



ÉTUDE

ÉTUDE DE LA « MÉTHADONE RELAIS » DANS LE DÉPARTEMENT DES BOUCHES-DU-RHÔNE

V. Pradel¹, V. Lapierre², X. Thirion¹, E. Ronflé², J. Micallef^{1,3}, A. Masut², C. Coudert², J-C. Mabriez⁴, J-L. Sanmarco¹.

INTRODUCTION

La substitution aux opiacés en France a évolué très rapidement ces dernières années. Bien que l'ouverture des deux premiers centres méthadone date de 1973, une véritable politique de substitution n'a été entreprise que 20 ans plus tard. En effet, suite à la décision gouvernementale de septembre 1993 qui prévoyait une augmentation du nombre de places en traitement méthadone, la capacité d'accueil (et donc de traitement) est passée d'une cinquantaine de personnes (chiffre inchangé depuis 1973) à 2 000 en trois ans [1]. Les programmes méthadone sont restés cependant très contraignants tant pour les centres de soins que pour les patients (prise quotidienne au centre sous contrôle du personnel soignant, délivrance de la méthadone par la pharmacie de l'hôpital). La prescription de méthadone par tout médecin et sa délivrance en officine de ville (prescription pour une durée maximale de 7 jours) après initiation du traitement et stabilisation du patient dans un centre de soins spécialisés aux toxicomanes (CSST) a été autorisée en 1995 [2]. Cette mesure, accompagnant la mise sur le marché d'un produit de substitution de grande diffusion (la buprénorphine haut dosage), a eu pour but d'augmenter le nombre de patients traités par méthadone, en libérant les places en CSST occupées par des patients stabilisés. Le terme de « méthadone relais », désignant le traitement par méthadone délivré en ville est alors apparu.

Actuellement, si les traitements de substitution par méthadone en CSST ont fait l'objet de multiples évaluations (voir par exemple [3]), la délivrance de méthadone en officine, bien qu'encadrée par une circulaire en avril 1996 [4] et facilitée récemment par l'allongement de la durée de prescription maximale (14 jours fractionnée en deux délivrances de 7 jours) [5], reste encore peu étudiée. Certains des risques associés à la prescription en ville d'un traitement de substitution (nomadisme médical, détournement en vue de revente, prescriptions associées déconseillées), documentés avec la buprénorphine haut dosage, n'ont pas encore été évalués pour la méthadone relais.

Depuis la mise en place du codage des médicaments en octobre 1997, l'Assurance Maladie dispose de données objectives pour étudier les pratiques de consommation et de prescriptions de soins.

1. Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP Marseille, PACA-Corse, centre associé), laboratoire de Santé Publique, faculté de médecine, 27, bd Jean Moulin 13005 Marseille.
2. Echelon local service médical du régime général de l'Assurance Maladie des Bouches-du-Rhône, 56, chemin Joseph-Aiguier, 13009 Marseille.
3. Service de Pharmacologie Clinique, CHU Timone, 27 bd Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 05
4. Echelon régional service médical du régime général de l'Assurance Maladie de la région Provence - Alpes - Côte d'Azur - Corse, 195, bd Chave, 13392 Marseille cedex 05.

Cette étude a pour but de décrire la prescription et la consommation de méthadone relais dans les Bouches-du-Rhône à partir de ces données, en déterminant leurs fréquences, les principales caractéristiques des patients concernés et les prescriptions associées de benzodiazépines et apparentées.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

1- Contexte

Cette enquête est une étude transversale sur quatre mois, de septembre 1999 à décembre 1999 portant sur la population du département des Bouches du Rhône affiliée au régime général de l'Assurance Maladie (soit 86 % des 1,8 million d'habitants).

Ce département connaît une forte prévalence de la toxicomanie aux opiacés. Il est le quatrième département français pour le nombre d'usagers d'opiacés selon l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) [6]. Le nombre de patients traités par buprénorphine haut dosage dans les Bouches-du-Rhône sur la période concernant l'étude est estimé entre 2 000 et 2 400 personnes [7]. Cinq cent vingt-deux patients y étaient traités par méthadone en CSST (deuxième département français) et 69 personnes traitées par méthadone relais (cinquième département français) en 1998 [8].

