



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2009

N° 521

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale
par

Sophie HUILLE

Le 17/06/2009

**ETUDE DE LA COPRESCRIPTION
BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE ET BENZODIAZEPINES
PAR LES MEDECINS GENERALISTES NANCEENS**

Examineurs de la thèse :

M. Henri LAMBERT	Professeur	Président
M. Philippe HARTEMANN	Professeur	Juge
M. Jean-Pierre KAHN	Professeur	Juge
M. Paolo DI PATRIZIO	Docteur en médecine	Juge

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale
par

Sophie HOUILLE

Le 17/06/2009

**ETUDE DE LA COPRESCRIPTION
BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE ET BENZODIAZEPINES
PAR LES MEDECINS GENERALISTES NANCEENS**

Examineurs de la thèse :

M. Henri LAMBERT	Professeur	Président
M. Philippe HARTEMANN	Professeur	Juge
M. Jean-Pierre KAHN	Professeur	Juge
M. Paolo DI PATRIZIO	Docteur en médecine	Juge

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Paul SADOUL - Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN -Emile de LAVERGNE - Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Pierre PAYSANT -Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE
Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON -Jacques ROBERT - Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI -Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard VAILLANT-Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT- Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel WEBER
Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-Pierre NICOLAS -Francis PENIN – Michel STRICKER - Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE - Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY –

Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET – Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,**

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHULLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT - Mme le Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Danièle SOMMELET
Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET
Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-Pierre CRANCE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Henri LAMBERT

Professeur de Réanimation Médicale

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous nous faites le très grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail.

Nous avons apprécié votre compétence et vos conseils.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur d'Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail et nous vous en remercions.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueuse estime.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Jean-Pierre KAHN

Professeur de Psychiatrie d'Adultes

Nous sommes sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Juge et Directeur de Thèse
Monsieur le Docteur Paolo DI PATRIZIO

Docteur en Médecine

Nous avons été honoré que vous acceptiez de superviser notre travail.

Nous vous remercions vivement pour votre gentillesse, votre disponibilité et vos précieux conseils.

Vous avez su nous transmettre votre fierté et votre amour pour la profession.

Que cette thèse soit le témoignage de notre gratitude.

Nous remercions vivement le Service Médical de la région Nord-Est de la CNAMTS, en particulier le Dr MINEUR, Directeur régional, Mme le Dr CHERRIER, Médecin Conseil, et le département d'analyse des données, de nous avoir autorisés à accéder aux informations nécessaires à la réalisation de notre étude quantitative.

Nous remercions le Service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques du CHU de Nancy, et en particulier Mme le Dr Fabienne EMPEREUR, pour ses précieux conseils et la réalisation des tests statistiques.

Nous remercions le Dr PUSKARCZYK, du Centre Antipoison et de Toxicovigilance du CHU de Nancy, pour son aide dans la recherche des cas d'exposition.

Merci aux patients et aux médecins qui ont accepté de participer aux entretiens, et sans qui ce travail n'aurait pas pu voir le jour.

Merci à toute l'équipe de l'UFATT qui m'a accueillie avec bienveillance et générosité.

Je tiens évidemment à remercier mes Maîtres de stage : Dr AUBREGE, Dr BOIVIN, Dr DELUZE, Dr DERLON, Dr DI PATRIZIO, Dr HECKLER, et Dr PLANE, pour leur disponibilité, leur gentillesse et leur professionnalisme.

A mes parents :

Mon père, qui m'a transmis le goût du travail bien fait et que j'admire tant,

Ma mère, si généreuse et si aimante.

Merci à vous deux de m'avoir toujours soutenue dans mes choix.

A Alexandre, mon amour depuis... toujours !

Merci de m'avoir supportée et soutenue toutes ces années : des révisions du concours de P1 à celles de l'internat, des premières gardes aux remplacements... et de me rendre chaque jour heureuse comme tu le fais.

A Lisa, ma fille, mon rayon de soleil, le plus cadeau que la vie m'ait offert...

A ma sœur et ses deux enfants, avec tout mon amour.

A Marie, pour son éternelle joie de vivre et son sourire, pour sa présence réconfortante à mes côtés pendant l'internat et les remplas, pour l'affection que Lisa lui porte, et pour sa précieuse relecture (et tu verras, le stade 1' c'est d'la bombe !).

Aux filles : les deux Adeline, Sandrine, Julie, Catherine, Floriane (et Titi et Ben bien sûr !). Vive les soirées tup !

A mes amis de toujours : Vir, Seb, Philou, Julie et Math.

Aux absents qui me manquent : mon grand-père, ma grand-mère, Monique et Christian.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Table des matières

Introduction	21
--------------------	----

<u>1^{ère} partie : BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE ET BENZODIAZEPINES</u>	23
---	-----------

1. Dépendance aux opiacés et traitements de substitution	24
---	-----------

1.1. Définitions.....	24
-----------------------	----

1.1.1. La pharmacodépendance.....	24
-----------------------------------	----

1.1.2. La tolérance	25
---------------------------	----

1.1.3. Le syndrome de sevrage.....	25
------------------------------------	----

1.1.4. Les opiacés.....	25
-------------------------	----

1.1.5. L'héroïne	26
------------------------	----

1.2. Epidémiologie de la toxicomanie aux opiacés.....	27
---	----

1.3. Risques de la dépendance aux opiacés	28
---	----

1.3.1. Les risques sanitaires.....	28
------------------------------------	----

1.3.2. Les risques sociaux.....	29
---------------------------------	----

1.3.3. Les risques inhérents à la consommation d'héroïne.....	29
---	----

1.4. Les traitements de substitution aux opiacés	30
--	----

1.4.1. Définition.....	30
------------------------	----

1.4.2. Objectifs des traitements de substitution aux opiacés	30
--	----

1.4.3. Molécules disponibles	31
------------------------------------	----

2. La buprénorphine haut dosage	33
--	-----------

2.1. Historique	33
-----------------------	----

2.2. Pharmacologie.....	34
-------------------------	----

2.3. Etudes cliniques	35
-----------------------------	----

2.3.1. Les études d'efficacité et de tolérance de la buprénorphine	35
--	----

2.3.2. Les études comparant la buprénorphine à la méthadone	35
---	----

2.4. Autorisation de mise sur le marché.....	37
--	----

2.5. Conditions de prescription et de délivrance	38
2.6. Effets positifs observés	39
2.7. Mésusage	42
2.7.1. L'injection intraveineuse	43
2.7.2. L'administration par voie nasale	45
2.7.3. Le fractionnement des prises	45
2.7.4. L'usage non substitutif	46
2.7.5. L'autosubstitution	46
2.7.6. Le trafic et le nomadisme médical	47
2.7.7. La polyconsommation	47
3. Les benzodiazépines	48
3.1. Définition	48
3.2. Les benzodiazépines dans la population générale	52
3.3. Les benzodiazépines chez le toxicomane	53
3.3.1. Sur prescription médicale	53
3.3.2. Hors prescription médicale	55
3.3.3. Cas particulier du flunitrazépam	56
4. L'association buprénorphine haut dosage et benzodiazépines	58
4.1. Etudes cliniques	58
4.2. Cas de décès dans la littérature scientifique	59
<u>2^{ème} partie : ETUDE QUANTITATIVE</u>	62
1. Matériels et méthodes	64
1.1. Schéma d'étude	64
1.2. Population étudiée	64
1.2.1. Critères d'inclusion	64
1.2.2. Critères d'exclusion	64
1.2.3. Recueil des données	65
1.2.4. Analyse statistique	65
1.3. Variables recueillies	66
1.3.1. Effectif total	66
1.3.2. Effectif bénéficiant d'une prescription de benzodiazépines	66
1.3.3. Age	67
1.3.4. Sexe	67

1.3.5. Nombre de prescripteurs différents	67
1.3.6. Nombre de pharmacies dispensatrices différentes	68
1.3.7. Posologie journalière moyenne de buprénorphine haut dosage	68
1.3.8. Bénéficiaires de la Couverture Maladie Universelle (CMU)	69
1.3.9. Pourcentage de chaque benzodiazépine.....	69
2. Résultats	70
2.1. Effectifs.....	70
2.2. Répartition en fonction du sexe	71
2.3. Proportion de patients bénéficiant de la CMU	72
2.4. Classes d'âge.....	72
2.5. Posologie journalière de buprénorphine haut dosage	74
2.6. Nombre de prescripteurs différents par patient	76
2.7. Nombre de pharmacies dispensatrices par patient	77
2.8. Croisement des données	78
2.8.1. Sexe et classes d'âge	78
2.8.2. Sexe et posologies journalières de buprénorphine haut dosage.....	79
2.8.3. Posologie journalière de buprénorphine haut dosage et classes d'âge	80
2.8.4. Posologie journalière de buprénorphine haut dosage et nombre de prescripteurs...	80
2.9. Classement des benzodiazépines prescrites	84
3. Discussion	85
3.1. Avantages de l'étude	85
3.2. Limites de l'étude.....	86
3.3. Confrontation de nos résultats avec les données bibliographiques	87
3.4. Posologies quotidiennes	90
3.5. Prescripteurs	91
3.6. Patients	92
<u>3ème partie : ETUDE QUALITATIVE.....</u>	93
1. L'entretien semi-directif.....	95
1.1. Définitions.....	95
1.2. Avantages	95
1.3. Limites	96
2. Choix des médecins interviewés.....	96
3. Choix des patients interviewés	97

4. Déroulement des entretiens.....	97
5. Bilan des entretiens avec les patients	98
5.1. Taux de participation	98
5.2. Age et sexe	98
5.3. Consommation de benzodiazépines	98
5.3.1. Mode d'obtention des benzodiazépines	98
5.3.2. Motifs invoqués	100
5.3.3. Effets obtenus	103
5.3.4. Molécules les plus fréquemment citées	104
5.3.5. Prise d'alcool.....	106
5.4. Connaissance des risques.....	106
5.5. Informations données par les prescripteurs	107
6. Bilan des entretiens avec les médecins généralistes	108
6.1. Taux de participation	108
6.2. Caractéristiques des médecins interviewés	109
6.3. Connaissances des risques.....	109
6.4. Coprescription de benzodiazépines	110
6.5. Alternatives aux benzodiazépines.....	112
6.5.1. Alternatives médicamenteuses.....	112
6.5.2. Alternatives non médicamenteuses.....	113
6.6. Difficultés rencontrées	114
6.6.1. Agressivité des patients	114
6.6.2. Nomadisme.....	115
6.7. Rapport des médecins avec leurs patients	117
6.7.1. Déclaration « médecin traitant »	117
6.7.2. Prescriptions de dépannage.....	117
6.7.3. Instauration d'un « contrat moral » avec les patients.....	118
6.8. Informations données aux patients	119
6.9. Mesures proposées	120
6.10. Freins au changement.....	122
7. Discussion	123
Conclusion.....	130

Bibliographie	133
----------------------------	------------

Annexes	144
----------------------	------------

Résultats bruts du groupe 1	144
-----------------------------------	-----

Résultats bruts du groupe 2	149
-----------------------------------	-----

Guide d'entretien avec les patients	154
---	-----

Guide d'entretien avec les médecins.....	155
--	-----

Entretiens avec les patients	158
------------------------------------	-----

Entretiens avec les médecins.....	175
-----------------------------------	-----

Introduction

La gravité de l'épidémie d'infection par le virus VIH chez les usagers de drogues, en particulier les injecteurs, a conduit la France à développer une politique dite « de réduction des risques » à la fin des années 1980.

L'objectif principal de cette politique est de prévenir la survenue des problèmes sanitaires et sociaux découlant de l'usage de drogues.

Elle repose à la fois sur l'amélioration de l'accès au matériel d'injection stérile et sur le développement de traitements de substitution aux opiacés.

Ainsi, en février 1996, la buprénorphine à haut dosage (BHD), commercialisée sous le nom de Subutex®, obtient une autorisation de mise sur le marché comme traitement de la pharmacodépendance majeure aux opiacés.

Cette molécule, contrairement à la méthadone qui était jusqu'alors le seul traitement de substitution existant, peut être prescrite par tout médecin sans restriction de cadre d'exercice.

Grâce à cet accès facilité à la substitution par l'intermédiaire du médecin généraliste, on observe une croissance très rapide du nombre de patients traités.

Ainsi, la BHD représente aujourd'hui le principal outil de prise en charge des patients toxicomanes en médecine de ville.

Le choix de la BHD a en partie été dicté par ses propriétés pharmacologiques qui, en raison d'un effet « plafond » à fortes doses, en font un produit de substitution théoriquement dénué de tout risque de dépression respiratoire, et donc plus facilement maniable que la méthadone.

Malheureusement, des cas de décès impliquant la prise concomitante de BHD et de molécules de la classe des benzodiazépines sont rapportés dès 1997, remettant cette innocuité en question.

Les résultats des différentes expertises médico-légales et des études pharmacologiques concordent : il semblerait que ces deux molécules aient un effet synergique dépresseur respiratoire lorsqu'elles sont associées.

Du fait de ce risque potentiellement létal, leur prescription conjointe doit être limitée, voire évitée.

Au cours de mes stages d'internat en cabinet de médecine générale, j'ai pu assister à la prise en charge de patients toxicomanes substitués par BHD. Je me suis ainsi rendu compte que la fréquence des troubles anxieux et des troubles du sommeil chez ces patients rendait ces précautions d'usage difficiles à suivre dans la pratique quotidienne.

De ce fait, il nous a paru intéressant d'étudier de façon plus précise la prescription conjointe de BHD et de benzodiazépines par les médecins généralistes dans l'agglomération nancéenne.

Nous souhaitons d'une part dresser un état des lieux précis concernant cette double consommation, d'autre part en comprendre les raisons en allant à la rencontre de prescripteurs et de patients traités.

Notre travail se compose de trois parties distinctes.

Dans la première partie, nous rappellerons les notions de base concernant la toxicomanie aux opiacés, les traitements de substitution et en particulier la BHD. Puis nous présenterons différents travaux scientifiques mettant en avant les risques de l'association entre la BHD et les benzodiazépines.

Dans la seconde partie du travail, nous décrirons l'étude réalisée auprès du Service Médical de la région Nord-Est de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, puis en exposerons les résultats.

Dans la dernière partie, nous analyserons les entretiens réalisés auprès de patients sous traitement de substitution par BHD et auprès de médecins généralistes.

1^{ère} partie :

***Buprénorphine haut dosage
et benzodiazépines***

Cette première partie est un rappel théorique du concept de dépendance aux opiacés et des traitements de substitution.

Nous reviendrons sur les conditions de mise sur le marché de la buprénorphine haut dosage (BHD) en France et sur l'impact qu'a eu ce traitement sur la population toxicomane traitée.

Enfin, après un bref rappel des principales propriétés pharmacologiques et cliniques des benzodiazépines, nous exposerons les cas de décès rapportés à la prise concomitante de BHD et de benzodiazépines par une analyse de la littérature scientifique.

1. Dépendance aux opiacés et traitements de substitution

1.1. Définitions

1.1.1. La pharmacodépendance

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), il s'agit d'un « état psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de privation. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance. Un même individu peut être dépendant à plusieurs médicaments » (1).

Le DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) définit la dépendance comme un mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent 3 (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de 12 mois :

- existence d'une tolérance
- existence d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance

- la substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu
- un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance
- un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.
- d'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance
- l'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.

1.1.2. La tolérance

Selon l'OMS, c'est une diminution de la sensibilité à un médicament à la suite d'une administration répétée, entraînant l'obligation d'augmenter les doses pour produire le même effet qu'une dose plus faible auparavant.

Le DSM IV la définit comme le besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré, et / ou un effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance.

1.1.3. Le syndrome de sevrage

Il s'agit des conséquences de l'administration répétée de certaines substances, l'arrêt desquelles provoquant alors une recherche intensifiée du produit par la personne afin d'éviter ou de soulager les malaises inhérents au sevrage.

1.1.4. Les opiacés

Les opiacés constituent une famille de produits dérivés de l'opium, substance provenant de la culture du pavot. Ils présentent un très fort potentiel de dépendance physique et psychique.

L'opium, obtenu à partir du latex s'écoulant d'incisions pratiquées à la capsule de pavot frais, est un agent pharmacologique connu depuis les temps les plus reculés. Les alcaloïdes qu'il contient sont essentiellement la morphine, la codéine

et la papavérine, mais on a isolé pas moins de vingt alcaloïdes différents dans cette plante. Son activité thérapeutique est triple : antalgique, antitussive et antidiarrhéique.

On préfère le terme d'opioïde pour définir toute substance se liant à un récepteur des opiacés. Un opioïde pourra donc être un agoniste entier, partiel ou un antagoniste des récepteurs des opiacés, naturel ou de synthèse.

La morphine est le produit de référence de la famille des opiacés. C'est l'alcaloïde présent en quantité la plus importante dans l'opium (10%).

Certains opiacés sont produits de façon semi-synthétique comme l'héroïne et la buprénorphine haut dosage, ou totalement synthétique comme la méthadone et la péthidine.

En France, les opiacés se trouvent sous deux formes :

- les formes illicites, produites clandestinement : l'héroïne, l'opium ou le rachacha,
- les formes licites produites par des laboratoires pharmaceutiques : la codéine, le sulfate de morphine, le tramadol, l'hydrocodone, l'oxycodone, l'hydromorphone, la méthadone et la buprénorphine haut dosage.

1.1.5. L'héroïne

L'héroïne est un dérivé héli-synthétique de la morphine.

C'est un agoniste fort des récepteurs μ , et accessoirement des récepteurs κ .

Elle peut être injectée, sniffée ou fumée.

Après injection, sa concentration plasmatique est maximale en 1 à 5 minutes.

L'héroïne injectée entraîne une phase fugace d'anxiolyse avec euphorie et bien-être appelée « flash », suivie d'une sédation pouvant durer de 1 à 3 heures.

Pour l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies), est considérée comme héroïnomane toute personne consommant de l'héroïne en produit principal, de façon prolongée et régulière, au cours des derniers mois.

La dépendance à l'héroïne s'installe rapidement dans la majorité des cas, entraînant des risques importants de marginalisation sociale. Plus de 80% des sujets ayant consommé au moins six fois le produit deviendraient dépendants (2). L'héroïnomane oscille alors entre des états de soulagement euphorique lorsqu'il est sous l'effet de l'héroïne, et des états de manque qui provoquent anxiété et agitation.

En quelques semaines, sa vie quotidienne tourne autour de la consommation et de la recherche du produit.

Selon l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) d'octobre 2006, l'héroïne est le premier produit ayant provoqué une dépendance pour 68% des sujets interrogés (3). Ce chiffre est de 88% selon les données des médecins généralistes du CEIP de Nancy issues de l'enquête OPPIDUM d'octobre 2007 (4).

1.2. Epidémiologie de la toxicomanie aux opiacés

Le niveau d'expérimentation (c'est-à-dire l'usage au moins une fois dans la vie) de l'héroïne en France dans la population générale est faible, inférieur à 1%.

Parmi les 12-75 ans, 360 000 personnes auraient expérimenté l'héroïne selon les données de l'OFDT (5).

Par contre, le nombre d'usagers d'opiacés ou de cocaïne problématiques en France en 1999 a été estimé entre 150 000 et 180 000 (6).

En 2003, l'OFDT estime que la moitié au moins des personnes dépendantes aux opiacés en France sont sous traitement de substitution, soit entre 83 000 et 95 700 personnes selon les estimations, dont 71 800 à 84 500 traitées par buprénorphine (7).

Le développement des traitements de substitution aux opiacés a eu tendance ces dernières années à faire diminuer la demande d'héroïne en France, le produit étant assez peu disponible sur le marché noir et difficilement accessible. Toutefois, la consommation d'héroïne n'a jamais complètement disparu. En 2006, 34% des personnes rencontrées dans les structures dites de première ligne (boutiques et programmes d'échange de seringues) déclarent avoir pris de l'héroïne au cours du dernier mois (8). En 2007 à Paris est à nouveau observé un

accroissement de la disponibilité de l'héroïne, avec une tendance à l'amélioration de l'image du produit, moins stigmatisé qu'auparavant (9).

L'usage d'héroïne est encore essentiellement le fait d'une population masculine, âgée en général de plus de 30 ans, et le plus souvent bénéficiaire d'un traitement de substitution. Il s'agit alors d'un usage occasionnel, en alternance avec la molécule substitutive.

A côté de cette population, on trouve d'autres groupes de consommateurs : des jeunes en situation de grande précarité sociale (errance, nomadisme), des immigrés récents d'Europe centrale et orientale en grande difficulté sociale, des primo-consommateurs de buprénorphine haut dosage devenant consommateurs d'héroïne dans un second temps, et des jeunes usagers mieux intégrés socialement qui en font un usage festif ponctuel (10).

1.3. Risques de la dépendance aux opiacés

1.3.1. Les risques sanitaires

Les maladies transmissibles virales telles que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les virus des hépatites B (VHB) et C (VHC) se transmettent par la prise d'héroïne par voie intraveineuse ou nasale avec du matériel contaminé partagé, ou par voie sexuelle lors de rapports non protégés pour le VIH et le VHB. On estime ainsi que 15 à 20% des usagers de drogues par voie intraveineuse seraient séropositifs au VIH et 50 à 70% au VHC (11).

Les infections bactériennes ou fongiques sont une autre conséquence de l'injection. Elles sont responsables d'abcès cutanés ou sous-cutanés, d'endocardites.

Les surdoses sont consécutives à la prise d'une trop grande quantité de produit, à une concentration en principe actif plus importante qu'à l'accoutumée pour la même quantité de produit, ou à une association de plusieurs toxiques dont les effets dépresseurs se potentialisent (association buprénorphine haut dosage et benzodiazépines, prise massive d'alcool concomitante). Elles se manifestent par une dépression respiratoire parfois mortelle.

