont le sulfate de morphine déjà utilisé, mais non évalué, reste à étudier.

RÉFÉRENCES

- (1) Drucker, E., Lurie, P., Wodak, A. Alcibes, P. Measuring harm reduction : the effect of needle and syringe exchange programs and methadone maintenance on the ecology of HIV. AIDS. 1998. 12, suppl A : S217-S230.
- (2) Emmanuelli J. Contribution à l'évaluation de la politique de réduction des risques à travers le système Siamois (2 tomes) InVS Novembre 2000.
- (3) Lert F. Provision of opiate substitution in France : a new model based on primary ? and buprenorphine maintenance. Addiction 2001 (à paraître)
- (4) Duburcq A, Charpak Y, Blin P, Madel L. Survie à 2 ans d'une cohorte de patients sous buprénorphine haut dosage. Résultats de l'enquête Spesub (Suivi pharmaco-épidémiologique du Subutex® en médecine de ville). Revue d'épidémiologie et de santé publique. 2000 ; 48 ; 363-373
- (5) Arènes J, Gulbert P, Baydier F. Baromètre santé : médecins généralistes 98/99. CFES 2000, Vanves.
- (6) Cholley D, Weill G. Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage. Le Concours Médical 1999 ; 121 ; 20 : 1552-1555.
- (7) Uchtenhagen A, Gutzwiller F, Dobler-Mikola A. Essais de prescription médicale de stupéfiants : rapport final. Institut de médecine sociale et préventive. Université de Zurich. juin 1997

Remerciements à tous les patients et les médecins répondants à l'enquête pour leur participation indispensable, Julien Emmanuelli pour ses conseils scientifiques et aux équipes de la DDASS et de l'Ordre des Médecins de Seine-Saint-Denis.