Toutes les ordonnances des assurés ayant bénéficié d'au moins une prescription de méthadone télétransmise pour remboursement à l'Assurance Maladie des Bouches du Rhône ont été analysées. Le taux de codage moyen des médicaments remboursés au cours de cette période était de 76,6 %.

2- Variables

Pour chaque délivrance de médicament remboursé télétransmise, l'Assurance Maladie des Bouches du Rhône a pu fournir les données suivantes : dose de méthadone délivrée, date des délivrances de méthadone, benzodiazépines et apparentées (zolpidem, zopiclone) délivrées (spécialité, dosage et quantité), type de prescripteur (libéral ou établissement de santé, exercice spécialisé ou généraliste).

La durée d'observation du traitement par méthadone est la période comprise entre la première et la dernière délivrance de méthadone, lorsque les patients ont plus d'une délivrance de méthadone.

La dose quotidienne de méthadone a été estimée en divisant la quantité totale de méthadone (moins la quantité de la dernière délivrance) par la durée d'observation du traitement par méthadone.

Les doses quotidiennes de benzodiazépines et apparentées ont été estimées en divisant la quantité délivrée de chaque produit par la durée d'observation du traitement par méthadone.

3- Aspects éthiques

Cette étude n'a entraîné aucune extraction de données nominatives ou indirectement nominatives concernant les patients, les prescripteurs ou les pharmaciens d'officine.

4- Méthodes statistiques

Les méthodes classiques (test du Chi-deux pour comparaison d'effectifs, test de Student pour comparaison de moyennes) ont été employées. Les tests non paramétriques correspondants (test de Fisher et test U de Mann-Withney) ont été utilisés lorsque les conditions d'application des tests habituels n'étaient pas remplies. Le seuil de significativité a été fixé à 5 %.

RESULTATS

1- Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Durant les quatre mois de l'étude, 1 714 délivrances de méthadone en officine, concernant 154 patients ont été télétransmises pour remboursement à l'Assurance Maladie des Bouches-du-Rhône, soit 11 ± 6 (moyenne $\pm$ écart-type) délivrances par patient.

L'âge moyen de la population étudiée était de 35 ± 7 ans, son sex-ratio de 2,4.

Type et nombre de prescripteurs par patients :

Sur les 154 patients, 55 % bénéficiaient de prescriptions de méthadone uniquement libérales, 34 % de prescriptions réalisées par un établissement de santé et 11 % de prescriptions alternées libérales - établissement de santé.

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre ces trois groupes sur l'âge, le sexe, la dose quotidienne de méthadone, les prescriptions de benzodiazépines associées.

77 % des patients ayant eu pour prescripteur un établissement de santé ont bénéficié d'au moins une prescription de leur CSST.

93 % des prescripteurs de méthadone relais libéraux étaient des médecins généralistes.

7,1 % des patients avaient plus de deux prescripteurs (établissements de santé et prescripteurs libéraux confondus).

Nombre de patients par prescripteurs

Quatre-vingt-deux médecins généralistes libéraux (soit 3,4 % des omnipraticiens libéraux du département) ont prescrit au moins une fois de la méthadone relais durant la période d'étude.

La grande majorité de ces omnipraticiens (72 %) n'a traité qu'un seul patient. Seuls 8 médecins généralistes libéraux (moins de 10 %) ont prescrit de la méthadone à plus de deux patients pendant la durée de l'étude.

2- Consommation de méthadone

La durée moyenne entre deux délivrances était de 9 ± 6 jours avec une médiane à 7 jours (64 % des sujets avaient une durée moyenne entre deux délivrances comprise entre 6 et 8 jours).

La dose quotidienne moyenne calculée était de 55 ± 40 mg par jour (médiane 50 mg, maximum 374 mg, deuxième plus grande valeur 130 mg). Huit patients n'ont eu qu'une seule délivrance au cours de la période étudiée, empêchant une estimation de la dose quotidienne de méthadone.