1.3.2. Les risques sociaux

Il s'agit de la marginalisation de l'utilisateur de drogue, de la délinquance pouvant entraîner des incarcérations du fait des besoins d'argent pour l'achat des produits, de la prostitution, de la désinsertion du milieu familial et amical, de l'exclusion du monde professionnel (12).

1.3.3. Les risques inhérents à la consommation d'héroïne

Au niveau du système nerveux central, l'héroïne a une action psychotrope puissante, qui se manifeste par un effet dépressif. Il en découle des troubles du sommeil et des perturbations de la capacité de mémorisation, de la vigilance, de l'attention, de la réactivité. De même, son action dépressive sur l'activité du cervelet provoque une ataxie. En cas d'usage répété, des troubles tels qu'anorexie et insomnie apparaissent.

Au niveau somatique, l'héroïne a un effet dépressif respiratoire, une action antitussive, et provoque un myosis. Elle peut causer une hypotension artérielle brutale avec risque de collapsus cardio-vasculaire.

Son effet sur les fibres musculaires lisses se traduit par une réduction de la diurèse et une constipation.

La surdose en héroïne peut provoquer une insuffisance respiratoire entraînant une perte de connaissance et éventuellement la mort.

L'arrêt brutal de la prise d'héroïne provoque un syndrome de sevrage qui se manifeste 8 à 12 heures après la dernière prise de produit par des symptômes physiques : sueurs et frissons, catarrhe oculo-nasal, vomissements, diarrhées, crampes douloureuses, faiblesse ; et par des symptômes psychiques : agitation, irritabilité, anxiété, état dépressif, insomnie, épisodes psychotiques.

A long terme, on observe une forte dépendance physique et psychique, une instabilité de l'humeur, une apathie, une diminution de la libido, une perturbation du cycle d'ovulation chez la femme, une dénutrition, une constipation opiniâtre, et une fréquence accrue de caries dentaires.

1.4. Les traitements de substitution aux opiacés

1.4.1. Définition

Pour être qualifiés de traitement de substitution, les médicaments doivent répondre à un ensemble de critères.

Ils doivent avoir les mêmes propriétés pharmacologiques que le produit à substituer. Leur durée d'action doit être longue, au minimum 24 heures, pour ne pas nécessiter plusieurs prises par jour et de façon à éviter les fluctuations d'effets.

Ils ne doivent pas générer, ou peu, d'euphorie, ni d'effet de renforcement pour le produit lui-même et pour les autres drogues.

Ils doivent s'administrer par voie orale ou sublinguale et ne pas comporter (ou peu) d'attrait pour les autres voies, en particulier pour la voie intraveineuse.

Ils doivent être compatibles avec une qualité de vie sociale satisfaisante.

Ils doivent avoir reçu, en outre, une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication.

1.4.2. Objectifs des traitements de substitution aux opiacés

La mise sur le marché des traitements de substitution aux opiacés s'intègre dans une politique de santé dite « de réduction des risques » dont l'objectif est de prévenir la survenue de problèmes sanitaires et sociaux découlant de l'usage de drogue.

Les traitements de substitution aux opiacés participent à la prise en charge des personnes dépendantes des opiacés.

Le but de la prise en charge est de favoriser l'adhésion à un processus thérapeutique, de faciliter le suivi médical d'éventuelles pathologies associées, d'améliorer l'état de santé des patients et leur insertion sociale, de diminuer voire d'arrêter leur consommation d'opiacés, et de réduire les risques associés à la prise de produits illicites (7, 13).

Ces médicaments réduisent les manifestations aiguës de sevrage et le besoin irrépressible de consommer que présente la personne dépendante, sans toutefois donner d'expériences comparables à celles procurées par l'héroïne.

Ils diminuent puis suppriment les pulsions pour l'héroïne, permettant au patient de parvenir à un degré d'abstinence facilitant la restauration et le maintien d'un bon équilibre physique, psychologique et social.

De plus, la certitude d'une stabilité à long terme permet plus facilement de s'engager au niveau professionnel et affectif. En effet, l'héroïne prise plusieurs fois par jour entraîne des phases d'euphorie suivies d'états de manque comprenant agressivité, irritabilité et impulsivité, sources de renvoi professionnel et de rupture affective (14).

Pour les professionnels de santé, les résultats attendus des traitements de substitution sont :

- une réponse à la souffrance physique et morale des patients,
- une diminution et si possible un arrêt de la consommation d'opiacés illicites dans une perspective de réduction des risques,
- une prise en charge des éventuelles pathologies associées, infectieuses, psychiatriques et / ou addictives,
- une amélioration de l'insertion sociale (15).

1.4.3. Molécules disponibles

Les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la dépendance aux opiacés sont la méthadone, à prendre par voie orale, et la buprénorphine haut dosage, à prendre par voie sublinguale.

La méthadone est un agoniste pur et puissant des récepteurs opiacés μ , qui équilibre pendant 24 heures les systèmes neurobiologiques déréglés. Elle a ainsi une action inhibitrice sur l'envie d'héroïne et minimise les sentiments de plaisir, d'euphorie ou de sédation propres à l'héroïne.

Certains auteurs s'accordent à penser que la méthadone aurait de plus une action anxiolytique, antidépressive et antipsychotique. En effet, outre son effet stabilisateur sur les systèmes opioïdes, elle bloquerait l'hormone de stress et agirait au niveau des mécanismes de régulation des neuromédiateurs telles la sérotonine et surtout la dopamine. Elle aurait donc ainsi une action stabilisatrice sur le plan psychiatrique (16, 17,18).

La prise de méthadone comprend un risque de surdosage se manifestant par les signes d'overdose aux opiacés (hypoventilation alvéolaire, coma, myosis, choc). L'étude de sa pharmacocinétique met en évidence des variations inter-individuelles importantes, pouvant nécessiter des contrôles des taux plasmatiques, en raison des risques de surdose précédemment cités plus élevés qu'avec la buprénorphine.

La méthadone obtient l'AMM en France en mars 1995, dans l'indication « traitement substitutif de la dépendance majeure aux opiacés de l'adulte ».

Le traitement ne peut être débuté qu'en centre de soins spécialisés en toxicomanie (CSST) ou en établissements de soins publics et privés, à l'exception des services d'accueil et de traitement des urgences.

Lorsque le médecin prescripteur initial l'envisage, après information et accord du patient, la méthadone peut être prescrite en relais par tout médecin et délivrée en officine de ville.

La prescription de la méthadone est au maximum d'une durée de 14 jours, et la délivrance fractionnée par périodes de 1 à 7 jours, sauf mention expresse du prescripteur. Elle appartient à la liste des stupéfiants. Sa prescription se fait sur ordonnance sécurisée.

La réglementation actuelle impose une analyse urinaire pour vérifier la présence d'opiacés et l'absence de méthadone avant de débuter le traitement substitutif, puis la préconise pendant le suivi afin de dépister la consommation d'autres opiacés.

La méthadone est particulièrement indiquée dans les cas suivants :

- toxicomanes marginalisés ayant besoin d'une institutionnalisation forte,
- toxicomanes particulièrement lourds (ancienneté de la dépendance, forte appétence aux opiacés, polytoxicomanie),
- échec d'un traitement par buprénorphine haut dosage,
- patients injecteurs, car la forme sirop ne peut pas être injectée,
- patients présentant une comorbidité psychiatrique, en raison de son effet anxiolytique,
- patients présentant une ou plusieurs comorbidités somatiques nécessitant un suivi pluridisciplinaire,

- grossesse.

Les sulfates de morphine (Moscontin® et Skenan®) n'ont pas l'AMM dans le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés, mais peuvent être utilisés en cas d'échec après avis du médecin conseil de la Sécurité Sociale.

2. La buprénorphine haut dosage

2.1. Historique

La buprénorphine a été développée comme antalgique et mise sur le marché pour la première fois en 1978 au Royaume-Uni, sous forme injectable.

Sa puissante activité analgésique (25 à 40 fois celle de la morphine pour une même dose administrée) en fait un médicament de choix de la douleur aiguë ou chronique. On l'utilise aussi pour la prémédication et l'induction anesthésique.

En 1980, elle a été autorisée comme antalgique en Suisse, en Allemagne, en Norvège et au Danemark.

Dans sa présentation faiblement dosée et en administration sublinguale et injectable, le Temgésic® est mis sur le marché dans divers pays. Il arrive en France en 1984.

Il a été utilisé hors AMM à des fins de substitution aux opiacés par certains médecins (12).

Peu de temps après sa mise sur le marché, on a observé son détournement par des usagers de drogues, ce qui a entraîné des conditions de prescription plus restreintes.

En France, la forme injectable du Temgésic® a été réservée à la prescription hospitalière en 1990, et la prescription en ville a été soumise, dès septembre 1992, aux contraintes des stupéfiants sans pour autant que le Temgésic® soit classé comme tel. Ce changement réglementaire a fait baisser les ventes et a conduit à un déplacement des prescriptions vers des antalgiques à longue durée d'action comme le sulfate de morphine (19).

2.2. Pharmacologie

La buprénorphine est un opioïde hémi-synthétique doté d'une activité mixte agoniste / antagoniste au niveau des récepteurs centraux aux opiacés.

C'est un agoniste partiel des récepteurs μ , avec une très bonne affinité expliquant son action stable et prolongée dans le temps. In vitro, la constante partielle de liaison est mille fois supérieure à celle de la morphine.

C'est également un antagoniste des récepteurs $\kappa 1$ et $\delta 2$.

Elle présente une dissociation lente vis-à-vis de ces récepteurs centraux en se comportant comme un ligand pseudo irréversible, ce qui explique :

- sa longue durée d'action (au moins le double de celle de la morphine),
- son syndrome de sevrage peu marqué (environ 3 fois moins qu'avec la morphine),
- son antagonisation médiocre par les antagonistes opiacés comme la naloxone (20), sauf si celle-ci est administrée avant la prise de buprénorphine (19).

La courbe dose-réponse de la buprénorphine haut dosage se présente en U inversé : son effet est maximal pour des doses intermédiaires. C'est la traduction de son action mixte « agoniste antagoniste » (19).

Du point de vue pharmacocinétique, la buprénorphine est largement inactivée par le premier passage hépatique, d'où sa biodisponibilité orale médiocre (de 20 à 30%) (21, 22). Ceci explique l'intérêt de la forme sublinguale. Par cette voie, 27 à 52% de la dose est absorbée en deux minutes, le pic plasmatique est atteint après 90 minutes et la durée d'action est de 24 heures, ce qui permet une dose unique journalière (23).

La buprénorphine est très lipophile, induisant de ce fait une large distribution tissulaire et donc des taux plasmatiques thérapeutiques faibles (21).

2.3. Etudes cliniques

2.3.1. Les études d'efficacité et de tolérance de la buprénorphine

A la fin des années 1970, à un moment où, outre-Atlantique, on commençait à s'interroger sur les risques et les limites d'une prescription massive de méthadone, la buprénorphine est apparue comme une alternative possible (24).

Le Dr Jasinski a été le premier à faire part d'un essai clinique montrant que la buprénorphine possédait un potentiel thérapeutique réel pour les toxicomanes, alors que son potentiel d'abus semblait réduit par rapport aux agonistes comme la méthadone. Selon lui, la buprénorphine était 25 à 50 fois plus puissante que la morphine, sa durée d'action plus longue, et son activité antagoniste bloquant les effets de la morphine pendant environ 29 heures intéressante pour le traitement des toxicomanes (25).

En 1994, une étude démontre pour la première fois l'effet plafond de la buprénorphine chez les humains (26).

En effet, en tant qu'agoniste partiel, la buprénorphine a un effet moins important qu'un agoniste complet, même à totale saturation des récepteurs. Une dose 70 fois supérieure à celle recommandée pour l'analgésie est bien tolérée chez des patients non dépendants. L'effet plafond est retrouvé pour toutes les mesures, que ce soit au niveau de la dépression respiratoire ou sur les critères subjectifs comme le bien-être, l'euphorie, les effets indésirables.

Une dose sublinguale supérieure à 32 mg/j n'entraîne aucun effet secondaire grave, et est très bien tolérée.

En 1998, il est démontré qu'une dose sublinguale de 8 mg/j ne provoque pas plus d'effets indésirables qu'une dose plus faible, mais que son efficacité est meilleure (27).

2.3.2. Les études comparant la buprénorphine à la méthadone

Plusieurs études ont comparé les effets de la buprénorphine par rapport à ceux de la méthadone dans le traitement de patients dépendants aux opiacés.

Certaines mettent en évidence une efficacité comparable entre la buprénorphine sublinguale à la dose moyenne de 9 mg/j et la méthadone à 54 mg/j, que ce soit sur les symptômes de manque ou sur la poursuite de la consommation illicite d'opiacés ou de cocaïne (28).

Une efficacité comparable est mise en évidence entre la buprénorphine à la dose de 8 mg/j et la méthadone à 60 mg/j en ce qui concerne la diminution de la consommation de produits opiacés illicites et le maintien des patients en traitement de substitution. Les deux traitements sont déclarés comme bien tolérés par les patients (29).

De même, la buprénorphine sublinguale donnée 3 fois par semaine à la dose de 16 à 32 mg/j a les mêmes résultats qu'un traitement par méthadone à la posologie de 60 à 100 mg/j sur la diminution de la consommation d'héroïne et sur la compliance des patients au traitement (30).

Une autre étude met en évidence l'absence de différence significative concernant la consommation associée de benzodiazépines ou d'alcool entre les patients traités par buprénorphine ou méthadone (31).

D'autres études relancent le débat en indiquant que des doses plus élevées de buprénorphine semblent nécessaires.

Ainsi, la buprénorphine utilisée à faible dose (2 mg/j et 6 mg/j) ne semble pas aussi efficace que la méthadone à 35 mg ou 65 mg/j (32).

La buprénorphine à la posologie journalière de 8 mg apparaît moins efficace que la méthadone à forte dose à 80 mg/j. Le taux de rétention du traitement de substitution se révèle plus important avec la méthadone, tandis que la poursuite de la consommation d'opiacés et la présence de « craving » vis-à-vis du produit illicite sont plus fréquentes dans le groupe buprénorphine (le craving est le désir irrésistible, ou compulsion, de consommer le produit et d'en ressentir les effets. Il s'agit d'un critère permettant, lorsqu'il est présent, de définir un usage avec dépendance psychique). Cependant, les auteurs mettent en avant l'absence d'effets néfastes de la buprénorphine (33).

De ce débat sur les doses efficaces de buprénorphine, l'essentiel semble être de retenir l'importance des paramètres individuels, comme la gravité de la dépendance initiale, la motivation du sujet, son insertion socioprofessionnelle... C'est surtout l'adaptation individuelle des doses qui doit guider le clinicien plutôt que des posologies de référence précises (24).

2.4. Autorisation de mise sur le marché

Du fait du développement de l'épidémie de contamination par le VIH chez les usagers de drogues intraveineux (UDIV), de nombreux débats ont eu lieu sur une politique de réduction des risques, comprenant un accès libre au matériel d'injection stérile et le développement des produits de substitution aux opiacés.

Cette politique de santé a pour objectif de prévenir la survenue de problèmes sanitaires et sociaux découlant de l'usage de drogues, notamment les infections par les virus du Sida et des hépatites liées au partage de seringues chez les usagers de drogues intraveineux.

Concrètement, le décret de 1987 (décret n°87-328 du 13 mai 1987) autorisant la vente libre de seringues a été suivi par l'ouverture de programmes d'échange de seringues et la mise sur le marché de trousse de prévention vendues en pharmacie (Stéribox® en 1994). Parallèlement, l'accès aux traitements de substitution a été largement facilité depuis la possibilité de prescription en ville de la méthadone (1995) et de la buprénorphine haut dosage (1996) (11).

La mise effective sur le marché en France de la buprénorphine à haut dosage a lieu en février 1996, sous le nom commercial Subutex®, quelques mois après qu'une circulaire ministérielle ait mis en place les cadres réglementaires de prescription et de dispensation (circulaire DGS/SP3/95 n°29 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendant des opiacés).

Son AMM est obtenue dans l'indication « traitement substitutif de la dépendance majeure aux opiacés de l'adulte ».

Ce choix français est le résultat de deux composantes :

- d'une part la mise en cause des pouvoirs publics dans la politique menée contre le Sida,
- d'autre part la réticence générale des spécialistes en toxicomanie envers les pharmacothérapies de substitution. Ainsi, en 1992, il existe seulement 3 centres délivrant de la méthadone sur tout le territoire français, à une cinquantaine de patients en tout et pour tout (24).

2.5. Conditions de prescription et de délivrance

L'indication de la buprénorphine haut dosage en France est le traitement de la pharmacodépendance majeure aux opiacés, dans le cadre d'une prise en charge globale de longue durée.

Contrairement à la méthadone, tout médecin, sans restriction de cadre d'exercice, est habilité à prescrire de la buprénorphine à haut dosage.

Il est toutefois recommandé de prendre l'avis de confrères expérimentés, de travailler en réseau avec les centres spécialisés et les pharmaciens.

Le cadre réglementaire de prescription comprend des recommandations à destination des médecins, afin d'assurer une prise en charge globale.

Ainsi, le prescripteur doit assurer un suivi régulier du patient, l'informer du danger des injections et de l'association avec les benzodiazépines et / ou l'alcool, contacter un pharmacien de référence et inscrire son nom sur l'ordonnance, et veiller à une prise en charge sociale et psychologique si nécessaire.

Il est également recommandé de rechercher avec le patient la dose minimale efficace et de fractionner la dispensation en officine de façon éventuellement quotidienne, en particulier au début du traitement.

La posologie quotidienne recommandée est de 4 à 8 mg/j et la posologie maximale de 16 mg/j (34).

Après sa mise sur le marché, la prescription de la buprénorphine haut dosage devait s'effectuer sur carnet à souches pour une durée maximale de 28 jours. Mais devant les difficultés à mobiliser les médecins sur la prescription des morphiniques, les pouvoirs publics décideront en 1999 de supprimer les carnets à

souches afin de « banaliser » ces traitements. La prescription devra à partir de ce moment se faire sur ordonnance sécurisée (24).

La buprénorphine haut dosage n'appartient pas, contrairement à la méthadone, à la classe des stupéfiants, mais à la liste I des spécialités pharmaceutiques. Sa délivrance est fractionnée par période de 1 à 7 jours, sauf mention expresse du prescripteur. La délivrance quotidienne est notamment recommandée pendant la période d'instauration du traitement.

Depuis un arrêté du 1^{er} Avril 2008, le patient doit obligatoirement indiquer au prescripteur le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance, et le prescripteur a l'obligation de mentionner ce nom sur l'ordonnance (35).

La buprénorphine haut dosage est achetée en pharmacie et remboursée selon les modalités classiques de couverture des dépenses de médicaments, c'est-à-dire à 65%.

2.6. Effets positifs observés

Après sa mise sur le marché en 1996, la buprénorphine haut dosage devient rapidement, en termes quantitatifs, le premier traitement de la dépendance aux opiacés en France. On observe une croissance rapide du nombre de consommateurs : en 2003, les volumes vendus équivalent à la consommation de 85 340 personnes sous 8 mg/j un mois donné (36). En 2006, la buprénorphine représente à elle seule 85% de la substitution aux opiacés (37).

Différentes études mettent en évidence un impact clairement positif du traitement de substitution par la buprénorphine :

- **diminution de la prise d'héroïne** : l'étude SUBTARES de 1997, portant sur 300 patients suivis pendant 7 mois, montre un arrêt total de la consommation d'héroïne pour 69.9% des patients substitués par buprénorphine (38). De même, l'étude SPESUB de 1999, portant sur 919 patients suivis pendant 2 ans par un médecin généraliste, montre une diminution de plus de 75% de la consommation d'héroïne par les patients au cours du mois précédent (39).

Selon une étude plus récente de 2006 suivant l'évolution de 118 patients sous buprénorphine, le nombre de sujets dépendants à l'héroïne est divisé par 4 après 4 ans de traitement substitutif (40).

- **diminution du nombre d'interpellations pour infractions à la législation des stupéfiants (ILS) concernant l'héroïne** : selon l'étude SUBTARES, l'activité délinquante des patients substitués est divisée par 4. Cela est confirmé par d'autres travaux récents (40).

Le nombre d'ILS en France est divisé par 3 entre 1995 et 2003 (15). Ces chiffres reflètent une baisse de l'offre et de la demande d'héroïne, compte tenu de l'accessibilité des médicaments de substitution.

- **diminution du recours à l'injection** : la fréquence de pratique récente de l'injection passe de 21 à 14% chez les patients sous protocole buprénorphine entre 1998 et 2002 selon les chiffres OPPIDUM (41), et de 34 à 22% selon l'étude SPESUB (39). Une autre étude prospective d'une durée d'un an montre une diminution significative de 73% du recours à l'injection chez les patients sous buprénorphine (42).

Cette diminution est toutefois à nuancer, puisque les différentes enquêtes d'usages réalisées sur les mêmes périodes mettent en avant un changement dans les pratiques de consommation de l'héroïne chez la population toxicomane en général. L'image de l'injection intraveineuse semble se négativiser auprès des jeunes usagers, et l'on voit se développer l'administration par voie nasale moins stigmatisante et moins risquée sur le plan sanitaire (43).

- **diminution de la polyconsommation** : l'étude SUBTARES montre une nette diminution de la consommation de benzodiazépines (51% avant traitement par buprénorphine contre 22% en cours de traitement), de même que des travaux récents (68% avant traitement contre 27% après 4 ans de traitement) (40).

L'étude SUBTARES indique qu'il semblerait exister une corrélation entre les niveaux élevés de consommation de benzodiazépines et les doses basses de

Subutex® (24). L'analyse de la littérature scientifique ne nous a pas permis de trouver d'autres études allant dans ce sens.

La buprénorphine aurait un effet protecteur vis-à-vis de la polyconsommation de substances psychotropes (44). Ainsi, l'étude SPESUB montre une diminution de 11% en 2 ans de la consommation de cocaïne ou de crack des patients substitués (39).

- **baisse du nombre de décès par surdoses aux opiacés** : il existe une corrélation linéaire entre l'augmentation du nombre de personnes bénéficiant d'un traitement de substitution (buprénorphine haut dosage ou méthadone) et la diminution du nombre de décès par surdose à l'héroïne (45). Le nombre de décès par surdoses à l'héroïne a été divisé par 5 entre 1994 et 2002 (15) et en 1999 a été atteint le niveau le plus bas en France depuis 1979 (36).
- **amélioration de l'accès aux systèmes de soins**, avec notamment une fréquence plus importante des dépistages aux virus VIH et VHC, un meilleur accès aux traitements antirétroviraux (41), un état général global significativement amélioré des patients substitués (42), une réduction du nombre d'hospitalisations.

En ce qui concerne l'évolution du nombre de nouveaux cas de Sida déclarés, l'avènement des trithérapies et des nouveaux antirétroviraux à partir de 1996 rend difficile l'évaluation de l'impact de la politique de réduction des risques et de celle de la substitution par buprénorphine et méthadone. Entre 1995 et 2000, on observe une diminution de plus de 80% des nouveaux cas de Sida déclarés chez les usagers de drogues (46). Cette baisse extrêmement importante témoigne cependant en partie de l'accès aux systèmes de soins et aux traitements antirétroviraux des usagers de drogues infectés par le VIH.

- **réinsertion sociale** : dans l'étude SUBTARES, les ressources liées à un emploi augmentent, de même que le taux d'activité professionnelle continue et que le pourcentage de patients vivant dans un logement indépendant autofinancé (24). Il existe également une amélioration de la sphère relationnelle des patients avec élargissement de leur entourage à des amis non usagers de drogues. Cette amélioration de l'insertion socioprofessionnelle

est retrouvée dans d'autres travaux (39, 40, 42), et milite en faveur de l'intérêt d'un suivi médical régulier dans les objectifs de resocialisation.

Un facteur causal important est le rétablissement de relations affectives normales avec les parents lié à l'arrêt de l'héroïnomanie (14), ainsi qu'une normalité d'humeur permettant de conserver un emploi.

2.7. Mésusage

Les conséquences négatives des traitements de substitution observées sont presque exclusivement rapportées à la buprénorphine haut dosage, en raison non pas des caractéristiques du produit mais de son cadre de prescription particulièrement souple (41).

On entend par mésusage une utilisation non conforme aux règles de bon usage définies par l'AMM et figurant sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Il est difficile de quantifier de façon précise les différentes pratiques de mésusage. Les chiffres sont très probablement sous-estimés, puisqu'ils sont en général basés sur des données déclaratives. Une étude récente a d'ailleurs montré que la plupart des patients « n'avaient » pas à leur médecin leur pratique de mésusage de la buprénorphine, de peur que celui-ci en diminue le dosage ou stoppe sa prescription (47).

Les facteurs significativement associés au mésusage de la buprénorphine seraient :

- l'injection d'héroïne au cours de la vie (Odds ratio (OR)=1.9),
- l'injection d'une substance psychotrope autre que la buprénorphine au cours des 12 derniers mois (OR=2.9),
- la consommation d'ecstasy (OR=3.2),
- le recours à la buprénorphine avant l'âge de 21 ans (48).

2.7.1. L'injection intraveineuse

a. Prévalence

La prévalence de l'injection de la buprénorphine haut dosage, au départ sous-estimée, est maintenant de mieux en mieux documentée. Elle varie en fonction de la population considérée : elle est plus fréquente parmi les usagers les plus désocialisés rencontrés dans les structures de première ligne ou en milieu carcéral que dans une population suivie en cabinet de médecine générale.

De même, elle est plus fréquente chez les sujets sans emploi et ne percevant pas de salaire (49).

La moyenne semble se situer entre 11 à 31% des personnes en traitement d'après des données déclaratives (19), et diminuer au fur et à mesure de la durée de prise en charge (38).

Cependant, cette fréquence n'indique pas s'il s'agit d'une injection systématique ou s'il s'agit du recours à l'injection uniquement sur une période donnée.

Elle concernerait 10% des patients insérés dans un protocole médical comportant de la buprénorphine haut dosage selon l'enquête OPPIDUM d'octobre 2006, contre 30% des patients consommant la buprénorphine hors protocole (3).

Cette pratique serait plus courante chez les patients suivis par un médecin libéral que chez ceux suivis en CSST (22% contre 6%) selon l'enquête OPPIDUM de 2002.

Selon l'OFDT en 2004, les consommateurs de buprénorphine ont un risque élevé de pratiquer l'injection (OR=2.7), contrairement aux individus sous méthadone dont ce risque n'est pas modifié (43).

Cette étude met également en évidence que la buprénorphine est le 3^{ème} produit le plus injecté après le sulfate de morphine et l'héroïne, et qu'elle a été injectée par 51% des injecteurs au cours du mois écoulé.

La buprénorphine est parfois le premier produit injecté par l'utilisateur de drogue intraveineuse, mais cette pratique reste marginale.

b. Risques

Les comprimés contenant divers excipients dont l'amidon de maïs qui épaissit lorsqu'il est dilué dans l'eau, leur dissolution puis leur injection sont souvent à l'origine de complications locorégionales (abcès, thromboses veineuses, lymphoedèmes) et / ou générales (septicémies, endocardites, candidoses systémiques). Ces complications sont favorisées par une mauvaise dissolution des comprimés ou par une injection paraveineuse (22), et sont plus fréquentes que lors de l'injection d'héroïne elle-même (41).

Il existe également un risque de contamination virale par les virus VIH, VHB et VHC lors de pratiques d'échange de seringues.

L'injection amplifie le risque de dépression respiratoire et de surdose, notamment quand elle est associée à la consommation de benzodiazépines et / ou d'alcool, et ce d'autant plus qu'elle serait liée à la consommation de doses supra-thérapeutiques.

c. Causes

Malgré les complications qu'elle entraîne, l'injection de buprénorphine reste fréquente. Il apparaît que certains injecteurs ne parviennent pas à renoncer à ce mode d'administration une fois sous substitution. Selon eux, l'effet obtenu par cette voie serait plus intense et plus agréable, et le goût amer du Subutex® pris par voie sublinguale difficile à supporter. L'injection viserait à reproduire par le pic plasmatique qu'elle entraîne le « flash » ressenti lors de la prise d'héroïne.

Certains auteurs affirment qu'une posologie en buprénorphine insuffisante est un facteur de risque d'injection. La perception d'une insuffisance de posologie par le patient est d'ailleurs corrélée positivement à l'injection (50, 51).

La pression des autres usagers et le phénomène d'entraînement ne semblent jouer qu'un rôle modéré (49).

Le niveau général de connaissance du produit et de son utilisation par les sujets injecteurs est relativement bon, et ne semble pas pouvoir expliquer le mésusage du produit. Le détournement du mode d'usage se ferait donc tout en connaissant les risques encourus (49).

Il existe aussi une théorie de « dépendance à l'injection » selon laquelle, après un certain nombre d'injections, ce seraient les rites liés à l'injection et non plus l'arrivée du produit qui déclencherait l'effet attendu. C'est l'hypothèse d'une autre forme de dépendance, non seulement à un produit, mais aussi à une pratique, qui est avancée (52). On retrouve d'ailleurs beaucoup plus d'antécédents de recours à l'injection d'héroïne chez les injecteurs de buprénorphine que chez les non-injecteurs (53).

Les neurobiologistes proposent des éléments pour étayer cette théorie. L'augmentation de la libération de dopamine due au produit entraînerait progressivement une association entre l'effet du produit et les conditions de sa prise.

2.7.2. L'administration par voie nasale

Le recours à une voie d'administration autre que la voie sublinguale normalement prévue constitue un mésusage de la buprénorphine.

Hormis l'injection décrite plus haut, la voie fréquemment utilisée est la voie nasale, appelée « sniff ».

Elle est utilisée notamment par les « vieux » injecteurs pour pallier à la dégradation de leur capital veineux, mais aussi par les jeunes usagers qui trouvent ce mode d'administration moins stigmatisant et moins risqué que l'injection (43).

La voie nasale est utilisée à peu près pour les mêmes raisons que l'injection, à savoir accentuer et / ou accélérer les effets de la buprénorphine (54).

Selon l'enquête OPPIDUM d'octobre 2006, cette voie est utilisée par 10% des patients sous buprénorphine dans le cadre d'un protocole thérapeutique, et par 35% des patients hors protocole (3).

2.7.3. Le fractionnement des prises

Le Subutex® doit normalement être pris en une prise unique par jour, en raison de sa longue demi-vie. La monoprise est importante pour obtenir un effet durable et optimal du traitement, et lutter contre une consommation compulsive. Mais certains patients préfèrent les prises pluriquotidiennes. Les raisons qu'ils

évoquent sont la crainte d'une durée d'action inférieure à 24 heures, et un dosage insuffisant à l'origine d'un syndrome de manque (38).

2.7.4. L'usage non substitutif

La buprénorphine est alors utilisée non pas comme un traitement médical, mais comme n'importe quelle autre drogue.

Cet usage toxicomane se retrouve soit chez des personnes préalablement dépendantes aux opiacés, soit chez des personnes pour lesquelles elle est le premier opiacé consommé ou le premier à l'origine d'une dépendance. En effet, sa grande disponibilité sur le marché noir fait qu'elle constitue parfois une voie d'entrée ou de réentrée dans la toxicomanie.

Des cas d'abus et de dépendance à la buprénorphine ont été rapportés dès 1983 en Nouvelle Zélande et en Allemagne, et en France à la fin des années 1980. L'émergence d'une dépendance primaire aux médicaments de substitution constitue un véritable problème mais reste heureusement une pratique marginale. La buprénorphine haut dosage est déclarée comme étant le premier produit à l'origine d'une dépendance par 1% des sujets interrogés dans les enquêtes OPPIDUM d'octobre 2006 (3) et 2007 (4).

L'approvisionnement dans ce cadre est alors majoritairement illicite (41).

A noter que ce type d'usage donne plus fréquemment lieu à l'injection, à l'augmentation des doses et à la polyconsommation de produits psychotropes (41).

Les effets recherchés sont alors plus particulièrement la « défonce », la recherche de performance et la réduction d'anxiété.

2.7.5. L'autosubstitution

La buprénorphine vient alors se substituer à la totalité ou à une partie de l'héroïne consommée habituellement, dans le but d'arrêter ou de diminuer sa consommation, mais en dehors de tout protocole médical.

Cette consommation sans suivi médical est facilitée par la grande disponibilité de la buprénorphine et son faible coût au marché noir.

Ainsi, en 2000, il s'agit du produit opiacé le moins cher et le plus accessible à l'usager de rue (54).

Elle peut précéder l'entrée dans la substitution sous protocole médical dans environ 1/3 des cas. Il est constaté que des personnes fortement précarisées accèdent par ce biais à la substitution (41).

Les raisons invoquées par ces consommateurs sont :

- une couverture sociale inadéquate,
- une insuffisance des doses prescrites par le médecin,
- le besoin d'anonymat (souvent invoqué par des mineurs ou de jeunes majeurs sous la couverture sociale de leurs parents),
- le refus du médecin de prescrire la buprénorphine.

2.7.6. Le trafic et le nomadisme médical

Il a été estimé qu'entre 21 et 25% des quantités remboursées pourraient alimenter le marché parallèle (41).

Le recours à la prescription par plusieurs médecins pour un même patient (polyprescription) à des fins de trafic concernerait 6 à 10% des patients recevant une prescription de buprénorphine haut dosage.

Le nomadisme médical est motivé par deux raisons : un dosage insuffisant selon le patient ou un objectif de revente au marché noir (46).

2.7.7. La polyconsommation

L'utilisation de la buprénorphine à haut dosage en association à d'autres produits, comme les benzodiazépines et / ou l'alcool, est à l'origine de dépressions respiratoires potentiellement mortelles.

La polyconsommation est d'autant plus fréquente que l'usage de la buprénorphine est toxicomane, et se retrouve en proportion plus importante chez les individus qui la consomment hors protocole médical (41).

On voit d'ailleurs, parallèlement à la baisse très importante du nombre de cas de décès par surdoses à l'héroïne, une augmentation du nombre de décès liés à une consommation de plusieurs produits psychotropes associés entre eux. Ainsi, sur 119 décès liés à la buprénorphine entre 1996 et 2001, l'association à d'autres psychoactifs (benzodiazépines, antidépresseurs, neuroleptiques) a été retrouvée dans 113 cas (46). En 2006, l'enquête DRAMES qui a pour objectif de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives licites ou

illicites, montre que 23% des sujets décédés étaient sous traitement de substitution aux opiacés, et que ces traitements de substitution étaient mis en cause dans 30% des décès (20 cas sur 51 sont liés à la buprénorphine haut dosage seule). Une association à des médicaments psychotropes était alors retrouvée dans 55% des cas, et une alcoolémie supérieure à 0.5 g/l rapportée dans 49% des cas (55).

L'enquête OPPIDUM d'octobre 2006 révèle que 57% des patients consomment au moins 2 produits, et 14% en consomment plus de 3 (3).

Nous développerons plus loin les risques de l'association entre la buprénorphine et les molécules de la classe des benzodiazépines.

3. Les benzodiazépines

3.1. Définition

Les benzodiazépines sont un groupe de substances qui ont été synthétisées vers 1880, et dont on a mis en évidence les propriétés anxiolytiques autour de 1950. Elles se lient à un récepteur spécifique du système nerveux central, et diffèrent uniquement par leur affinité pour ce récepteur.

Elles ont un ensemble d'effets communs. Elles sont sédatives, anxiolytiques, myorelaxantes, anticonvulsivantes, amnésiantes et orexigènes (56).

Elles sont indiquées dans le traitement de l'anxiété, de l'insomnie, en cas de sevrage alcoolique, et en traitement de l'épilepsie.

L'effet sédatif dépend de la dose, de la pharmacocinétique du produit (demi-vie longue, existence de métabolites actifs, rapidité d'installation du pic plasmatique), de l'état psychologique et de l'âge.

Des réactions paradoxales d'excitation ont été observées, des réactions agressives, des états de désinhibition avec impulsivité, des automatismes psychomoteurs amnésiques avec les benzodiazépines les plus souvent

prescrites : diazépam, bromazépam, clorazépate, lorazépam, prazépam. Ces troubles du comportement liés à la prise de benzodiazépines peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement, lors d'une administration même unique, à posologie habituelle, et quelle que soit la durée du traitement.

Lors de la diminution des doses ou de l'arrêt, après un traitement de plus de 4 mois, 3 types d'évènements peuvent survenir :

- un rebond : c'est la réapparition des symptômes initiaux survenant après l'arrêt, majorés en fonction de la demi-vie du produit,
- une récurrence des symptômes initiaux, plus progressive et plus tardive,
- un syndrome de sevrage où apparaissent dans un délai de un à dix jours de nouveaux symptômes se surajoutant aux manifestations initiales (anxiété, nervosité, tremblements, insomnie, sueurs, diarrhées, convulsions, hallucinations, délire). Il survient plutôt avec les benzodiazépines à demi-vie courte et de puissance thérapeutique élevée, notamment l'alprazolam et le lorazépam, et d'autant plus si le traitement a duré longtemps et si la dose était élevée.

C'est pourquoi toute tentative de sevrage doit se faire sous surveillance médicale.

Des recommandations destinées aux prescripteurs ont été dispensées par l'AFSSAPS (57) :

- évaluer le rapport bénéfice / risque avant le début du traitement, puis pour tout renouvellement d'ordonnance,
- rechercher systématiquement une dépression en raison du risque suicidaire,
- débiter le traitement par la dose minimale préconisée, puis augmenter si nécessaire, jusqu'à la posologie minimale efficace pour le patient,
- ne pas dépasser la dose maximale recommandée,
- la durée de prescription doit être aussi courte que possible : de 8 à 12 semaines dans les troubles anxieux, réduction de posologie incluse, de 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle, et de 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire.

Les benzodiazépines peuvent être classées en fonction de leur demi-vie d'élimination. La demi-vie désigne le temps nécessaire pour que la concentration

plasmatique de la substance diminue de moitié. Ce paramètre varie d'un individu à l'autre. En pratique, on considère qu'un médicament n'a plus d'effet pharmacologique après 5 à 7 demi-vies.

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Ainsi, il est recommandé de prescrire chez ce type de personnes des benzodiazépines à demi-vie courte, afin de diminuer le risque d'accumulation de la molécule ou de ses métabolites en cas d'utilisation répétée, et de diminuer la posologie initiale d'environ moitié.

Chez les patients toxicomanes, les molécules à demi-vie courte possèdent un potentiel de pharmacodépendance et d'abus élevé. En effet, le potentiel de dépendance des benzodiazépines serait inversement proportionnel à leur demi-vie d'élimination (58). Il semble préférable de choisir dans ce cas des benzodiazépines à demi-vie plus longue, qui entraînent un syndrome de sevrage plus tardif et moins intense.

Benzodiazépines à demi-vie courte (inférieure à 20 heures) :

• **Classe des hypnotiques :**

Molécule	Nom commercial	Demi-vie (heure)
zolpidem	STILNOX®	2.4
triazolam	HALCION®	1 à 4
zopiclone	IMOVANE®	5
témazépam	NORMISON®	5 à 8
loprazolam	HAVLANE®	8
lormétazépam	NOCTAMIDE®	10
estazolam	NUCTALON®	17

• **Classe des anxiolytiques :**

Molécule	Nom commercial	Demi-vie (heure)
clotiazépam	VERATRAN®	4
oxazépam	SERESTA®	8
alprazolam	XANAX®	10 à 20
lorazépam	TEMESTA® EQUITAM®	10 à 20

Benzodiazépines à demi-vie longue (supérieure à 20 heures) :

• **Classe des hypnotiques :**

Molécule	Nom commercial	Demi-vie (heure)
flunitrazépam	ROHYPNOL®	16 à 35
nitrazépam	MOGADON®	16 à 48
clorazépate dipotassique	NOCTRAN®	30 à 150

• **Classe des anxiolytiques :**

Molécule	Nom commercial	Demi-vie (heure)
bromazépam	LEXOMIL®	20
clobazam	URBANYL®	20
diazépam	VALIUM®	32 à 47
loflazépate d'éthyle	VICTAN®	77
prazépam	LYSANXIA®	30 à 150
nordazépam	NORDAZ®	30 à 150
clorazépate dipotassique	TRANXENE®	30 à 150

• **Classe des anti-épileptiques :**

Molécule	Nom commercial	Demi-vie (heure)
clonazépam	RIVOTRIL®	20 à 60

• **Classe des myorelaxants :**

Molécule	Nom commercial	Demi-vie (heure)
tétrazépam	MYOLASTAN®	22

3.2. Les benzodiazépines dans la population générale

Les benzodiazépines appartiennent à la famille des psychotropes. Les psychotropes peuvent être divisés en 3 groupes :

- les hypnotiques,
- les anxiolytiques,
- les antidépresseurs.

Les benzodiazépines peuvent appartenir aux deux premiers groupes.

Dans la population générale adulte française en 2000, l'usage récent de psychotropes en général concerne 14% des hommes et 25% des femmes. Ce type de consommation augmente avec l'âge, tout en restant toujours supérieur chez les femmes. Ainsi, chez les 55-75 ans, 1 femme sur 3 a consommé des médicaments psychotropes au cours des 12 derniers mois, contre 1 homme sur 5.

L'usage récent d'anxiolytiques et / ou d'hypnotiques concerne 12% des hommes et 20% des femmes, et leur usage régulier, c'est-à-dire la prise au moins une fois par semaine au cours des 30 derniers jours, concerne 1 femme sur 5 contre 1 homme sur 10 (59).

En France en 2003, l'usage occasionnel de médicaments psychotropes chez les 12-75 ans touche environ 9 millions de personnes, l'usage régulier 3.8 millions et l'usage quotidien 2.4 millions (43).

La situation sociofamiliale a de l'influence sur cette consommation. Ainsi, il y a moins de consommateurs réguliers de psychotropes parmi les personnes mariées que chez les célibataires, et il y en a plus parmi les veufs ou veuves que parmi les divorcés. Parmi les hommes, ce sont les chômeurs qui en consomment le plus souvent. Chez les femmes, ce sont les femmes au foyer les plus grandes consommatrices (60).

Contrairement à ce qui est observé pour l'ensemble des médicaments, on trouve moins de personnes de haut niveau scolaire parmi les consommateurs de médicaments psychotropes (61).

Les benzodiazépines sont les médicaments psychotropes les plus utilisés actuellement, en France et dans le monde (62, 63).

Cette fréquence de consommation est à l'origine de nombreux cas d'intoxications. Ainsi, dans les intoxications mortelles recensées par les centres antipoison français en 2006, le bromazépam et l'oxazépam sont chacun impliqués dans 6% des cas, ce qui les classe comme les médicaments les plus fréquemment en cause.

Dans les cas d'intoxications non mortelles où la personne s'est exposée volontairement à un toxique, on retrouve le paracétamol en première place (9.8% des cas), puis 3 benzodiazépines ou apparentés : le bromazépam est impliqué dans 7% des cas, l'alprazolam dans 4.5% des cas, et le zolpidem dans 4% des cas.

Les circonstances de ces intoxications sont une conduite suicidaire dans 92.6% des cas, et une toxicomanie ou une addiction dans 3.4% des cas (64).

De par leurs effets sédatifs et amnésiants à fortes doses, les benzodiazépines peuvent être utilisées à des fins criminelles. Ainsi, ce sont les molécules les plus fréquemment retrouvées dans les cas de soumissions chimiques, où l'agresseur administre à l'insu de sa victime un ou plusieurs produits psychoactifs (65).