3- Consommation de benzodiazépines et apparentées

Au cours de la période étudiée, 61 patients (soit 40 % des patients) ont bénéficié d'une délivrance de benzodiazépines ou apparentées.

Les benzodiazépines ou apparentées les plus fréquemment délivrées sont : bromazépam (28 patients), flunitrazépam (18 patients), zolpidem (16 patients) puis zopiclone, alprazolam, clorazépate et diazepam.

Vingt-deux patients ont reçu plus d'une benzodiazépine pendant les quatre mois de l'étude.

Les patients ayant reçu plus d'une benzodiazépine ont plus fréquemment reçu du flunitrazépam (10 patients sur 22 contre 8 sur 39 chez les consommateurs d'une seule benzodiazépine, $p < 0,05$). Cette relation n'est pas retrouvée pour les autres benzodiazépines.

L'estimation des posologies quotidiennes moyennes a été réalisée pour les trois molécules les plus consommées (voir tableau 1).

Si l'on considère les posologies quotidiennes recommandées dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire (soit 18 mg pour le bromazépam, 1 mg pour le flunitrazépam, 10 mg pour le zolpidem), celles-ci sont dépassées par 14 sujets sur 18 dans le cas du flunitrazépam, pour 3 sujets sur 25 pour le bromazépam et 4 sur 12 pour le zolpidem (proportion différente entre ces trois groupes, $p < 0,001$).

DISCUSSION

1- Limites de l'étude

Seuls les bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie ont été étudiés, les bénéficiaires des autres régimes ne représentant que 14 % de la population protégée. Du fait de la mise en place progressive du codage des médicaments, nous avons utilisé une base de données comportant 76,6 % des prestations pharmaceutiques remboursées du premier septembre au 31 décembre 1999.

Cette étude porte uniquement sur les médicaments délivrés, et non sur les médicaments effectivement consommés par le patient (produits non consommés, perdus, donnés ou revendus). Le caractère objectif de ces données permet cependant de fournir une approche fiable des quantités réellement consommées.

2- Caractéristiques des patients et des prescripteurs

La délivrance de méthadone en officine dans les Bouches-du-Rhône concerne une population plus âgée et plus féminine que les populations de toxicomanes décrites dans d'autres études [9]. Ceci peut s'expliquer par les indications du traitement par méthadone relais : pharmacodépendance de plus de deux ans aux opiacés, stabilisation en CSST préalable.

De nombreux patients ont bénéficié d'au moins une prescription de leur CSST délivrée en officine de ville. Cette étape intermédiaire entre prescription - délivrance en centre et prescription - délivrance en ville (occultée par la distinction habituelle entre protocole méthadone en CSST et méthadone relais) est une réponse de certains CSST à la difficulté de trouver un praticien de ville référent après stabilisation du patient.

La difficulté de cette collaboration ville - hôpital se retrouve également dans le faible nombre d'omnipraticiens libéraux concernés par ce traitement (3,3 % à comparer aux 21,2 % dans le même département et durant la même période pour la buprénorphine haut dosage [7]), la nécessité d'initier le traitement et de stabiliser le patient en CSST au préalable expliquant toutefois la plus grande partie de cette différence).

La prescription libérale de méthadone relais est assurée essentiellement par des médecins ne traitant qu'un seul patient, et non à des médecins libéraux « spécialisés » dans la prise en charge de ce type de patients. Ce manque de spécialisation ne semble pas s'accompagner d'une dégradation de la qualité des prescriptions. Les prescriptions des praticiens libéraux et des établissements de santé (dont 79 % sont assurées par les CSST) sont en effet comparables en ce qui concerne la dose quotidienne de méthadone ou la prescription de benzodiazépines, ce qui laisse supposer une bonne coordination entre médecine de ville et CSST. Ces résultats nécessitent cependant d'être confirmés par des études sur une échelle plus large que le département, le faible nombre de patients traités par méthadone relais ne permettant pas de conclure à l'équivalence des prescriptions dans des conditions de puissance suffisantes. L'absence de spécialisation des médecins libéraux n'est pas en contradiction avec les recommandations officielles : le médecin libéral suivant le patient doit être épaulé par un réseau ville-hôpital (ce qui ne signifie pas que le médecin intégré à ce réseau doit se spécialiser dans la substitution) et le CSST doit proposer au patient un relais par son médecin traitant [2] et non par un médecin particulièrement impliqué dans la substitution.