3.3. Les benzodiazépines chez le toxicomane

3.3.1. Sur prescription médicale

Les patients dépendants aux opiacés présentent, par rapport à la population générale :

- un risque de troubles affectifs 5 fois plus important,
- un risque de troubles anxieux 3 fois plus important,
- un risque de personnalité pathologique au moins 24 fois plus important,
- et un risque d'alcoolisme 13 fois plus important (66) : plus de 50% des toxicomanes présenteraient, à un moment ou à un autre de leur évolution, un abus ou une dépendance à l'alcool (2).

On estime ainsi à 16% la proportion de toxicomanes aux opiacés souffrant de troubles anxieux (56).

De plus, les traitements de substitution peuvent révéler des morbidités psychiatriques, dépressives ou psychotiques, et se compliquer de nouvelles dépendances comme les benzodiazépines et / ou l'alcool (67).

Les troubles psychiatriques, en particulier l'anxiété et la dépression, peuvent donc être des facteurs favorisants ou des conséquences de l'addiction. En effet, la plupart des produits psychoactifs ont un effet positif sur l'humeur dans un premier temps, pour entraîner lors d'un usage chronique, du fait des régulations neurobiologiques adaptatives secondaires, un effet négatif entraînant des manifestations anxieuses et dépressives.

Il n'est donc pas surprenant que cette population soit grande consommatrice de médicaments psychotropes, et en particulier de benzodiazépines. On observe ainsi une fréquence de prescription 2 à 5 fois plus élevée de bromazépam, zolpidem et zopiclone chez les patients sous traitement de substitution que dans la population générale (12).

En effet, même sous traitement de substitution, les benzodiazépines arrivent au premier rang des substances psychoactives licites consommées par les patients (46). Ils seraient 11% à en consommer selon les données du CEIP de Nancy de 2007 (4).

Les patients se les procurent dans 80% des cas sur prescription médicale et illégalement, par deal, dans environ 20% des cas (68). La poursuite de la consommation de benzodiazépines au cours du traitement de substitution serait un indicateur négatif de la qualité de la prise en charge (69). Il est d'ailleurs établi que l'état de pluridépendance chez le toxicomane aux opiacés est un facteur pronostique péjoratif de l'évolution.

A noter toutefois que les patients sous buprénorphine inclus dans un protocole de soins sont moins nombreux à recourir aux benzodiazépines que ceux consommant la buprénorphine en dehors de tout suivi médical (46).

Il peut paraître critiquable de prescrire des médicaments pouvant donner lieu à pharmacodépendance et / ou abus chez des patients en cours de sevrage aux opiacés. Il semble donc souhaitable de limiter l'utilisation des benzodiazépines et d'éviter leur emploi chaque fois que cela est possible.

La règle serait que la prescription ne dépasse pas 4 semaines pour les hypnotiques et 12 semaines pour les anxiolytiques. Certains auteurs proposent de diminuer la posologie de buprénorphine tant que le patient consomme des benzodiazépines, de sensibiliser les patients aux risques de l'association, de fractionner éventuellement la dispensation des benzodiazépines, d'éviter la prescription de flunitrazépam ou de clorazépate dipotassique, ou de remplacer les benzodiazépines par d'autres classes thérapeutiques comme les neuroleptiques sédatifs ou l'hydroxyzine (Atarax®) (15, 70).

3.3.2. Hors prescription médicale

La consommation d'autres substances psychoactives par les toxicomanes aux opiacés, et en particulier à l'héroïne, est très fréquente. Il faut alors distinguer les consommations occasionnelles de produits psychoactifs des consommations répondant aux critères de la dépendance.

Les toxicomanes utilisent les benzodiazépines en automédication pour des symptômes psychiatriques, en remplacement de l'héroïne pour leur effet sédatif, en contrôle de l'anxiété engendrée par la « descente » de substances psychoanaleptiques comme la cocaïne ou les amphétamines, pour prévenir ou limiter les symptômes de sevrage aux opiacés, et pour renforcer l'effet euphorisant et désinhibiteur des opiacés.

A fortes doses, les benzodiazépines sont recherchées pour leur effet stimulant paradoxal. Elles engendrent alors une ivresse, une euphorie et une désinhibition forte, éventuellement potentialisée par la prise d'alcool, et parfois accompagnée d'une agressivité et d'idées paranoïdes (71).

Les principales benzodiazépines détournées de leur usage par les consommateurs de drogue sont, en 2000, essentiellement le flunitrazépam (Rohypnol®), le diazépam (Valium®), le clorazépate (Tranxène®), l'alprazolam (Xanax®), le bromazépam (Lexomil®) en Europe, en Asie et aux Etats-Unis (68, 71).

Ce sont les mêmes molécules que l'on retrouve les plus prescrites chez des patients sous buprénorphine à la même période (68, 72).

En 2006, l'enquête OSIAP relative aux ordonnances suspectes positionne au premier rang du classement des médicaments détournés les « médicaments du système nerveux » avec 58% des citations (anxiolytiques 29%, hypnotiques et sédatifs 20%) (73).

Selon une enquête réalisée à Paris en 2007, il apparaît que l'accessibilité aux benzodiazépines en trafic de rue est importante et entraîne de ce fait un accroissement de la consommation par des usagers moins désinsérés qu'auparavant. Cette accessibilité serait due d'une part à des prescriptions médicales obtenues facilement et d'autre part à la grande proportion de ménages en disposant à domicile (9).

Cependant, la comorbidité psychiatrique observée chez les usagers de drogues amène à la prudence dans l'interprétation des données en matière de détournement de médicaments. Il est difficile de faire la part de ce qui est consommé à la recherche de la « défonce », de ce qui est utilisé comme traitement de symptômes psychiatriques.

Les patients héroïnomanes consommant des benzodiazépines semblent plus vulnérables psychologiquement et présentent plus fréquemment des antécédents de dépression.

3.3.3. Cas particulier du flunitrazépam

Selon l'enquête OPPIDUM de 1997 (68), le flunitrazépam est la benzodiazépine la plus consommée et la plus prisée par les usagers de drogues, obtenue dans un tiers des cas par « deal ». C'est également la molécule pour laquelle la suspicion de pharmacodépendance est la plus forte.

Le flunitrazépam est considéré comme une substance très puissante, connue pour générer une désinhibition qui favorise, entre autres, le passage à l'acte déviant et la perception d'un sentiment d'invincibilité. C'est ce qui est appelé « l'effet Rambo ». Cet état est fréquemment suivi d'amnésie, ce qui conduit certains usagers à commettre des actes délictueux sans réellement s'en apercevoir et sans en garder le souvenir (74). De plus, l'amnésie conduit l'utilisateur à oublier ce qu'il a déjà consommé et à perdre ainsi toute notion des risques toxiques encourus.

L'introduction du flunitrazépam parmi les produits consommés par les héroïnomanes a une signification péjorative, car marqueur de désocialisation, et est plus fréquemment retrouvée chez des consommateurs ayant débuté très jeunes leur toxicomanie et ayant peu d'activité professionnelle (75).

De plus, il existe un lien fort entre le nomadisme médical et l'association de la buprénorphine et du flunitrazépam : ainsi, un patient pour lequel un même médecin a prescrit du Subutex® et du flunitrazépam a 2 chances sur 3 d'être nomade (69).

En avril 1996, le dosage à 2mg du flunitrazépam a été retiré du marché ambulatoire français, en raison de son utilisation détournée et abusive par les toxicomanes et de son potentiel de dépendance élevé. Cette molécule arrivait d'ailleurs en première ou en seconde place selon les années des médicaments figurant sur les ordonnances falsifiées (76).

En 1998, la composition des comprimés a été modifiée par le laboratoire en raison de plusieurs cas de soumission chimique décrits avec le flunitrazépam, utilisé par les agresseurs afin de soumettre leurs victimes, et cela grâce à ses propriétés sédatives et amnésiantes. Le Rohypnol® est alors surnommé la « drogue du violeur ». Les comprimés se dissolvent dorénavant plus lentement dans les liquides et font virer au vert les liquides transparents. Cela permet de déceler plus facilement la présence du produit dans une boisson si on l'a introduit à l'insu du consommateur.

En février 1999, le conditionnement est modifié : les boîtes de 20 comprimés sont retirées du marché et remplacées par des boîtes de 7 ou de 14 comprimés.

Selon l'AFSSAPS, ces décisions ont pour résultat une diminution sensible de la consommation du Rohypnol® 1mg, de 40% entre 1997 et 1999.

En février 2001, compte tenu de la persistance du détournement important du produit dosé à 1mg, les conditions de prescription sont modifiées : la prescription médicale doit dorénavant s'effectuer en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée, pour une durée maximum de 14 jours avec délivrance fractionnée de 7 jours, et seules les boîtes de 7 comprimés sont désormais disponibles.

De plus, depuis un arrêté du 1^{er} avril 2008, il est obligatoire pour le médecin prescripteur de mentionner sur l'ordonnance le nom de la pharmacie dispensatrice choisie par le patient (35).

Suite à ces multiples restrictions, le flunitrazépam est devenu de plus en plus rare sur le marché noir. Il semble que la diminution de sa disponibilité provoque en remplacement un développement de l'usage détourné du clonazépam (Rivotril®) et du diazépam (Valium®) (43, 77).

4. L'association BHD et benzodiazépines

4.1. Etudes cliniques

Des études expérimentales réalisées chez les rats montrent des effets dépresseurs respiratoires modérés de l'injection intraveineuse de fortes doses de buprénorphine seule, et de benzodiazépines seules. Par contre, l'association intraveineuse de ces deux types de molécules induit une dépression respiratoire profonde, rapide et prolongée, en faveur d'un effet synergique du point de vue pharmacologique (78).

Ainsi, les concentrations plasmatiques en métabolites actifs des benzodiazépines injectées seraient doublées lorsque le rat a reçu au préalable de la buprénorphine (79).

De même, la dose létale moyenne de la buprénorphine chez le rat serait fortement abaissée lorsque le flunitrazépam est associé (67).

Une étude récente comparant l'effet de différentes benzodiazépines à doses thérapeutiques en association avec la buprénorphine met en évidence des différences d'effets selon la molécule : le clonazépam associé à la buprénorphine augmente significativement la PaCO₂, tandis que le nordiazépam diminue la PaO₂ (80).

Le mécanisme d'interaction entre la buprénorphine et les benzodiazépines n'est toujours pas élucidé à ce jour. Ces études mettent en évidence un effet dépresseur respiratoire résultant de la synergie pharmacologique entre les molécules, même à doses thérapeutiques. Bien qu'effectuées chez l'animal, elles apportent des arguments incitant les prescripteurs à la plus grande prudence quant à une éventuelle coprescription chez un même patient.

D'autres travaux portant sur les récepteurs opioïdes et réalisés chez le rat montrent que la prise chronique de buprénorphine induit une hyperactivité persistante, tandis que son administration aiguë a un effet anxiogène. Ces deux effets semblent totalement supprimés par l'addition d'une benzodiazépine, le clorazépate, ce qui pourrait en partie expliquer l'appétence pour cette molécule de certains patients pharmacodépendants aux opiacés traités par buprénorphine (81, 82).

4.2. Cas de décès dans la littérature scientifique

Les 4 premiers cas de décès mondiaux attribués à la prise concomitante de buprénorphine et de benzodiazépines ont été décrits par Tracqui *et al.* en 1997 (21). Il s'agit de la première mise en évidence de la buprénorphine et de son métabolite primaire dans des prélèvements post-mortem humains. Les concentrations sanguines en buprénorphine y sont d'ordre thérapeutique ou légèrement supra-thérapeutique, et des benzodiazépines sont retrouvées à doses thérapeutiques dans les 4 cas étudiés. Il n'y a aucun autre composé toxique retrouvé. Un des 4 sujets s'est injecté la buprénorphine, et 3 sujets sur 4 présentent une imprégnation éthylique modérée.

En 1998, Tracqui *et al.* publient une nouvelle série de 20 décès en rapport avec une prise de buprénorphine haut dosage (83). Dans tous les cas sauf un, l'association à un autre psychotrope est retrouvée : il s'agit de benzodiazépines dans 85% des cas, et plus particulièrement de clorazépate dipotassique dans 15 cas sur 17. D'autre part, il existe une forte suspicion d'injection intraveineuse de buprénorphine dans 8 des 20 cas.

L'institut de médecine légale de Clermont-Ferrand rapporte 6 nouveaux cas autopsiques en 1998 où l'association buprénorphine haut dosage et benzodiazépines est retrouvée (84). L'injection de buprénorphine est suspectée dans 4 cas sur 6. Les taux plasmatiques de benzodiazépines sont d'ordre thérapeutique dans tous les cas.

En 1999, les données officielles françaises relatives aux décès répertoriés pour surdosage en buprénorphine comptabilisent 11 cas dont 5 avec association au flunitrazépam et 4 avec du clorazépate dipotassique (85).

Une étude rétrospective publiée en 2001 relate deux séries de cas de décès impliquant la buprénorphine de 1996 à 2000, soit au total 117 sujets (86). La première série retrouve des benzodiazépines associées à la buprénorphine dans 79.5% des cas, et la seconde série dans 76.9% des cas. La buprénorphine est l'unique composé psychotrope retrouvé dans 1 seul cas, et le décès est alors dû à un syndrome de Mendelsson confirmé par l'autopsie. Des traces d'injection intraveineuse sont retrouvées chez la moitié des sujets.

En 2002, 13 nouveaux cas sont décrits (87). Encore une fois, la prise concomitante de psychotropes est retrouvée chez tous les sujets : il s'agit de benzodiazépines dans 9 cas sur 13.

Toutes ces études et d'autres encore (88, 89, 90, 91, 92) arrivent aux mêmes conclusions :

- les décès impliquant la buprénorphine sont apparus peu après l'autorisation de mise sur le marché de la formulation à haut dosage.
- dans la quasi totalité des cas, une association à un ou plusieurs psychotropes est retrouvée. Les psychotropes les plus fréquemment en cause sont alors des molécules appartenant à la classe des benzodiazépines.
- l'injection intraveineuse est fréquemment retrouvée et constituerait vraisemblablement un second facteur de risque.
- chez les sujets décédés, le syndrome asphyxique est constant à l'autopsie (cyanose distale, congestion multiviscérale, œdème pulmonaire).
- les taux plasmatiques de buprénorphine sont le plus souvent faibles, d'ordre thérapeutique ou légèrement supra-thérapeutique. Comme nous l'avons vu

dans les propriétés pharmacologiques de la buprénorphine, la molécule possède une grande lipophilie et se distribue en quasi totalité dans le secteur extravasculaire. Les taux sanguins sont donc médiocrement corrélés au niveau réel d'imprégnation, d'où la possibilité d'intoxications graves malgré des valeurs sanguines faibles. Les études précédemment citées mettent d'ailleurs en avant des concentrations tissulaires (encéphaliques, rénales, myocardiques et hépatiques) en buprénorphine considérablement supérieures aux concentrations sanguines.

- les benzodiazépines retrouvées présentent des concentrations plasmatiques généralement d'ordre thérapeutique.
- une imprégnation alcoolique est fréquemment décrite, dont l'origine antemortem est parfois discutée lorsque les cadavres autopsiés sont en état de décomposition avancée.

En résumé, les décès liés à la buprénorphine haut dosage seraient donc dus dans la quasi totalité des cas à l'injection intraveineuse du produit ou à sa prise orale en association avec des benzodiazépines, éventuellement potentialisées par la consommation d'alcool.

Des recommandations à destination des prescripteurs sont donc incluses dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la monographie Vidal® de la buprénorphine haut dosage. Elles informent du risque de dépression respiratoire potentiellement mortel lié à l'association avec des benzodiazépines, conseillent d'utiliser des posologies faibles et d'éviter cette association en cas de risque de mésusage (34).

2^{ème} partie :

Etude quantitative

L'étude se propose :

- de dénombrer les patients traités par buprénorphine haut dosage seule et ceux traités concomitamment par benzodiazépines dans l'agglomération nancéenne,
- de mesurer les quantités prescrites à chaque patient,
- de décrire les comportements des patients en comptabilisant le nombre de prescripteurs et de pharmacies dont ils ont bénéficié sur la période étudiée.

Afin de déterminer précisément le pourcentage de coprescription buprénorphine haut dosage et benzodiazépines, nous devons obtenir des chiffres exacts sur une période donnée.

Avec l'autorisation du Directeur Régional du Service Médical de la région Nord-Est de la CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés), et par l'intermédiaire du département d'analyse des données, nous avons pu avoir accès à ces informations.

Nous devons au préalable déterminer toutes les variables à recueillir.

Nous avons décidé de réaliser une étude rétrospective d'une durée de six mois, comptabilisant les remboursements de buprénorphine haut dosage seule d'une part, et les remboursements de buprénorphine haut dosage associés sur la même période à au moins un remboursement de benzodiazépines d'autre part.

Afin d'étudier le profil des usagers et de mettre en évidence d'éventuelles différences entre les deux groupes, nous avons intégré à la recherche plusieurs variables telles que l'âge, le sexe, la posologie journalière de buprénorphine haut dosage, le nombre de prescripteurs différents recensés sur la période étudiée, le nombre de pharmacies dispensatrices.

Dans cette deuxième partie, nous présenterons tout d'abord la méthodologie de notre étude.

Puis, nous exposerons et analyserons les résultats obtenus.

Enfin, nous discuterons de la pertinence de ces résultats en les comparant à d'autres travaux.

1. Matériel et méthodes

1.1. Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude quantitative transversale, descriptive, basée sur les données du Régime Général de l'Assurance Maladie, d'une durée de six mois (de début janvier à fin juin 2007).

L'individu statistique est le patient.

1.2. Population étudiée

La population source est représentée par les patients ayant eu des prescriptions de buprénorphine haut dosage par un médecin généraliste exerçant en cabinet libéral, sur la période du premier semestre 2007, remboursées par la CPAM de Nancy.

Pour ces patients est recherchée ensuite l'éventuelle prescription de benzodiazépines sur la même période, par le même médecin généraliste ou par un autre.

1.2.1. Critères d'inclusion

Chaque patient inclus devait avoir eu au moins un remboursement par mois de buprénorphine haut dosage sur les six mois étudiés. En effet, la prescription médicale de ce traitement de substitution est au maximum d'une durée de 28 jours, et non renouvelable. Ceci nous permet d'éviter l'inclusion de patients consommateurs occasionnels qui pourrait fausser les chiffres obtenus.

1.2.2. Critères d'exclusion

Les prescriptions hospitalières ne sont pas comptabilisées, ni les prescriptions issues d'un médecin exerçant une autre spécialité que la médecine générale.

1.2.3. Recueil des données

Le Régime Général des travailleurs salariés dispose dans chaque CPAM, avec le Système Informationnel de l'Assurance Maladie (SIAM), d'une base de données où sont enregistrées toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux.

Cette base de données contient des informations administratives et comptables sur les bénéficiaires de ces prestations, sur les professionnels de santé et sur les montants remboursés. Elle comporte l'identification précise, sous forme de codes, des médicaments délivrés.

Les différentes données ont donc été recueillies par requêtes informatiques du SIAM.

Ceci permet d'obtenir des données respectant l'anonymat des patients et des prescripteurs.

1.2.4. Analyse statistique

Les tests statistiques ont été réalisés par le Service d'Epidémiologie Et Evaluation Cliniques du CHU de Nancy.

L'analyse statistique y a été effectuée à l'aide du logiciel Epi Info®.

Nous avons étudié les données recueillies au cours de notre étude par le « test de χ^2 ».

Ce test permet d'évaluer l'importance des écarts entre des fréquences observées à l'intérieur d'échantillons aléatoires et des fréquences théoriques qui devraient être observées si l'hypothèse nulle était vraie. L'hypothèse nulle affirme qu'il n'existe aucune différence significative entre les fréquences observées dans « nos groupes d'individus » et les fréquences attendues.

Nous avons choisi un seuil de signification du test (risque de 1^{ère} espèce dit « risque α ») à 5%.

1.3. Variables recueillies

1.3.1. Effectif total

Le nombre total de patients ayant demandé au moins un remboursement par mois de buprénorphine haut dosage à la CPAM de Nancy sur la période du premier semestre 2007 a été répertorié.

Cet effectif total comprend les deux groupes de patients pour lesquels chaque variable est ensuite mesurée : le groupe ayant un traitement de substitution par buprénorphine haut dosage non associé à une benzodiazépine, et le groupe des patients prenant les deux traitements conjointement.

Cette répartition des patients nous permettra ensuite, en comparant les différentes variables recueillies, de mettre en évidence des différences significatives entre les deux groupes, afin de mieux comprendre dans quels cas il existe une prise de benzodiazépines.

1.3.2. Effectif bénéficiant d'une prescription de benzodiazépines

Nous avons mis en évidence le nombre de patients ayant bénéficié sur cette période d'au moins un remboursement de benzodiazépines.

Pour cela, nous avons interrogé le SIAM, en listant les benzodiazépines recherchées par leur code CIP (Club Inter Pharmaceutique). Le code CIP est le numéro d'identification à 7 chiffres d'AMM attribué à chaque spécialité pharmaceutique et publié au Journal Officiel.

Les molécules que nous avons recherchées sont :

- alprazolam 0.25 mg et 0.50 mg
- bromazépam 6 mg
- clobazam 5 mg, 10 mg et 20 mg
- clorazépate dipotassique 5 mg, 10 mg et 20 mg
- clorazépate dipotassique+acépromazine maléate+acéprométazine maléate
10 mg
- clotiazépam 5 mg et 10 mg

- diazépam 2 mg, 5 mg, 10 mg et la forme buvable
- estazolam 2 mg
- flunitrazépam 1 mg
- loflazépate d'éthyle 2 mg
- loprazolam 1 mg
- lorazépam 1 mg et 2.5 mg
- lormétazepam 1 mg et 2 mg
- nitrazépam 5 mg
- nordazépam 7.5 mg et 15 mg
- oxazépam 10 mg et 50 mg
- prazépam 10 mg, 40 mg et la forme buvable
- témazépam 10 mg et 20 mg
- tétrazépam 50 mg
- triazolam 0.125 mg
- zopiclone 3.75 mg et 7.5 mg
- zolpidem 10 mg

1.3.3. Age

Chaque patient inclus a été classé par âge.

Les différentes classes d'âge retenues sont :

- moins de 20 ans
- 20 à 24 ans
- 25 à 29 ans
- 30 à 34 ans
- 35 à 39 ans
- 40 ans et plus

1.3.4. Sexe

Le nombre d'hommes et de femmes a été recensé.

1.3.5. Nombre de prescripteurs différents

Nous souhaitons analyser par cette variable s'il existe un nomadisme médical important et s'il est corrélé à des posologies journalières de buprénorphine haut

dosage plus importantes, à une tranche d'âge particulière, et surtout à une proportion plus élevée de patients sous benzodiazépines.

Un nombre important de prescripteurs différents, comme retrouvé dans certaines études (72, 93), est parfois lié à une consommation plus fréquente de benzodiazépines (39, 78) et tend à prouver qu'il existe des patients revendant tout ou une partie des produits sur le marché parallèle.

Nous avons demandé au département d'analyse des données du Service Médical de la région Nord-Est de la CNAMTS de nous indiquer l'effectif des patients ayant 1, 2, 3, ou 4 prescripteurs différents et plus recensés sur la période étudiée, ainsi que le nombre maximal et la médiane.

1.3.6. Nombre de pharmacies dispensatrices différentes

Ce chiffre est en général similaire au nombre de prescripteurs et est donc également un indicateur de mésusage et / ou de nomadisme médical.

1.3.7. Posologie journalière moyenne de buprénorphine haut dosage

Elle a été calculée en divisant la dose totale délivrée par la durée de l'étude.

La dose totale délivrée a été estimée à partir des facturations qui mentionnent les quantités délivrées en nombre de boîtes et le dosage unitaire de chaque boîte véhiculée dans le système d'information par le code CIP.

La posologie est répartie en plusieurs sous-classes :

- moins de 4 mg par jour
- entre 4 mg et 7.9 mg
- entre 8 mg et 15.9 mg
- entre 16 mg et 23.9 mg
- plus de 24 mg par jour.

La dose de 16 mg est celle maximale prévue par l'avis de la commission de transparence du 7 novembre 2001.

Une posologie à plus de 16 mg par jour, malgré des variations interindividuelles de la biodisponibilité sublinguale (48), n'exclut pas un mésusage du produit : revente, prises fractionnées, injection ou sniff (72, 94).

Une posologie élevée est-elle corrélée à une prise de benzodiazépines plus fréquente, signant une polytoxicomanie ou un mésusage ? (78)

Au contraire, une prise de benzodiazépines associée est-elle un signe de manque et donc de sous-dosage en buprénorphine ?

C'est à ces questions que nous voulions répondre.

1.3.8. Bénéficiaires de la Couverture Maladie Universelle (CMU)

Connaître le pourcentage de patients substitués par buprénorphine haut dosage bénéficiant de la CMU est un indicateur de l'état financier dans lequel se trouve le patient.

Cette variable est intéressante à recueillir, afin de mettre en évidence une différence en termes de précarité entre les deux groupes d'individus.

Certaines études ont montré que les patients prenant des benzodiazépines sont généralement plus précarisés (13, 69, 95).

De plus, cela peut mettre en évidence l'importance de la désinsertion socioprofessionnelle de la population en traitement de substitution (93).

1.3.9. Pourcentage de chaque benzodiazépine

Parmi toutes les molécules recherchées, nous avons demandé à la CNAMTS de nous fournir le pourcentage que représente chacune d'elle sur l'ensemble des délivrances.

Cela permet de visualiser les produits les plus prescrits par ordre de fréquence.

2. Résultats

2.1. Effectifs

L'effectif total des patients inclus dans l'étude s'élève à **1655**.

Cette valeur représente le nombre de patients ayant demandé le remboursement d'au moins une prescription par mois de buprénorphine haut dosage à la CPAM de Nancy sur la période du premier semestre 2007.

Il est divisé en deux groupes :

- le **groupe n°1** concerne les patients bénéficiant d'une prescription de buprénorphine haut dosage sans prescription de benzodiazépines sur la même période. Il comprend 1137 personnes.
- le **groupe n°2** concerne les patients bénéficiant d'une prescription simultanée de buprénorphine haut dosage et d'au moins une benzodiazépine sur la période étudiée. Il comprend 518 personnes.

Il y a donc 31.3% des patients traités par buprénorphine haut dosage qui consomment des benzodiazépines sur la période étudiée.

	Groupe 1	Groupe 2	Total
Effectif	1137	518	1655
Pourcentage	68,7%	31,3%	100%

Tableau 1: Effectifs des deux groupes

2.2. Répartition en fonction du sexe

	Groupe 1		Groupe 2	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Hommes	888	78,1%	393	75,9%
Femmes	249	21,9%	125	24,1%
Total	1137	100%	518	100%

Tableau 2: Répartition hommes / femmes dans chacun des deux groupes

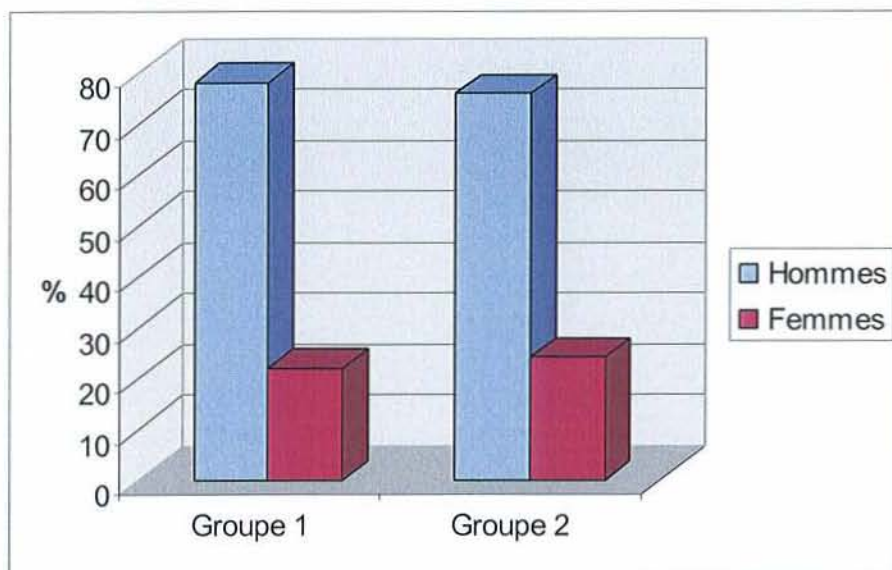


Figure 1: Répartition hommes / femmes dans chacun des deux groupes

Les femmes sont proportionnellement plus nombreuses dans le groupe 2 : elles représentent 24,1% de l'effectif du groupe 2 contre 21,9% du groupe 1.

Le sex-ratio (calculé par le nombre d'hommes divisé par le nombre de femmes) illustre bien cela : il est de 3.1 hommes pour une femme dans le groupe 2 contre 3.6 dans le groupe 1.

Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative au risque $\alpha = 5\%$.

2.3. Proportion de patients bénéficiant de la CMU

Le groupe n°1 comprend 40.1% de patients bénéficiaires de la CMU, contre 51.9% pour le groupe n°2. Cette différence observée dans l'échantillon est très significative statistiquement ($p = 10^{-6}$).

	Groupe 1		Groupe 2	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
CMU	456	40,1%	269	51,9%
Non CMU	681	59,9%	249	48,1%
Total	1137	100%	518	100%

Tableau 3: Pourcentage des patients bénéficiant de la CMU dans chacun des deux groupes

2.4. Classes d'âge

Nous pouvons calculer la proportion d'individus comprise dans chaque classe d'âge. Cela nous permet de mettre en évidence les classes d'âge les plus représentées au sein de la population étudiée.

	Groupe 1	Groupe 2
< 20 ans	1,6%	1%
20 à 24 ans	18,6%	14,7%
25 à 29 ans	29,5%	27,4%
30 à 34 ans	22%	23,4%
35 à 39 ans	17,7%	18,3%
≥ 40 ans	10,6%	15,2%
Total	100%	100%

Tableau 4: Répartition des classes d'âge dans chacun des deux groupes

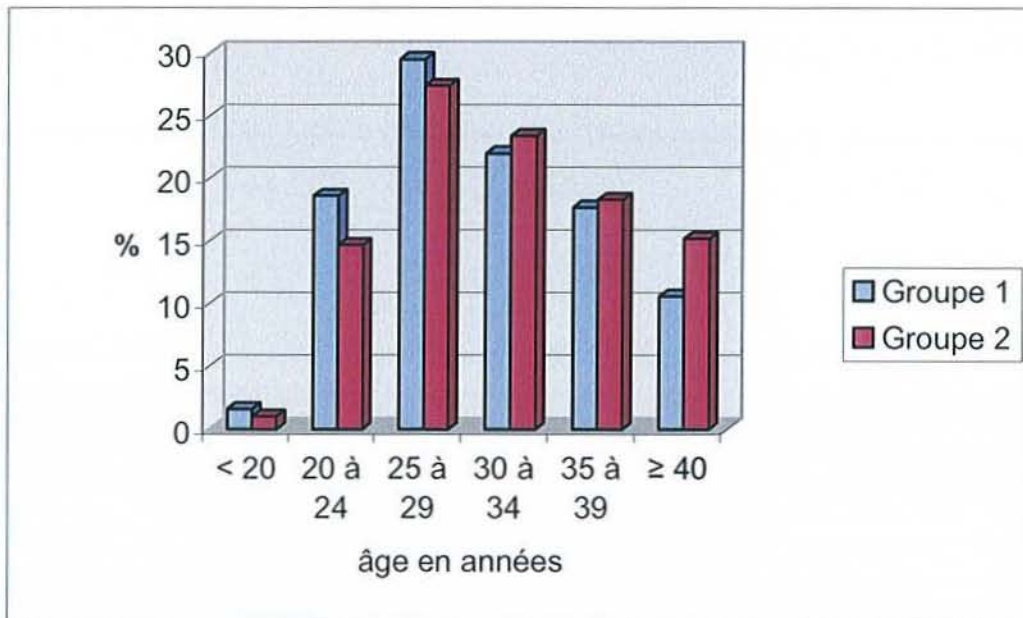


Figure 2: Répartition des classes d'âge dans chacun des deux groupes

Pour les deux groupes, la classe d'âge comprenant le plus grand nombre de patients est celle de 25 à 29 ans.

Nous remarquons que les individus de moins de 20 ans sont très peu nombreux dans notre échantillon.

D'après l'histogramme, les patients de plus de 30 ans sont proportionnellement plus nombreux dans le groupe 2 que dans le groupe 1 : respectivement 57.5% contre 50.3%. Cette différence est statistiquement significative ($p = 0.01$).

	Groupe 1		Groupe 2	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
≥ 30 ans	572	50.3%	295	57.5%
< 30 ans	565	49.7%	223	42.5%
Total	1137	100%	518	100%

Tableau 5: Répartition des patients de plus ou moins 30 ans dans chacun des deux groupes

2.5. Posologie journalière de buprénorphine haut dosage

La posologie moyenne est de 4.95 mg/j dans le groupe n°1, contre 5.41 mg/j dans le groupe n°2.

La posologie maximale calculée pour un même patient est de 39.06 mg/j dans le groupe n°1, contre 31.25 mg/j dans le groupe n°2.

Nous pouvons établir la proportion de patients comprise dans chaque classe de posologie journalière.

	Groupe 1	Groupe 2
< 4 mg	38,6%	37,1%
4 à 7,9 mg	34,9%	30,1%
8 à 15,9 mg	21,5%	25,1%
16 à 23,9 mg	4,1%	6%
≥ 24 mg	0,8%	1,7%
Total	100%	100%

Tableau 6: Répartition des posologies journalières moyennes de BHD dans chacun des deux groupes

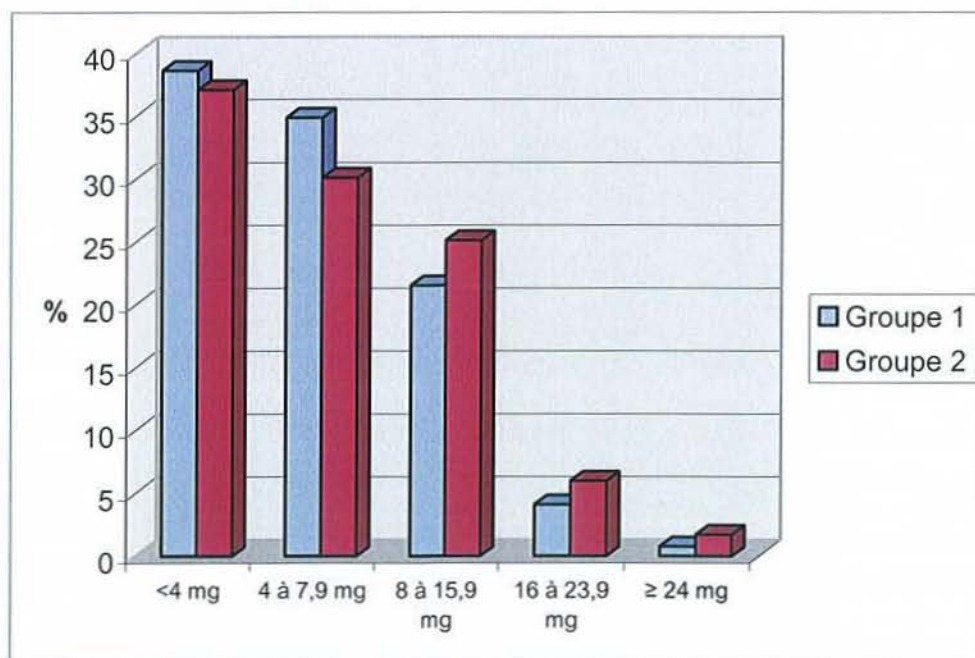


Figure 3: Répartition des posologies journalières moyennes de BHD dans chacun des deux groupes

Pour les deux groupes étudiés, la majorité des patients consomment donc moins de 4 mg par jour de buprénorphine haut dosage.

Plus la posologie augmente plus l'effectif diminue, et ce dans les deux groupes.

Nous pouvons voir que le nombre de patients pour lesquels la posologie est supérieure à 24 mg/j est très faible pour les deux groupes.

Rappelons que la posologie moyenne de buprénorphine préconisée en entretien est de 8 à 16 mg/j (34).

Dans notre étude, il y a 21.6% des patients qui reçoivent la dose préconisée dans le groupe 1 et 25.1% dans le groupe 2. Il y a donc proportionnellement plus de patients recevant la posologie préconisée dans le groupe 2. Toutefois, cette différence observée dans notre échantillon n'est pas significative statistiquement.

Par contre, les posologies élevées supérieures à 16 mg/j sont proportionnellement plus fréquentes dans le groupe 2. Cette différence est significative statistiquement avec $p = 0.02$.

	Groupe 1		Groupe 2	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
< 8 mg/j	836	73,5%	348	67,2%
8-15,9 mg/j	245	21,6%	130	25,1%
≥ 16 mg/j	56	4,9%	40	7,7%
Total	1137	100%	518	100%

Tableau 7: Effectif en fonction des posologies journalières moyennes de BHD dans chacun des deux groupes

2.6. Nombre de prescripteurs différents par patient

Pour les deux groupes, la médiane des prescripteurs par patient au cours de la période étudiée est de 1.

63.9% des patients du groupe 1 et 54.6% des patients du groupe 2 n'ont qu'un seul prescripteur.

Par contre, certains patients cumulent les prescripteurs.

Ainsi, dans le groupe n°1, le nombre de prescripteurs maximal par patient est de 9. Ces 9 médecins ont donc tous prescrit de la buprénorphine haut dosage au même patient.

De même, dans le groupe n°2, le nombre maximal de prescripteurs pour un patient est de 12. Ici, les médecins ont prescrit de la buprénorphine et / ou des benzodiazépines.

Nous avons recherché le nombre de prescripteurs différents par patient : de 1 à plus de 4.

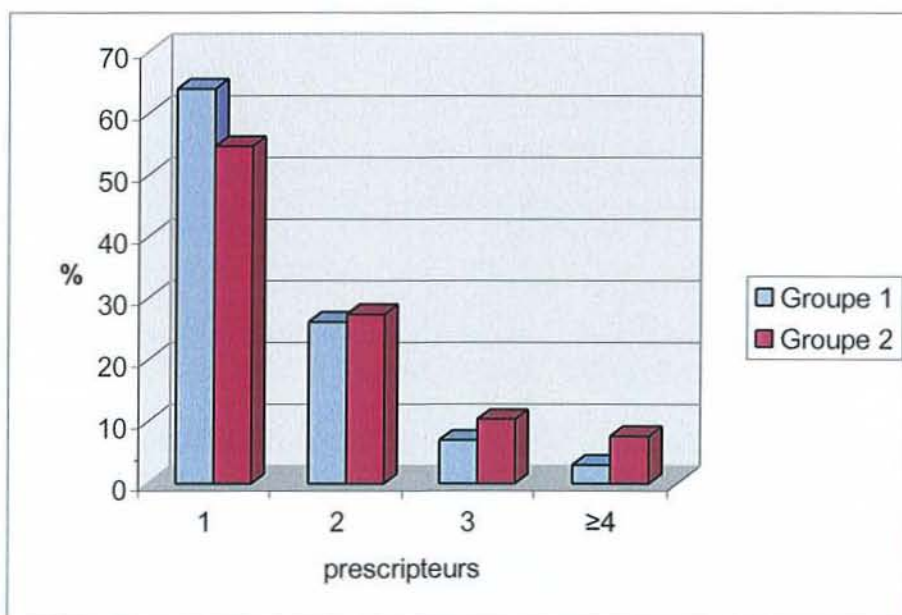


Figure 4: Nombre de prescripteurs différents par patient dans chacun des deux groupes

Nous pouvons voir que la proportion de patients ayant plus d'un prescripteur est supérieure dans le groupe 2. Cette différence est très significative statistiquement ($p = 0.0003$).

Dans le groupe n°2, il existe 39 personnes ayant au moins 4 prescripteurs différents, soit 7.5% de l'effectif. Ce chiffre est nettement moins élevé pour le groupe n°1 : 34 personnes soit 3%. Cette différence est là encore très significative statistiquement ($p = 0.00003$).

2.7. Nombre de pharmacies dispensatrices par patient

Le nombre médian de pharmacies dispensatrices de traitement est de 1 pour les deux groupes.

De la même manière que pour les prescripteurs, le nombre de pharmacies pour un même patient se révèle parfois très élevé.

Dans le groupe n°1, il est au maximum de 9.

Dans le groupe n°2, il est au maximum de 11.

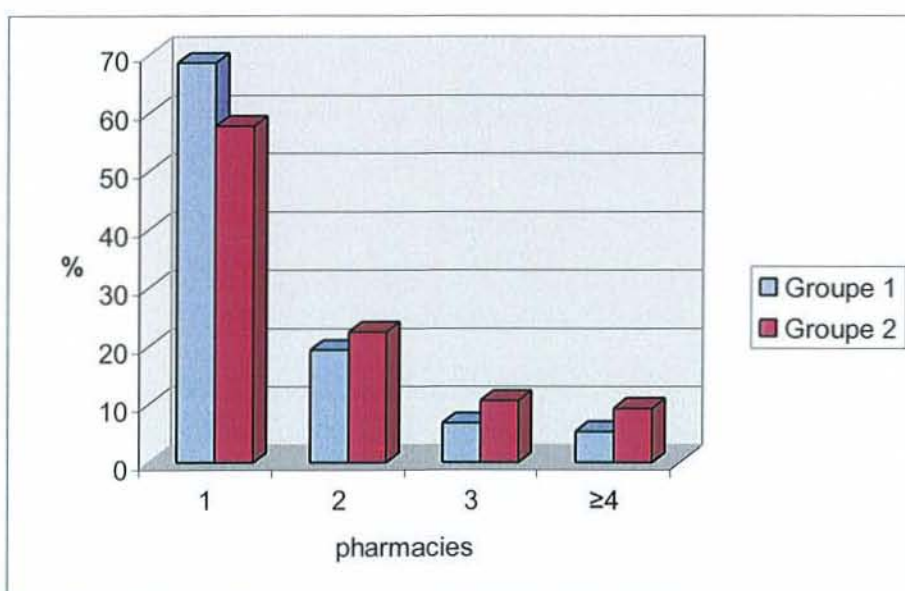


Figure 5: Nombre de pharmacies différentes par patient dans chacun des deux groupes

Comme nous pouvions nous y attendre, le nombre de pharmacies par patient évolue dans le même sens que le nombre de prescripteurs.

Ainsi, la majorité des patients n'ont qu'une seule pharmacie, dans les deux groupes.

Le groupe n°2 comprend proportionnellement plus de patients ayant plus d'une pharmacie dispensatrice de traitement. Cette différence observée est extrêmement significative du point de vue statistique ($p = 10^{-7}$).

2.8. Croisement des données

2.8.1. Sexe et classes d'âge

La proportion d'hommes et de femmes varie beaucoup selon la classe d'âge étudiée.

Si l'on calcule le sex-ratio (nombre d'hommes / nombre de femmes) pour chaque classe d'âge, on obtient :

	Groupe 1	Groupe 2
<20 ans	5	1,5
20 à 24 ans	2,3	1,9
25 à 29 ans	3,2	3,3
30 à 34 ans	4,5	4,5
35 à 39 ans	5,9	2,6
≥40 ans	3,3	3,9

Tableau 8: Sex-ratio en fonction des classes d'âge des patients dans chacun des deux groupes

On remarque que, toutes catégories d'âge confondues, il y a toujours plus d'hommes que de femmes, avec donc un sex-ratio supérieur à 1.