Le nomadisme médical apparaît comme un comportement très minime dans cette population (7,1 %), si l'on accepte de définir le nomadisme par un nombre de prescripteurs supérieur à deux sur une période de quatre mois.

3- Consommation de méthadone

Les doses de méthadone délivrées peuvent sembler faibles par rapport aux doses préconisées par certaines études (plus de soixante milligrammes par jour) [10]. Ces recommandations de doses sont cependant très variables selon les auteurs et ne sont pas directement applicables à une population de patients stabilisés. Il est en effet habituel, après une dose initiale suffisamment forte pour assurer une substitution efficace, de stabiliser le patient à une dose plus faible (définie en commun par le patient et le médecin) permettant de diminuer les effets secondaires du traitement opiacé. L'existence de grandes variations individuelles rend cependant difficile la définition d'une dose maximale admissible. Un seul patient présente une dose quotidienne difficilement compatible avec une substitution bien conduite. A la lecture de nos résultats, il est donc peu probable que la méthadone prescrite en ville soit fréquemment détournée dans un but de revente.

La durée moyenne entre deux délivrances est le plus souvent très proche de 7 jours, ce qui permet de supposer un respect assez scrupuleux des conditions de délivrance en vigueur à la fin de l'année 1999 (durée de prescription maximale de 7 jours). Cet indicateur reflète également une bonne observance du traitement prescrit.

4- Consommation de benzodiazépines et apparentées

La consommation de benzodiazépines et apparentées, bien que plus faible que celle d'une population recrutée selon les mêmes critères mais substituée par buprénorphine haut dosage [7], semble importante (40 % des patients ont reçu une prescription de benzodiazépine ou apparentée sur une période de quatre mois). La place des benzodiazépines dans le traitement des personnes bénéficiant d'une substitution aux opiacés pose de nombreuses questions (prise en compte insuffisante de la dépendance aux benzodiazépines dans la prise en charge initiale d'une polytoxicomanie, report de la dépendance aux opiacés vers une dépendance aux benzodiazépines, prescriptions justifiées par la présence d'une comorbidité psychiatrique) auxquelles nos données ne permettent pas de répondre. On remarque cependant que les profils de délivrance varient selon les benzodiazépines.

Le bromazépam, tout en étant la benzodiazépine la plus prescrite, n'est que très rarement délivrée à des doses supérieures à celles recommandées pour un usage anxiolytique.

Tableau 1

Consommation des trois benzodiazépines et apparentées les plus prescrites : nombre de patients, dose quotidienne moyenne estimée, dose quotidienne maximale recommandée.

Molécule	Nombre de patients	Dose estimée moyenne (mg/jour)	Dose maximale recommandée (mg/jour)
Bromazépam	28	9,1	18
Flunitrazépam	18	1,7	1
Zolpidem	16	6,7	10

La consommation de zolpidem est comparable à celle du bromazépam.

Le cas du flunitrazépam est plus préoccupant : cette molécule connue pour son utilisation détournée [11] reste, malgré l'information faite auprès du prescripteur, largement consommée dans une population aux antécédents de dépendance majeure aux opiacés ou de polytoxicomanie. De plus, elle est plus souvent utilisée à des posologies supérieures aux posologies recommandées que les deux autres molécules. Enfin, la délivrance de flunitrazépam est associée à la prise d'autres benzodiazépines au cours des quatre mois de l'étude, sans toutefois que l'on puisse savoir s'il s'agit d'une prise concomitante ou d'une modification de traitement. Bien que très inférieure à celle observée dans une population de patients traités par buprénorphine haut dosage [7], l'utilisation d'une telle molécule à dose élevée peut faire suspecter la

présence d'un sous-groupe de patients ayant développé ou poursuivi une toxicomanie aux benzodiazépines après substitution de leur toxicomanie opiacée. Le renforcement des contraintes liées à la prescription et à la délivrance de flunitrazépam (prescription sur ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 14 jours, fractionnement des quantités délivrées à 7 jours de traitement sauf mention contraire), mis en place après cette étude [12], devrait permettre de réduire le recours abusif à cette molécule et ses détournements d'usage. L'efficacité de ce type de mesure, ainsi que d'éventuels reports de consommation vers d'autres benzodiazépines devront être évalués.

CONCLUSION

Cette étude réalisée en collaboration avec l'Assurance Maladie apporte des données objectives pour l'évaluation de la méthadone relais. Les résultats obtenus sont largement en faveur de cette modalité de prise en charge (absence de surconsommation manifeste évocatrice de détournement, faible nomadisme médical, respect des conditions légales de délivrance, maintien de la qualité de la prescription entre établissements de santé et médecine de ville). La consommation relativement importante de benzodiazépines et plus particulièrement du flunitrazépam semble cependant être un point à améliorer.

Le décalage entre les intentions de la circulaire de mars 1995 [2] (délivrance du traitement en officine sur prescription d'un médecin généraliste après stabilisation en CSST, augmentation rapide du nombre de patients traités par méthadone par libération des places en CSST) et la réalité (prescription de la méthadone par les CSST avec délivrance en ville, difficulté à trouver des médecins généralistes relais, faible nombre de patients et de médecins impliqués) reste toutefois important. De nouvelles pistes sont sans doute à explorer afin de pouvoir diffuser plus largement ce traitement sans dégrader la qualité des soins.

RÉFÉRENCES

- [1] Commission présidée par le Pr. R. Henrion Rapport de la commission de réflexion sur la drogue et la toxicomanie, 1995.
- [2] Circulaire DGS/SP3/95 n° 29 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants aux opiacés.
- [3] Facy F. Suivi à un an de patients sous méthadone. Rev Epidemiol Santé Publique. Jun ; 45 (3) : 260-1, 1997.
- [4] Circulaire DGS/DH n° 96-239 du 3 avril 1996 relative aux orientations dans le domaine de la prise en charge des toxicomanes en 1996.
- [5] Arrêté du 8 février 2000 relatif au fractionnement de la délivrance des médicaments à base de méthadone et arrêté du 8 février 2000 modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours. Secrétariat d'Etat à la santé et à l'action sociale. JO du 16 février 2000, BO Santé n° 2000/7 du 4 mars 2000.
- [6] OFDT 1999 drogues et toxicomanies, indicateurs et tendances.
- [7] Ronflé, E., Thirion, X., Lapiere, V., Pradel, V., Mazut, A., Micallef, J., Couderc, C., Sanmarco, J. L., Mabriez, J. C. « Substitution par le Subutex : les 2/3 des patients sont observants » Rev Prat Med Gen 2001 ; 521 : 23-8.
- [8] Bilan des comités de suivi départementaux des traitements de substitution Exercice 1998. Direction Générale de la Santé, Sous direction de la santé des populations, Bureau de la santé mentale, des toxicomanies et des Dépendances, DGS/SP3/CB.
- [9] Sanmarco, J. L., Jouglard, J., Thirion, X., Albertini, F., Arditti, J., Coulouvrat, H., Delarozière, J. C., Glezer, D., Monier, S., Prat, P., Santucci, J. J., Spadari, M., Tanche, B., Lagier, G. « Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse (OPPI-DUM) : cinq ans de surveillance des produits consommés par les toxicomanes à Marseille » Thérapie 1996 ; 51 : 586-8.
- [10] Touzeau D., Bouchez J. : « La méthadone » Revue documentaire TOXI-BASE 1998.
- [11] Salvaggio J., Jacof 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) ; A10-17.
- [12] Note d'information concernant les nouvelles modalités de prescription et de délivrance du flunitrazépam, note n°1296, Direction Générale de la Santé.