Chez les moins de 20 ans, il y a 5 hommes pour 1 femme dans le groupe 1, contre 1.5 hommes pour 1 femme dans le groupe 2. Cependant, cette différence

n'est pas significative compte tenu du faible effectif des moins de 20 ans pour les deux groupes.

Dans la catégorie des 35 à 39 ans, le sex-ratio est beaucoup plus important dans le groupe 1 que dans le groupe 2. Cela sous-entend que, pour les personnes âgées de 35 à 39 ans, on retrouve proportionnellement plus de femmes dans le groupe 2 que dans le groupe 1.

2.8.2. Sexe et posologies journalières de buprénorphine haut dosage

	Groupe 1			Groupe 2		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
<8 mg/j	77,2%	22,8%	100%	75,6%	24,4%	100%
8 à 15,9 mg/j	78,8%	21,2%	100%	78,5%	21,5%	100%
≥16 mg/j	89,3%	10,7%	100%	70%	30%	100%

Tableau 9: Répartition hommes / femmes selon la posologie journalière moyenne de BHD dans chacun des deux groupes

A moins de 8 mg/j de buprénorphine, nous voyons que les femmes sont proportionnellement plus nombreuses dans le groupe 2.

Cela est également le cas pour des posologies élevées supérieures à 16 mg/j, où l'on retrouve proportionnellement 3 fois plus de femmes dans le groupe 2 que dans le groupe 1.

Pour les posologies recommandées, la proportion d'hommes et de femmes est similaire dans les deux groupes.

2.8.3. Posologie journalière de buprénorphine haut dosage et classes d'âge

Nous avons vu précédemment que les patients recevant une posologie élevée de buprénorphine supérieure ou égale à 16 mg/j sont proportionnellement plus nombreux à appartenir au groupe n°2.

Si nous analysons maintenant les classes d'âge se rapportant à ces fortes posologies, nous pouvons mettre en évidence une différence entre les deux groupes. Ainsi, les patients de plus de 35 ans recevant au moins 16 mg/j de buprénorphine sont proportionnellement deux fois plus nombreux dans le groupe 2 que dans le groupe 1 : 12.1% contre 5.9%.

	Groupe 1		Groupe 2	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
≥ 35 ans avec posologie ≥16 mg/j	19	5,9%	21	12,1%
≥ 35 ans avec posologie <16 mg/j	303	94,1%	153	87,9%
Total	322	100%	174	100%

Tableau 10: Pourcentage de posologies moyennes de BHD supérieures à 16 mg/j chez les plus de 35 ans dans chacun des deux groupes

2.8.4. Posologie journalière de buprénorphine haut dosage et nombre de prescripteurs

- **Patients ayant un seul prescripteur :**

Nous avons montré précédemment que les patients des deux groupes sont en majorité suivis par un seul et unique prescripteur.

Analysons maintenant les posologies journalières en buprénorphine de ces patients :

	Groupe 1		Groupe 2	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
< 4 mg/j	321	44,2%	120	42,4%
4-7,9 mg/j	251	34,6%	94	33,2%
8-15,9 mg/j	134	18,5%	58	20,5%
≥ 16 mg/j	20	2,7%	11	3,9%
Total	726	100%	283	100%

Tableau 11: Répartition des posologies journalières moyennes de BHD chez les patients n'ayant qu'un seul prescripteur, dans chacun des deux groupes

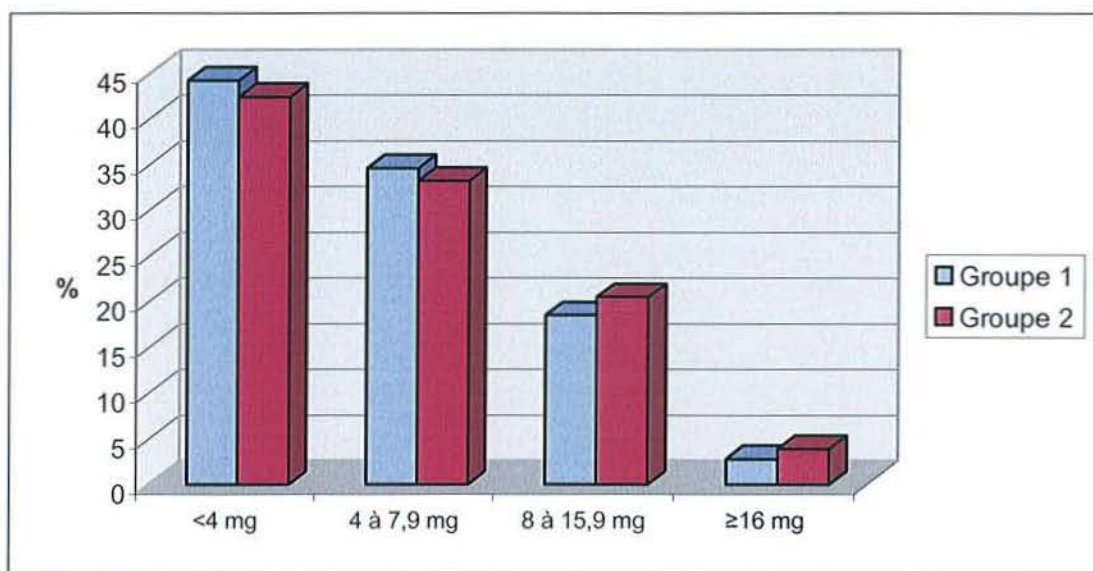


Figure 6: Répartition des posologies journalières moyennes de BHD chez les patients n'ayant qu'un seul prescripteur, dans chacun des deux groupes

Nous remarquons que la plupart d'entre eux sont à moins de 4 mg/j (44.2% dans le groupe 1 et 42.4% dans le groupe 2).

Pour les posologies supérieures ou égales à 8 mg/j, la proportion de patients est plus élevée dans le groupe 2.

Nous voyons aussi que leur effectif diminue tandis que la posologie journalière augmente. Les patients ayant un seul prescripteur ne sont en effet que 2.7% pour le groupe 1, et 3.9% dans le groupe 2 à prendre plus de 16 mg/j de buprénorphine.

- **Patients ayant au moins 4 prescripteurs différents :**

Nous avons déjà démontré qu'ils étaient proportionnellement plus nombreux dans le groupe 2.

L'analyse de leur posologie en buprénorphine met en évidence une quantité comprise entre 8 et 15.9 mg/j pour la majorité d'entre eux (41.2% pour le groupe 1 et 43.6% dans le groupe 2).

Ils sont tout de même nombreux à avoir une posologie élevée supérieure à 16 mg/j, surtout dans le groupe 2 (30.8% contre 23.5% dans le groupe 1).

	Groupe 1		Groupe 2	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
< 4 mg/j	1	2,9%	3	7,7%
4-7,9 mg/j	11	32,4%	7	17,9%
8-15,9 mg/j	14	41,2%	17	43,6%
≥ 16 mg/j	8	23,5%	12	30,8%
Total	34	100%	39	100%

Tableau 12: Répartition des posologies journalières moyennes de BHD chez les patients ayant 4 prescripteurs et plus, dans chacun des deux groupes

- **Posologie de buprénorphine inférieure à 16 mg/j :**

Prenons maintenant l'effectif des patients qui sont à moins de 16 mg/j de buprénorphine. Parmi eux, ils ne sont que 2.4% dans le groupe 1 et 5.6% dans le groupe 2 à avoir au moins 4 prescripteurs.

	Groupe 1		Groupe 2	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Posologie de BHD < 16 mg/j avec < 4 prescripteurs	1055	97,6%	451	94,4%
Posologie de BHD < 16 mg/j avec ≥ 4 prescripteurs	26	2,4%	27	5,6%
Total	1081	100%	478	100%

Tableau 13: Nombre de prescripteurs différents chez les patients dont la posologie moyenne de BHD est inférieure à 16 mg/j, dans chacun des deux groupes

- **Posologie de buprénorphine supérieure ou égale à 16 mg/j :**

Par contre, si l'on considère la population ayant au moins 16 mg/j de buprénorphine, on obtient 14,3% des patients du groupe 1 et 30% du groupe 2 qui ont au moins 4 prescripteurs.

	Groupe 1		Groupe 2	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Posologie de BHD ≥ 16 mg/j avec < 4 prescripteurs	48	85,7%	28	70%
Posologie de BHD ≥ 16 mg/j avec ≥ 4 prescripteurs	8	14,3%	12	30%
Total	56	100%	40	100%

Tableau 14: Nombre de prescripteurs différents chez les patients dont la posologie moyenne de BHD est supérieure à 16 mg/j, dans chacun des deux groupes

2.9. Classement des benzodiazépines prescrites

Nous avons recherché le pourcentage de chacune des benzodiazépines présentées au remboursement par les sujets du groupe 2, afin d'obtenir une hiérarchisation des molécules et identifier quelles sont les plus prescrites ou les plus recherchées par les patients.

Molécule	Nom commercial	Effectif	Pourcentage
oxazépam	SERESTA®	626	18%
zopiclone	IMOVANE®	572	16,4%
zolpidem	STILNOX®	417	12%
alprazolam	XANAX®	386	11%
bromazépam	LEXOMIL®	319	9%
diazépam	VALIUM®	308	8,9%
tétrazépam	MYOLASTAN®	237	6,8%
clorazébate	TRANXENE®	213	6,1%
clorazébate	NOCTRAN®	139	4%
flunitrazépam	ROHYPNOL®	85	2,4%
prazépam	LYSANXIA®	54	1,6%
lorazépam	TEMESTA®	52	1,5%
loprazolam	HAVLANE®	16	0,5%
nordazépam	NORDAZ®	15	0,4%
lormétazépam	NOCTAMIDE®	13	0,3%
clotiazépam	VERATRAN®	12	0,3%
loflazébate	VICTAN®	9	0,2%
clobazépam	URBANYL®	5	0,1%

Les quatre benzodiazépines les plus fréquemment retrouvées sont donc toutes des molécules ayant des demi-vies courtes.

L'**oxazépam** est la benzodiazépine la plus souvent prescrite dans notre étude. Elle existe dosée à 10 mg et à 50 mg. Ici, le dosage à 50 mg représente 90% des prescriptions.

Il en est de même pour l'alprazolam dosé à 0.25 mg ou 0.50 mg. Dans 80% des cas, c'est la forme la plus dosée qui est prescrite.

L'analyse des données du CEIP de Nancy pour les études OPPIDUM 2005 et 2007 sont globalement en accord avec nos résultats (4, 96). En effet, le récapitulatif des benzodiazépines consommées par les patients toxicomanes retrouve la zopiclone, le bromazépam, l'alprazolam et l'oxazépam dans les 5 molécules les plus fréquemment citées par les patients.

3. **Discussion**

3.1. **Avantages de l'étude**

Le but de l'analyse quantitative est d'obtenir des données objectives, d'une qualité indiscutable, et qui soient suffisamment détaillées pour pouvoir interpréter les résultats.

Du fait du mode d'identification des bénéficiaires par le système, aucun n'a pu être dénombré plusieurs fois.

De plus, l'exploitation a été faite à partir des seules données issues du SIAM, sans interroger les patients, limitant ainsi les biais d'information liés à des données déclaratives.

Cette étude, aisément reproductible, pourrait permettre un suivi dans le temps de certains des aspects étudiés.

3.2. Limites de l'étude

Les informations portent sur les personnes prises en charge par le Régime Général de la Sécurité Sociale stricto sensu. Les patients disposant d'autres formes de couvertures sociales (mutuelles étudiantes et fonctionnaires pour le Régime général, affiliés au Régime Agricole, professions indépendantes) ne sont pas inclus dans ce travail.

Les résultats présentés ne peuvent donc prétendre refléter que la situation des assurés du Régime Général. Il est possible que les autres caisses ou les autres régimes se distinguent du fait de leur composition démographique et / ou sociale.

L'étude, en se basant uniquement sur les prescriptions présentées au remboursement, ne donne aucun renseignement ni sur la consommation réelle des patients, ni sur certains mésusages des produits de substitution comme l'injection intraveineuse ou la revente sur le marché parallèle.

L'échantillon étudié est constitué d'une série de patients répondant aux critères d'inclusion décrits précédemment. De ce fait, il n'est pas possible d'extrapoler les résultats obtenus.

Etant donné la taille importante de notre échantillon, nous n'avons pas travaillé sur des données individuelles, analysant pour chacun des patients son âge, sa posologie journalière moyenne, le nombre de médecins prescripteurs, etc. A partir de telles données, nous aurions eu la possibilité de réaliser une analyse multivariée (ensemble des méthodes d'analyse statistique destinées à synthétiser l'information issue de plusieurs variables, pour mieux l'expliquer), qui aurait pu mettre en évidence d'autres aspects intéressants à évoquer.

Il serait donc utile de compléter ce travail et ses conclusions par une étude de cohorte, avec des données individualisées pour chacun des patients de l'échantillon.

Nous n'avons pas inclus le clonazépam (Rivotril®) dans notre recherche de benzodiazépines, puisqu'il est indiqué uniquement dans le traitement de

l'épilepsie. Cependant, une augmentation des cas d'abus, de pharmacodépendance et de détournement d'usage a été observée, en particulier chez des patients sous traitement de substitution aux opiacés (9, 43, 73, 77).

La proportion de coprescription entre la buprénorphine haut dosage et les benzodiazépines que nous obtenons dans notre étude est donc en conséquence probablement sous-estimée.

3.3. Confrontation de nos résultats avec les données bibliographiques

En 1996, l'Assurance Maladie de Colmar a réalisé une étude d'une durée de 3 mois portant sur les prescriptions de buprénorphine haut dosage présentées au remboursement. L'échantillon est constitué de 63 patients (97).

Certains résultats sont similaires aux nôtres : la proportion d'hommes est d'environ 80%, et plus de 60% des patients sont suivis par un seul médecin et ont une seule pharmacie dispensatrice.

Par contre, l'association à des benzodiazépines est retrouvée plus fréquemment que dans notre étude, dans 44.4% des cas. Les doses prescrites sont également supérieures aux nôtres : 20 à 30% des patients ont des prescriptions qui portent leur dose quotidienne moyenne à plus de 16 mg/j.

La même année, l'Assurance Maladie des Vosges a réalisé une étude similaire d'une durée de 9 mois et incluant 149 patients (13). La classe d'âge la plus représentée est la même que dans notre étude (20 à 24 ans), et la proportion d'hommes est sensiblement identique.

L'étude des posologies quotidiennes met en évidence une majorité de patients sous 8 à 15.9 mg/j (52.3%) de buprénorphine, alors que dans notre étude, la majorité des patients consomment moins de 8 mg/j.

L'association à des psychotropes est retrouvée dans 41.6% des cas, mais inclut d'autres molécules que les benzodiazépines. Certaines benzodiazépines ont été spécifiquement recherchées (flunitrazépam, zolpidem, zopiclone, clorazépate, bromazépam et alprazolam) : elles sont retrouvées chez 27% des patients.

En 1998, l'Assurance Maladie de Charente a étudié pendant 2 mois la prescription de buprénorphine haut dosage (69). 120 sujets ont été inclus. Comme dans notre étude, la dose quotidienne moyenne prescrite était inférieure à 4 mg/j pour environ 40% des patients.

La proportion de coprescription de benzodiazépines y est supérieure à la nôtre : elle représente 57% des cas.

L'étude montre que les patients recevant des benzodiazépines sont proportionnellement plus souvent nomades que les autres (les patients sont qualifiés de nomades s'ils ont eu recours à plus d'un prescripteur). Nous avons également mis en évidence cette différence.

Le taux de nomadisme ainsi défini est de 28%. Dans notre étude, il est supérieur avec **36% de nomades dans le groupe 1 et 45% dans le groupe 2**, mais le suivi y est de 6 mois, ce qui représente une période 3 fois plus longue pouvant expliquer en partie cette différence.

Une autre étude est effectuée en 1999, sur une période de 6 mois, portant sur les patients sous buprénorphine affiliés aux CPAM de 3 départements (Moselle, Bas-Rhin et Haut-Rhin) (98). Elle inclut 4580 personnes.

Une posologie quotidienne supérieure à 16 mg/j est, comme dans notre étude, le fait d'une minorité de patients (6% environ).

Cette étude ne retrouve pas de concordance entre les doses prescrites et le nombre de prescripteurs, contrairement à nous, qui avons précédemment montré que les patients ayant au moins 4 prescripteurs ont proportionnellement plus souvent une posologie élevée supérieure à 16 mg/j.

En 2000, l'Assurance Maladie a publié les résultats d'une étude portant sur la prescription de buprénorphine haut dosage chez tous les bénéficiaires du régime général français (99).

Une corrélation entre la proportion de patients consommant plus de 16 mg/j et la fréquentation d'au moins 2 prescripteurs est démontrée.

51% des patients inclus sont couverts par la CMU. Ce chiffre est proche de ceux que l'on a retrouvés au cours de notre travail. Ce taux est très élevé puisque sur la même période, la CMU couvrait 7.8% de la population française métropolitaine. Cela confirme l'importance de la désinsertion socioprofessionnelle de la

population en traitement de substitution, et démontre une précarité sociale majeure.

Le service médical de Nancy a analysé l'évolution des prescriptions de buprénorphine haut dosage de 285 patients affiliés à la CPAM de Nancy sur une durée de 3 ans, de 1998 à 2001(100).

La classe d'âge la plus représentée est similaire à celle de notre étude (25 à 29 ans), de même que le sex-ratio et la proportion de patients ayant une prescription quotidienne supérieure à 16 mg/j.

Un lien entre la dose quotidienne et le nombre de médecins prescripteurs est à nouveau mis en évidence.

Les patients ne recevant pas de psychotropes ont des doses quotidiennes plus faibles, ce qui est également le cas dans notre étude.

L'OFDT publie en 2004 les résultats des données recueillies par 13 CPAM réparties sur le territoire français (101).

Plusieurs conclusions sont en accord avec les nôtres :

- plus de la moitié des patients recevant de la buprénorphine haut dosage sont couverts par la CMU,
- la grande majorité des patients n'a qu'un ou deux prescripteurs,
- l'âge moyen des patients recevant un psychotrope est supérieur à l'âge moyen de l'ensemble des patients recevant un traitement de substitution (nous avons en effet montré que les patients de plus de 30 ans sont plus nombreux dans le groupe 2),
- les sex-ratios des patients recevant un traitement psychotrope associé sont inférieurs à ceux de l'ensemble de la population substituée, ce qui signifie que les femmes sont proportionnellement plus nombreuses à recevoir un traitement psychotrope que les hommes,
- le taux de prescription de psychotropes est croissant avec la part des patients consultant au moins 5 prescripteurs.

La posologie moyenne quotidienne calculée est supérieure à celle de notre étude (9.3 mg/j), de même que la proportion de patients recevant un traitement psychotrope (47.4%). Il faut préciser que les psychotropes inclus dans l'étude comprennent les benzodiazépines et apparentés mais également le

trihexyphénidyle (Artane®). Ce médicament est un anticholinergique antiparkinsonien, détourné de son usage par des patients polytoxicomanes pour son effet euphorisant et psychostimulant. Sa prescription reste marginale selon cette étude : elle est prescrite chez 0,9% des patients seulement et représente donc une part minime des psychotropes associés.

Les données du CEIP (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) de Nancy issues de l'enquête OPPIDUM (96) montrent qu'en octobre 2005, 18% des patients sous buprénorphine haut dosage consomment des benzodiazépines, qu'ils soient inclus dans un protocole thérapeutique ou pas.

Cette même enquête réalisée en 2007 (4) retrouve comme nous une posologie journalière moyenne en buprénorphine faible (6,2 mg/j) chez les patients sous protocole thérapeutique.

L'enquête OPPIDUM d'octobre 2006 (3) relève quant à elle une proportion plus importante de consommation de benzodiazépines par les patients sous buprénorphine, de l'ordre de 24%, qui reste cependant inférieure à celle retrouvée dans notre travail.

Ces données ne peuvent toutefois pas être comparées strictement aux nôtres puisqu'elles sont basées sur des données déclaratives des patients, et qu'elles incluent comme centres d'enquête des structures de soins comme les CSST et les structures à bas seuil.

3.4. Posologies quotidiennes

Nous retrouvons des posologies moyennes quotidiennes en buprénorphine haut dosage faibles, inférieures aux doses recommandées pour un traitement d'entretien.

Ces doses faibles peuvent être expliquées par une part importante de patients en début de traitement ou au contraire en phase de décroissance des doses, et par des patients équilibrés avec des doses faibles. Mais elles peuvent suggérer également un sous-dosage du traitement chez un nombre important de patients,

avec ses conséquences néfastes possibles (échec du traitement, prise concomitante d'opiacés).

Comme dans d'autres études, nous remarquons que les patients consommant des benzodiazépines ont des posologies quotidiennes en buprénorphine plus importantes. La présence de troubles anxieux et / ou du sommeil sous-jacents peuvent rendre la prise en charge du patient toxicomane difficile, avec nécessité de doses plus élevées en traitement d'entretien. Cela peut également s'expliquer par le fait que certains de ces patients ont tendance à cumuler les prescripteurs afin d'obtenir des doses plus élevées. Ils sont en effet plus nombreux que les non-consommateurs de benzodiazépines à avoir plus de 4 prescripteurs différents.

Nous mettons en évidence un lien entre la posologie quotidienne et le nombre de prescripteurs, puisque les patients prenant plus de 16 mg/j de buprénorphine sont non seulement proportionnellement plus nombreux à consommer des benzodiazépines, mais sont également plus souvent nomades avec au moins 4 prescripteurs sur la période étudiée.

3.5. Prescripteurs

Tous les médecins prescripteurs de buprénorphine recensés ne sont pas obligatoirement « impliqués » dans le suivi des patients, certains ayant pu réaliser des prescriptions ponctuelles dans le cadre d'une activité de garde par exemple. De la même façon, on peut considérer qu'avoir 1 ou 2 prescripteurs en 6 mois constitue une situation habituelle, le recours à un deuxième médecin pouvant s'expliquer par un déplacement géographique temporaire du patient, par l'absence du prescripteur, ou par une situation de dépannage si le patient n'a pas pu aller consulter chez son médecin habituel à temps par exemple.

Les données recueillies ne permettent pas de différencier nomadisme médical et polyprescription.

Un patient est dit nomade lorsqu'il consulte successivement plusieurs médecins différents, sans qu'il y soit amené par des contraintes organisationnelles.

On parle de polyprescription lorsque le patient consulte simultanément plusieurs médecins. On peut dans ce dernier cas suspecter le don ou la revente d'une partie des doses prescrites.

Le recours à plusieurs prescripteurs ne s'explique pas forcément par un objectif de trafic de buprénorphine par le patient. Il peut être dû à une posologie ressentie comme insuffisante, à la prise du traitement par voie nasale ou intraveineuse conduisant à des prises plus fréquentes et à une augmentation de la consommation, ou à une personnalité pathologique complexe le conduisant à des échecs successifs avec de nombreux médecins.

3.6. Patients

Nous avons montré que les femmes sous buprénorphine reçoivent proportionnellement plus souvent des benzodiazépines que les hommes dans notre étude, mais la différence n'est pas statistiquement significative. Comme nous l'avons dit précédemment, cette tendance existe également dans la population française adulte générale.

La consommation de psychotropes dans la population générale a tendance à augmenter avec l'âge. Notre étude va dans ce sens en montrant qu'à partir de 30 ans, les patients consomment plus souvent des benzodiazépines en plus de leur traitement de substitution.

Nous avons retrouvé une fréquence plus importante de patients couverts par la CMU dans le groupe consommateur de benzodiazépines, ce qui indique une plus grande précarité sociale. Hors, il est prouvé que les hommes au chômage et les femmes au foyer, bénéficiant donc de revenus faibles, sont plus souvent consommateurs de psychotropes (60).

3^{ème} partie :

Etude qualitative

Afin de mieux comprendre les raisons qui poussent certains médecins généralistes à prescrire des benzodiazépines à un patient sous buprénorphine haut dosage, nous avons décidé d'enquêter sur le terrain.

Nous ne souhaitons pas, par le biais de l'analyse quantitative décrite précédemment, faire uniquement un constat de bonnes ou de mauvaises pratiques de la part des médecins, mais aller plus avant dans la démarche et questionner les praticiens sur leur pratique quotidienne et les difficultés auxquelles ils doivent faire face dans la prise en charge des patients toxicomanes.

Questionner seulement les médecins n'aurait pas répondu à toutes les questions que pose la coprescription. S'entretenir aussi directement avec des patients sous buprénorphine haut dosage nous semblait utile, afin de comprendre les raisons d'une éventuelle prise de benzodiazépines, dans quel cadre elle a lieu, et de les interroger sur leur connaissance des risques inhérents à une telle pratique.

Pour cela, nous avons choisi de réaliser des entretiens semi-directifs avec un échantillon de 10 médecins généralistes et un échantillon de 10 patients.

Nous avons préféré la dynamique et l'interaction d'un entretien réalisé face à face avec l'interlocuteur, plutôt qu'un questionnaire, plus impersonnel et laissant peu de place à des réponses détaillées.

Dans cette troisième partie, nous présenterons l'entretien semi-directif, ses avantages et ses limites.

Puis, nous expliquerons la méthode de recrutement des médecins et des patients interviewés.

Enfin, nous exposerons le bilan des entretiens réalisés.

1. L'entretien semi-directif

1.1. Définition

L'entretien semi-directif est une des techniques qualitatives les plus utilisées. Il permet de centrer le discours des personnes interrogées autour de différents thèmes définis au préalable et consignés dans un guide d'entretien (102, 103, 104, 105).

Il s'oppose en cela à l'entretien non directif qui se déroule très librement à partir d'une question. Ici, c'est l'interviewer qui mène le débat, en veillant à ce que toutes les étapes du parcours prévu soient réalisées.

L'objectif principal n'est pas ici la représentativité, mais plutôt l'approfondissement des attitudes et des perceptions des personnes interrogées.

1.2. Avantages

Ce type d'entretien complète les résultats quantitatifs en apportant une richesse et une précision plus grandes dans les informations recueillies, grâce notamment aux possibilités de relance et d'interaction dans la communication entre interviewé et interviewer.

Il permet de révéler des discours et des représentations profondément enfouis dans l'esprit des personnes interrogées, et qui ne peuvent que rarement s'exprimer à travers un questionnaire.

Les informations sont en général riches et variées, puisque le répondant est libre de détailler tel ou tel point lui semblant important.

Cette technique a pour but, tout en étant centrée sur le sujet interrogé, de garantir l'étude de l'ensemble des questions qui intéressent l'enquêteur. Tous les interviewés sont placés dans les mêmes conditions et répondent aux mêmes questions, ce qui garantit une certaine comparabilité des résultats. Mais l'ordre des thèmes n'est pas imposé, chaque entretien a sa dynamique propre.

1.3. Limites

Technique d'analyse qualitative, l'entretien semi-directif privilégie l'étude sur un petit nombre de sujets assez variés, mais qui ne peut se prétendre représentatif d'une population.

De plus, l'enquêteur, en cherchant à imposer les thèmes de la discussion, peut casser le fil de la dynamique du discours.

Enfin, le manque de rigidité des entretiens semi-directifs interroge sur la comparabilité des résultats ainsi obtenus.

2. Choix des médecins interviewés

Nous avons donc décidé de réaliser 10 entretiens avec des médecins généralistes exerçant en cabinet libéral, dans la région nancéenne.

Par l'intermédiaire de l'UFATT (Unité Fonctionnelle d'Accueil et de Traitement des Toxicomanes), nous avons sélectionné une liste de praticiens prenant en charge des patients sous buprénorphine haut dosage.

Afin d'être aussi représentatifs que possible, nous avons choisi des médecins exerçant en zone urbaine et d'autres en zone rurale, des hommes et des femmes, des médecins formés à la prise en charge de la toxicomanie ou non, et des praticiens suivant un grand nombre de patients sous buprénorphine ou au contraire en suivant peu.

Dans un souci d'objectivité, cette liste a été élaborée de façon à ce que l'interviewer ne sache justement pas quels étaient les praticiens « gros » ou « petits » prescripteurs, et pourrait donc être qualifiée d'étude en simple aveugle.

Nous les avons contactés par téléphone afin de leur expliquer le projet et de convenir d'un rendez-vous en personne nous laissant suffisamment de temps pour un entretien de qualité.

Les entretiens ont été recueillis sur une période s'étendant de juin 2008 à mars 2009.

3. Choix des patients interviewés

Avec l'accord du chef de service, Monsieur le Professeur Lambert, nous nous sommes rendus à l'UFATT de Nancy, afin de rencontrer des patients sous buprénorphine haut dosage venant pour leur consultation de suivi ou pour chercher leur traitement.

Chaque patient sous buprénorphine a ainsi été informé du projet et a ensuite accepté ou non de participer à un entretien.

Avant de commencer l'entretien, nous ne savions pas si le patient avait oui ou non déjà pris des benzodiazépines.

Les entretiens ont été recueillis sur une période comprise entre juillet 2008 et février 2009.

4. Déroulement des entretiens

Les entretiens ont été construits à partir d'un guide d'entretien ou « script », comprenant la liste des questions et des thèmes à aborder. Les guides d'entretien sont annexés page 154.

La discussion a été orientée par ces thèmes prédéterminés mais a laissé le locuteur procéder par associations libres.

Chaque entretien a été enregistré sur bande magnétique après autorisation orale de la personne interviewée, puis retranscrit. Les entretiens complets sont situés en annexe page 158.

En tant qu'enquêteur, rappelons que nous sommes soumis au secret professionnel quant à l'identité des personnes rencontrées et des lieux ou évènements qui ont été cités.

5. Bilan des entretiens avec les patients

5.1. Taux de participation

Seules deux personnes ont refusé de participer à un entretien, en raison d'un manque de temps.

Tous les autres patients ont accepté immédiatement d'y participer.

L'enregistrement des entretiens sur bande magnétique a de même été accepté sans problèmes.

5.2. Age et sexe

Les dix personnes interviewées sont des hommes.

Une seule femme sous buprénorphine s'est présentée quand nous étions à l'UFATT, mais elle fait partie des deux personnes qui n'ont pas accepté l'entretien en invoquant un manque de temps.

La population de patients sous buprénorphine suivie à l'UFATT est en effet majoritairement masculine.

Les patients interrogés sont âgés de 20 à 48 ans. Leur moyenne d'âge est de 30 ans.

5.3. Consommation de benzodiazépines

Sur les dix personnes interviewées, **huit** ont déjà consommé une ou plusieurs benzodiazépines en même temps que leur traitement par buprénorphine.

5.3.1. Mode d'obtention des benzodiazépines

Le mode d'obtention des benzodiazépines varie selon les patients :

- 2 patients sur 8 les ont obtenues sur **prescription médicale uniquement**. Il s'agit des patients n° 4 et 7. Dans ces deux cas, le prescripteur était le même

que celui qui prescrivait la buprénorphine, et les patients n'auraient jamais consommé plusieurs benzodiazépines différentes en même temps ni de grosses quantités en une fois.

« J'ai seulement pris ce qui était prescrit. (...) J'ai respecté les doses. »
(patient n°4)

- le patient n°2 s'en est procuré sur le **marché noir uniquement**. Il en aurait consommé sur les conseils d'autres patients toxicomanes : *« Je ne connaissais pas le Seresta® avant de venir à l'UFATT. C'est ici que j'en ai entendu parler pour la première fois, par d'autres patients. »*

- pour 5 patients sur 8 (les patients n° 1, 5, 6, 9 et 10), les benzodiazépines consommées avaient une **double provenance** : une partie était issue du marché noir, et une autre de prescriptions médicales.

« Mais j'en avais déjà pris avant, sans ordonnance. Des amis m'en donnaient, ou j'en prenais à ma mère qui était sous Tranxène®. » (patient n°1)

« J'en achetais aussi parfois dans la rue, quand il ne m'en restait plus. Je prenais alors ce qu'il y avait. Du Tranxène® et sinon, du Valium®. » (patient n°5)

« Ça m'est arrivé d'en acheter : là, c'était plus pour la défonce. Surtout Seresta® et Valium®, ce que je trouvais. » (patient n°10)

Ces 5 patients déclarent avoir déjà pris plusieurs benzodiazépines en même temps, ou de grosses quantités d'une même benzodiazépine.

« Oui, comme tout le monde, tous les toxicomanes le font. Je prenais beaucoup de Tranxène®, de Valium® ou de Seresta®. Pendant une période, je prenais plus de benzodiazépines qu'autre chose. » (patient n°6)

Dans ces cas-là, les prescripteurs de benzodiazépines ne savaient pas toujours que le patient était substitué par buprénorphine. *« Le plus souvent, c'étaient des médecins qui m'en prescrivait. Certains savaient que j'étais sous Subutex®, mais certains ne le savaient pas. Il y avait des médecins qui autorisaient que je prenne les deux traitements, et certains qui refusaient de faire le mélange. »* (patient n°10). *« Le deuxième médecin ne savait pas que*

je prenais du Subutex®. Il valait mieux qu'il ne le sache pas, sinon il ne m'aurait jamais prescrit de benzodiazépines. » (patient n°5)

Certains de ces patients expliquent qu'ils se procuraient des benzodiazépines dans la rue, car la quantité de benzodiazépines prescrite par leur médecin ne leur suffisait pas. « *Mon médecin savait très bien que j'allais en acheter dans la rue de temps en temps. C'est parce que je n'osais pas retourner le voir trop vite que j'en achetais dans la rue, j'avais peur qu'il ne veuille plus m'en prescrire. » (patient n°5). « En général, le Xanax® prescrit pour un mois, la boîte me faisait deux jours. Alors j'allais voir d'autres médecins, ou je m'arrangeais avec des copains. C'est pas difficile d'en trouver si on en cherche. » (patient n°10).*

Il est intéressant de noter que ces 5 patients ont tous consommé de l'héroïne pour la première fois il y a au moins 7 ans (de 7ans pour le patient n°1 à 28 ans pour le patient n°6). Ils appartiennent donc au circuit de la toxicomanie depuis longtemps, et ont donc probablement un accès plus facile au trafic de rue. Les patients n°4 et 7 cités précédemment ayant obtenu des benzodiazépines uniquement sur prescription médicale, ont eux consommé de l'héroïne pour la première fois il y a moins de 5 ans (respectivement il y a 1 an et 4 ans).

- les patients n°1 et 9 se sont procurés des benzodiazépines par l'intermédiaire des **pharmacies familiales** : « *Il y a pas mal de gens qui ont des prescriptions de ces médicaments, ou alors les parents. On fouillait dans les armoires à pharmacie. Moi, il y avait du Lexomil® chez moi. » (patient n°9)* Cela illustre bien la facilité d'accès à ces molécules, très largement répandues dans les foyers.

5.3.2. Motifs invoqués

Les patients évoquent plusieurs raisons à la prise de benzodiazépines, mais certaines d'entre elles sont redondantes lors des différents entretiens.

- **les troubles du sommeil** sont cités par 7 des 8 patients ayant consommé des benzodiazépines en plus de leur traitement par buprénorphine. Il s'agit de la plainte la plus fréquemment exprimée. Le manque de sommeil semblait difficilement supportable par ces patients, les poussant à recourir aux benzodiazépines.

« Aujourd'hui, j'ai encore besoin de l'Imovane® pour dormir. Des fois, j'essaie de ne prendre que la moitié d'un comprimé. Mais sans, je ne dors pas du tout. » (patient n°5)

« Quand on arrête l'héroïne, on est en manque, et le soir on n'arrive plus à dormir. J'ai commencé avec du Seresta® 10 mg, puis après j'ai pris du Seresta® 50 mg car ça ne marchait pas. Mais même en augmentant à 50 mg, je ne dormais pas. » (patient n°7)

- **la nervosité, le stress ou l'angoisse** sont cités par 5 patients sur 8.

« J'étais stressé et mal dans ma peau, je m'énervais vite et j'avais beaucoup de mal à dormir. » « J'en prenais souvent plus que ce qui était prescrit, quand j'étais nerveux. » « Quand je prenais des benzodiazépines, j'étais moins anxieux. Je me sentais normal (...). » (patient n°1)

« Pour les nerfs. J'étais très angoissé, je m'énervais pour la moindre chose (...). » (patient n°5)

« On m'en donne parce que je suis anxieux et que j'ai du mal à dormir. Le Seresta® marche très bien. » (patient n°10)

- **les problèmes personnels et familiaux** sont évoqués par 4 patients.

« Quand je prenais des benzodiazépines, j'étais moins anxieux. Je me sentais normal, comme avant que mon amie me quitte. » (patient n°1)

« Car j'étais très nerveux, à cause de problèmes familiaux. (...) J'ai accepté quand je ne pouvais plus tenir le coup, après une grosse altercation. » (patient n°4)

« C'est quand je n'étais pas bien, à cause de problèmes personnels. » (patient n°5)

« J'ai pas mal de problèmes familiaux. C'est pour ne plus penser à rien. » (patient n°10)

- **la sensation de manque** est citée à 3 reprises.

« Pour diminuer le manque. Tant qu'on dort, on n'est plus en manque ! »

(patient n°6)

« Quand on arrête l'héroïne, on est en manque, et le soir on n'arrive plus à dormir. » (patient n°7)

« Le Subutex®, au début, je ne le sentais pas, je ressentais du manque. Alors je cherchais quelque chose d'autre à prendre. Et puis j'avais du mal à dormir. (...) Ça calmait quand même (...). Au départ, je n'arrivais pas trop à exprimer si j'avais plus des angoisses d'être en manque, ou si c'est le manque qui me donnait des angoisses. » (patient n°9)

Ce patient explique qu'une augmentation de la posologie de buprénorphine aurait pu l'aider à se sentir mieux et l'aurait peut-être empêché de recourir à d'autres molécules : *« Mon médecin n'a pas interprété mes symptômes comme du manque, il n'a pas augmenté les doses de Subutex®. Moi, après coup, j'ai compris qu'il aurait peut-être fallu les augmenter. »*

- **l'envie de mourir** en prenant des benzodiazépines est exprimée par 3 patients.

« Oui, parfois une plaquette entière de Seresta® quand je voulais en finir. »

(patient n°1)

« Parfois, je prenais tout ce qui restait dans la boîte, sans compter le nombre de comprimés. C'est quand je n'étais pas bien, à cause de problèmes personnels. A ces moments là, je voulais mourir. » (patient n°5)

« Je prenais parfois de grosses quantités, pour dormir et aussi parce que je voulais mourir. » (patient n°6)

On remarque que ces 3 patients associent l'idée de mourir avec le fait de prendre de grosses quantités de benzodiazépines en une seule prise, de manière compulsive. Les patients n°5 et 6 disent d'ailleurs être au courant des risques de décès liés à l'association des deux molécules. Le patient n°1, quant à lui, dit ne pas les connaître. Il associe donc probablement le risque de décès aux benzodiazépines uniquement.

- **la « défonce »** est recherchée par 3 patients (patients n° 5, 6 et 10), qui utilisent les benzodiazépines de manière toxicomaniaque.

« J'en ai pris aussi pour me défoncer : Rohypnol® et Tranxène®50 surtout, qui me faisaient beaucoup dormir. » (patient n°5)

« Pour une défonce différente, pour changer de délire, pour être assommé. »
(patient n°6)

On remarque que ces 3 patients sont tous d'anciens toxicomanes puisqu'ils ont consommé de l'héroïne pour la première fois il y a entre 13 et 28 ans. Ils sont d'ailleurs tous âgés de plus de 30 ans.

Ce sont également les 3 seuls patients interrogés qui disent avoir déjà injecté de la buprénorphine tout en consommant des benzodiazépines.

Ils disent de plus tous les 3 avoir consommé parfois des benzodiazépines en grosses quantités.

On remarque qu'ils font partie des 5 personnes précédemment citées à s'être procurés des benzodiazépines par le marché noir en plus de celles médicalement prescrites.

Nous retrouvons dans ces 3 cas plusieurs manifestations de mésusage en buprénorphine.

5.3.3. Effets obtenus

Les patients n°1, 4 et 9 disent se sentir moins anxieux, moins nerveux, plus calmes en prenant des benzodiazépines ; le patient n°1 dit même que les benzodiazépines l'aident à se sentir « normal ».

« Quand je prenais des benzodiazépines, j'étais moins anxieux. Je me sentais normal, comme avant que mon amie me quitte. » (patient n°1)

« Ça m'a fait beaucoup de bien, j'étais moins nerveux. » (patient n°4)

« Ça calmait quand même (...). » (patient n°9)

Certains disent se sentir « assommés » et ne plus penser à rien (patients n°6 et 10).

Le patient n°6 pense que le traitement par benzodiazépines a eu sur lui un effet placebo qui l'aurait aidé. *« Mais c'était vraiment des petites doses. C'était plus psychologique, le fait de prendre quelque chose m'a aidé. »*

Les patients n°1 et 5 expliquent qu'ils n'utilisaient pas les benzodiazépines pour en faire un usage toxicomaniaque, mais qu'ils en avaient réellement besoin.

« *Pour moi, ce n'est pas une drogue, je n'en prenais pas pour me défoncer.* » (patient n°1).

« *J'en avais vraiment besoin du Lexomil®, ce n'était pas pour me défoncer.* » (patient n°5). Pourtant, ce même patient avoue avoir déjà utilisé des benzodiazépines dans un but de « défonce ». Apparemment, il différencie son traitement quotidien bien suivi et nécessaire de périodes intermittentes où il a eu un usage toxicomaniaque de benzodiazépines.

L'effet sédatif des benzodiazépines est, comme nous l'avons dit précédemment, très recherché par ces patients.

« *Avec ça, je m'endormais tout de suite.* » (patient n°2)

« *Ça a marché impeccable, mais ça me faisait beaucoup dormir.* » (patient n°5)

Le patient n°10 évoque un effet à type d'amnésie rétrograde suite à la prise de grosses quantités de benzodiazépines.

« *Ça m'est déjà arrivé de ne plus savoir ce que j'avais fait la veille. Je me suis réveillé, je croyais qu'on était tel jour, et en fait il y avait deux jours qui s'étaient passés. J'avais pris toute une boîte de Seresta® 50 en une fois.* »

5.3.4. Molécules les plus fréquemment citées

11 molécules différentes sont citées par les patients interrogés.

La benzodiazépine la plus fréquemment citée par les patients est l'**oxazépam (Séresta®)** : 6 patients sur 8 en ont déjà consommé en plus de leur traitement substitutif. Nous retrouvons dans notre étude quantitative précédemment exposée cette même molécule en tête de liste des benzodiazépines les plus prescrites aux patients sous buprénorphine.

En seconde position et citées par 4 patients, plusieurs molécules sont à égalité : le clorazépate dipotassique (Tranxène®), le zolpidem (Stilnox®), l'alprazolam

(Xanax®), le diazépam (Valium®). Elles font partie des 6 benzodiazépines les plus prescrites dans notre étude quantitative.

Le bromazépam (Lexomil®) et le zopiclone (Imovane®) sont citées par 3 patients.

Les patients n°5 et 10 citent tous les deux huit benzodiazépines différentes. Elles sont d'ailleurs identiques, sauf pour une seule : le patient n°5 dit avoir consommé du flunitrazépam (Rohypnol®) tandis que le patient n°10 cite le clonazépam (Rivotril®). Ces deux molécules sont fréquemment impliquées dans des cas de détournement d'usage par les patients toxicomanes, comme nous l'avons exposé dans la première partie de notre travail.

On peut remarquer que ces deux patients font partie de ceux ayant déjà consommé des benzodiazépines en plus de la buprénorphine dans un but de « défonce », qu'ils ont déjà injecté la buprénorphine tout en consommant des benzodiazépines, qu'ils disent en avoir déjà pris de grosses quantités en une fois, qu'ils se sont parfois alimentés sur le marché noir, qu'ils ont évoqué des problèmes personnels ou familiaux, et qu'ils ont consommé de l'héroïne pour la première fois il y a plus de 10 ans. Le patient n°10 a de plus été convoqué par la Sécurité Sociale en raison d'un nomadisme important.

Les patients n°1 et 6 citent quant à eux cinq benzodiazépines différentes. Ce sont également des personnes dépendantes aux opiacés depuis plusieurs années, puisque le patient n°1 a consommé de l'héroïne pour la première fois il y a 7 ans, et le patient n°6 il y a 28 ans.

Tous deux se sont parfois procurés ces molécules sur le marché noir, ont exprimé des idées suicidaires lors de l'entretien, et ont avoué en avoir déjà pris de grosses quantités.

Le patient n°6 déclare de plus s'être déjà injecté sa buprénorphine en prenant des benzodiazépines, et avoir recherché des sensations de défonce.

On remarque donc que les patients ayant cité de nombreuses benzodiazépines différentes cumulent plusieurs pratiques de mésusage de leur traitement substitutif par buprénorphine haut dosage, qu'ils s'alimentent parfois sur le marché parallèle, et qu'ils consomment de l'héroïne depuis longtemps.

5.3.5. Prise d'alcool

Nous avons montré dans la première partie de notre travail qu'une consommation alcoolique était très fréquemment associée aux cas de décès attribués à l'association buprénorphine haut dosage et benzodiazépines. Il s'agit donc d'un facteur de risque important à rechercher.

Or, les entretiens réalisés révèlent que les 8 patients ayant déclaré avoir consommé des benzodiazépines avec leur traitement par buprénorphine ont tous, à un moment ou un autre, consommé en plus de l'alcool.

Tous disent pourtant avoir été informés du risque de la consommation d'alcool par leur prescripteur de buprénorphine.

Certains d'entre eux parlent d'une consommation alcoolique problématique.

« J'ai eu une période d'alcoolisme, mais ça fait longtemps. » (patient n°6)

« Oui, j'ai un gros problème avec l'alcool. J'en prends tous les jours, de grosses quantités. » (patient n°10)

Pour le patient n°6, boire de l'alcool a un effet stimulant.

« Oui, pour avoir un regain d'énergie, des sensations de bien-être, pour me sentir plus gai, plus opérationnel. »

Pour le patient n°9, l'effet recherché est plutôt la « défonce ».

« Oui, mais vraiment au début, quand je n'avais plus de traitement, ou pour me défoncer. »

5.4. Connaissance des risques

La moitié des patients interrogés dit avoir déjà entendu parler des risques liés à la prise concomitante de benzodiazépines et de buprénorphine haut dosage. Il s'agit des patients n° 2, 5, 6, 8 et 10.

On remarque que, bien qu'au courant, les patients n° 5, 6 et 10 font partie des patients les plus « déviants » dans leur consommation de buprénorphine puisqu'ils avouent plusieurs modes de mésusage, comme nous l'avons dit

précédemment (injection intraveineuse de buprénorphine et consommation concomitante de benzodiazépines, prise de grosses quantités de benzodiazépines, recherche d'un effet « défoncé », alimentation sur le marché parallèle.)

Seulement deux des cinq patients au courant des risques parlent de décès : « *On peut même mourir.* » (patient n°5) « *Il y a un risque d'arrêt cardiaque.* » (patient n°6)

Les autres citent le manque, l'overdose, les vomissements et le malaise comme effets possibles. Leur connaissance des risques réels est donc relative.

Sur ces 5 patients se disant au courant des risques, 4 savent que l'association est théoriquement déconseillée.

Le risque de décès semble être parfois sous-estimé, ou en tout cas relativisé par les patients :

« *Vous savez, on peut mourir aussi en traversant la rue ! Certaines personnes sont plus fragiles que d'autres.* » (patient n°4)

« *Ça dépend des gens, de la quantité de produit qu'on prend et de l'état de la personne.* » (patient n°6)

5.5. Informations données par les prescripteurs

Seulement 4 patients sur 10 disent avoir été informés des risques liés à l'injection intraveineuse de buprénorphine et à la consommation de benzodiazépines et / ou d'alcool par le médecin prescripteur de buprénorphine haut dosage.

3 patients disent que le médecin les a prévenus des risques de l'injection intraveineuse ou de la consommation d'alcool, mais pas de ceux liés à la prise de benzodiazépines.

« *Il m'a prévenu pour l'injection et l'alcool, mais il ne m'a pas dit de ne pas prendre d'autres médicaments en même temps.* » (patient n°2)

« Il m'a prévenu pour l'injection et l'alcool, mais pas pour les médicaments. »
(patient n°3)

« Il ne m'a pas prévenu pour les benzodiazépines, ni pour l'injection, mais ça je le savais déjà. » (patient n°7)

Selon les dires de certains patients, leurs médecins ne posaient pas de difficulté à renouveler la buprénorphine, tout en sachant qu'il existait en parallèle une consommation de benzodiazépines qu'ils n'avaient pas prescrites.

« Mon médecin savait très bien que j'allais en acheter dans la rue de temps en temps. (...) Un de mes médecins m'a demandé d'aller consulter un autre médecin pour avoir des benzodiazépines, comme ça je serais suivi par lui pour le Subutex® et par l'autre pour les nerfs. » (patient n°5)

D'autres ont fréquemment changé de médecins pour obtenir les benzodiazépines qu'ils voulaient : *« Beaucoup de médecins ont refusé de me prescrire les deux en même temps, alors j'ai souvent changé de médecins. »* (patient n°5)

6. Bilan des entretiens avec les médecins généralistes

6.1. Taux de participation

Un seul des 10 médecins contactés par téléphone a refusé de nous recevoir, en expliquant que cela ne l'intéressait pas de participer à notre travail.

Il a été remplacé par un autre praticien sélectionné de la même manière, par l'intermédiaire de l'UFATT.

Tous les autres médecins ont accepté de nous recevoir à leur cabinet, après avoir convenu d'un rendez-vous.

La totalité des médecins interviewés a accepté l'enregistrement de l'entretien sur bande magnétique.

6.2. Caractéristiques des médecins interviewés

- **Sexe** : l'échantillon se compose de 8 hommes et de 2 femmes.
- **Date d'installation** : elle varie de 9 ans à 27 ans. En moyenne, les médecins interrogés sont installés depuis 18 ans.
- **Nombre de patients sous BHD suivis actuellement** : il varie selon le médecin de 3 patients à une soixantaine au maximum.
Nous avons choisi de scinder les prescripteurs en deux groupes : les « petits prescripteurs » sont les médecins suivant moins de 20 patients sous BHD, les « gros prescripteurs » sont ceux en suivant au moins 20.
Nous obtenons 5 médecins « petits prescripteurs » et 5 médecins « gros prescripteurs ».
- **Villes d'installation** : il y a 3 médecins exerçant en zone rurale (villes de moins de 4000 habitants) et 7 médecins installés en zone urbaine (villes de plus de 10 000 habitants). Les 3 médecins appartenant à une zone rurale font tous partie du groupe « petits prescripteurs ».

6.3. Connaissance des risques

Tous les médecins disent connaître les risques liés à la prise conjointe de BHD et de benzodiazépines, et savent que leur association doit être évitée.

Seul le médecin n°1 ignore que des cas de décès par dépression respiratoire ont été rapportés suite à cette association.

Les sources d'information quant à ces risques sont multiples :

- 5 médecins citent le Vidal®,
- 5 médecins se sont personnellement formés à la prise en charge de la toxicomanie : les médecins n°2 et 9 sont consultants à l'UFATT à Nancy, et les n°3, 4 et 10 appartiennent au réseau toxicomanie ville-hôpital. « Ça permet

de confronter son activité à celle des confrères. » « Ce n'est pas une patientèle très facile, il est nécessaire de se former. D'emblée, je me suis dit qu'il était nécessaire de me faire épauler. » (médecin n°4),

- 4 médecins ont lu des informations dans la presse médicale,
- le médecin n°5 dit avoir été prévenu par des courriers d'information émanant de la Sécurité Sociale,
- le médecin n°7 explique avoir eu des informations données par un confrère consultant à l'UFATT, à qui il adresse des patients.

Nous avons demandé aux médecins de comparer le risque d'associer des benzodiazépines à un traitement par buprénorphine à celui de prescrire une contraception oestroprogestative à une patiente tabagique. Nous avons choisi cette comparaison car elle est fréquemment rencontrée en pratique par les généralistes et qu'elle présente un risque vital potentiel.

7 médecins sur 10 pensent qu'associer des benzodiazépines à de la BHD est à risque identique ou plus risqué. Parmi eux, on retrouve les 4 médecins qui disent d'ailleurs ne jamais prescrire de benzodiazépines à un patient substitué.

6.4. Coprescription de benzodiazépines

Les médecins n°5, 6, 7 et 9 disent ne jamais prescrire de benzodiazépines à leurs patients sous buprénorphine. Le médecin n°7 indique qu'il l'a déjà fait dans le passé, avant d'être informé des risques : *« C'est extrêmement rare. Je ne le fais pas, ou alors peut-être au tout début quand je connaissais un peu moins la chose, pour de l'anxiété ou un manque de sommeil. Je choisissais une benzodiazépine à demi-vie courte comme le Veratran®. »*

Ces 4 médecins appartiennent tous au groupe « petits prescripteurs » avec moins de 20 patients suivis.

Sur les 6 médecins prescrivant des benzodiazépines, on met en évidence deux types de pratiques différentes :

- les médecins n°4 et 8 disent ne jamais faire de primo-prescription de benzodiazépines. Ils disent en prescrire lorsque le patient est initialement codépendant aux deux molécules (héroïne et benzodiazépines), ou lorsque la décision d'introduire les benzodiazépines a été prise par l'UFATT ou le psychiatre.

« Je ne prescris jamais de benzodiazépines d'emblée, sauf si les patients sont passés en milieu hospitalier ou à l'UFATT et que la décision d'en introduire a été prise, compte tenu du terrain psychologique péjoratif sous-jacent. » (médecin n°4).

« Je ne primo-prescris jamais de benzodiazépines à un patient sous BHD. Je suis très opposé à ces prescriptions, et donc je ne vais pas les démarrer, en sachant toutes les difficultés que je vais avoir après à arrêter ça. » (médecin n°8)

- les autres médecins (n°1, 2, 3 et 10) initient parfois un traitement par benzodiazépines.

Il peut alors s'agir du traitement de **troubles anxieux avérés**.

« J'évalue la situation. S'il existe de vrais troubles qui nécessitent un traitement, je vais prescrire des benzodiazépines. Mais je n'en prescris jamais d'emblée. Je reconvoque toujours le patient, et si les troubles ou la demande persistent, je peux être amené à initier un traitement. » (médecin n°3)

« Pour la pathologie anxieuse, il y a un coavis : le psychiatre, je l'ai eu au téléphone devant le patient. » (médecin n°10)

Les benzodiazépines sont parfois prescrites pour traiter des **troubles du sommeil**.

« Par exemple, un patient qui était sous traitement de substitution par BHD depuis 14 jours est revenu me voir pour son renouvellement. Il se plaignait de troubles du sommeil importants, incompatibles avec son activité professionnelle. Il a refusé l'augmentation de la posologie de BHD, j'ai donc instauré un traitement de 7 jours par bromazépam. La décroissance et l'arrêt se sont déroulés sans problèmes. » (médecin n°1)

« Pour les troubles du sommeil, je prescris des hypnotiques pour quelque temps, essentiellement de l'Imovane®. » (médecin n°2)

Des benzodiazépines peuvent être prescrites pour un **sevrage alcoolique** concomitant, mais en général, les médecins adressent ce type de patient en alcoologie.

« Chez des personnes dépendantes à l'alcool, on est souvent confrontés à des prescriptions de benzodiazépines faites par le médecin qui les suit dans le cadre du sevrage alcoolique. » (médecin n°2)

« Très souvent, s'il y a une dépendance alcoolique, il y a une pluridépendance : les patients naviguent entre Subutex®, héroïne, benzodiazépines et alcool. Dans ce cas-là, c'est un peu risqué. J'essaie alors d'envoyer en médecine L au CHU, mais ce n'est pas toujours possible. » (médecin n°8)

6.5. Alternatives aux benzodiazépines

6.5.1. Alternatives médicamenteuses

Les **neuroleptiques** sont utilisés par 8 médecins sur 10, essentiellement la cyamémazine (Tercian®), citée 7 fois.

« Parfois j'utilise le Tercian® pour traiter les troubles anxieux, et le Zyprexa® s'il existe des troubles de la personnalité sous-jacents. » (médecin n°2)

« Quand j'ai des doutes sur un éventuel mésusage, je prescris du Tercian®, car les risques sont moindres qu'avec les benzodiazépines. » (médecin n°3)

« Je préfère donner du Tercian® que des benzodiazépines pour les troubles anxieux. » (médecin n°4)

« Il m'arrive de prescrire des neuroleptiques, à petites doses, avec des gens qui sont moyennement contents, qui apprécient ou pas, comme le Tercian® essentiellement, avec des résultats moyens. » (médecin n°10)

Les **antidépresseurs** sont utilisés par 4 des médecins.

« Quand il existe des troubles du sommeil avec un état dépressif associé, je prescris un traitement antidépresseur. » (médecin n°2)

« Je donne souvent des antidépresseurs, comme le Zoloff®. » (médecin n°4)

« Il y a souvent un côté dépressif. Je mets du Norset® (...), parce que j'ai vu que ça se faisait à l'UFATT. » (médecin n°7)

Certains **anxiolytiques** n'appartenant pas à la classe des benzodiazépines sont utilisés : on retrouve principalement l'hydroxyzine (Atarax®), cité 3 fois, et l'étifoxine (Stresam®), cité une fois.

L'**homéopathie** ou la **phytothérapie** sont parfois utilisées comme alternatives aux benzodiazépines par les médecins n°4, 5 et 7.

« J'essaie parfois l'homéopathie ou la phytothérapie, mais souvent on me répond : « Vous m'avez bien regardé, Docteur ? ». Quelques-uns acceptent et disent parfois que ça fonctionne, mais c'est une minorité. » (médecin n°4)

« Je donne de l'homéopathie. A mon avis, ils ne la prennent pas, ils ne doivent pas trouver que c'est efficace. » (médecin n°5)

« Je mets parfois de l'homéopathie en traitement de fond, comme Spasmine® ou Euphytose®. Ça amène un petit plus quand même. C'est peut-être un peu psychologique. » (médecin n°7)

Il est intéressant de signaler que le médecin n°1 a cité le tétrazépam (Myolastan®) comme alternative, alors qu'il s'agit bien d'une benzodiazépine.

6.5.2. Alternatives non médicamenteuses

L'option non médicamenteuse la plus fréquemment utilisée est la consultation auprès d'un **psychiatre**, citée par 6 médecins (n°1, 4, 5, 6, 9 et 10).

« Les patients ne sont pas souvent demandeurs de psychothérapie. Mais ceux qui y vont sont ceux qui avancent le plus. » (médecin n°4)

« Lors de la première consultation d'un patient toxicomane (...) je lui demande obligatoirement de prendre rendez-vous chez le psychiatre. C'est dans le contrat de soins. S'il ne respecte pas le contrat de soins, je ne deviendrai pas son dealer légal. » « Les psychiatres sont aussi eux-mêmes tout à fait conscients du risque et ne prescrivent pas de benzodiazépines à un patient sous BHD. » (médecin n°6)

« J'estime que si vraiment il y a une pathologie anxieuse sous-jacente, je demanderai l'avis et la prise en charge psychiatrique. Ça dépasse à ce moment-là les compétences du seul médecin généraliste. Parfois, il arrive que les patients reviennent avec des benzodiazépines, mais c'est vraiment quand la pathologie psychiatrique le nécessite. Ça limite quand même le risque d'envoyer au psychiatre. » (médecin n°9)

Deux des médecins interrogés disent pratiquer une psychothérapie par eux-mêmes, pour traiter les troubles anxieux et / ou du sommeil.

« En cas de troubles anxieux ou de troubles du sommeil, je propose une psychothérapie. Je ne propose pas de médicaments. Je fais une psychothérapie, peut être rudimentaire, à mon niveau, plutôt basée sur les TCC. Il y a souvent de bons résultats. » (médecin n°8)

« Pour les troubles du sommeil, je ne prescris jamais de benzodiazépines : c'est une règle, je ne le fais jamais. (...) J'explique que c'est une nouvelle façon d'appréhender la vie, on fait un gros travail sur le sommeil en psychothérapie. » (médecin n°10)

La moitié des médecins envoient régulièrement des patients à l'UFATT, afin qu'ils bénéficient d'une prise en charge pluridisciplinaire.

« Si le patient a une codépendance aux deux produits au départ, je l'incite à aller dans un Centre d'Accueil Spécialisé, à l'UFATT, pour qu'une équipe pluridisciplinaire le prenne en charge. En terme médicolégal, je ne prendrai pas la responsabilité de prescrire les deux produits. » (médecin n°9)

6.6. Difficultés rencontrées

6.6.1. Agressivité des patients

Peu de médecins se sont plaints d'une éventuelle agressivité des patients à leur rencontre en cas de non-prescription de benzodiazépines.

« Oui, ils ne comprennent pas toujours. On m'a déjà insulté. Ce sont des patients qui font le tour des médecins. Avec les patients que je suis régulièrement, il n'y a pas ce genre de problèmes. » (médecin n°1)

« Ça peut arriver, mais surtout lors des premières consultations, lorsque c'est quelqu'un qu'on n'a pas forcément décidé de prendre en charge. (...) On est là pour substituer et prévenir, pas pour dépanner. Ce sont des choses qu'on sent en général d'emblée. Ceux là partent énervés en « foutant tout en l'air » dans le cabinet. » (médecin n°4)

La plupart des médecins rencontrés affirment qu'il n'y a pas d'agressivité si le patient est écouté et informé des risques de la coprescription.

« Non. A partir du moment où il y a communication, il n'y a pas d'agressivité. » (médecin n°2)

« Mais je ne dis jamais non, je reconvoque les patients pour en reparler. Tout se négocie. » (médecin n°3)

« Je n'ai pas de problèmes d'agressivité : c'est possible que le patient soit codépendant mais ne l'ait pas dit. C'est dans ce cas-là qu'il peut réclamer des benzodiazépines avec agressivité. (...) Quand on explique qu'il y a un risque vital, ça va. » (médecin n°8)

« Je n'ai pas de difficultés, parce que le risque de l'association est expliqué et que des alternatives aux benzodiazépines sont proposées. » (médecin n°9)

6.6.2. Nomadisme

Les médecins disent être informés du nomadisme d'un patient par les pharmaciens, par un confrère ou par la Sécurité Sociale.

« Certains patients avouent qu'ils vont voir un autre médecin, ou on le découvre parfois par les pharmaciens. » (médecin n°4)

« Ça arrive, mais moins qu'avant car il y a des contrôles par le pharmacien conseil de la Sécurité Sociale. On reçoit des courriers par recommandé qui nous préviennent si un patient va voir ailleurs. » (médecin n°5)

« Ça m'est arrivé d'avoir des patients qui allaient voir un autre médecin pour avoir des benzodiazépines. Je l'ai appris des fois par la Sécu, des fois par le pharmacien. » (médecin n°8)

Certains médecins acceptent de prescrire de la buprénorphine uniquement aux patients qu'ils connaissent déjà, ce qui, selon eux, limite le nomadisme.

« Je ne prends plus de patients sous BHD si je ne les connais pas, eux ou leurs parents, s'ils viennent comme ça au cabinet alors que je ne les suivais pas auparavant. » (médecin.n°1)

« J'accepte seulement des gens que je connais déjà. » (médecin n°7)

Le médecin n°3 établit systématiquement une demande d'Affection Longue Durée auprès de la Sécurité Sociale, pour être reconnu comme le médecin référent du patient en ce qui concerne la substitution.

« Pour chaque patient que je prends en charge, j'établis un protocole de soins au titre d'ALD non exonérante. Certains disent que c'est comme fichier le patient à la Sécu, mais d'un autre côté, ça formalise l'engagement du patient chez un médecin. A partir de là, s'il y a nomadisme, le patient est renvoyé vers son médecin traitant. »

Les réactions face à la découverte du nomadisme d'un patient varient selon les médecins interviewés.

Pour certains, il peut s'agir d'une cause de rupture du contrat de soins.

« Quand la Sécu ou un confrère me prévient, je prends le patient entre quatre yeux et je lui demande de choisir. Je ne suis pas là pour faire des coprescriptions. » « Si cela se reproduit une deuxième fois, je dis au patient que je ne veux plus être son médecin. Si le contrat n'est pas respecté, je lui montre la porte. » (médecin n°3)

« A ce moment-là, je dis au patient que je ne peux plus le suivre. » (médecin n°5)

« Les quelques fois où je me suis rendu compte que le patient allait voir d'autres médecins, je lui ai demandé qu'on stoppe d'un commun accord la prise en charge. » (médecin n°9)

D'autres médecins décident d'en parler avec le patient en question et surtout de l'informer à nouveau des risques liés à la prise concomitante de buprénorphine et de psychotropes

« Je pars du principe qu'il existe un faible pourcentage de patients nomades avec multiples prescripteurs. Les différentes études ont montré que c'est un chiffre

incompressible. On accepte que ce problème existe et on essaie de faire avec. Il est illusoire de croire que l'on peut régler ce problème. » « Si on shunte ces patients nomades en les obligeant à ne voir qu'un seul prescripteur, ils retourneront sur le marché noir et dans la toxicomanie de rue. » (médecin n°2)

« Je reprends le problème avec le patient, j'en discute avec lui. On est souvent dans le cas d'une codépendance qui n'a pas été avouée. » (médecin n°8)

« Je n'interroge pas le système qu'ils ont mis en place avec la carte vitale, je ne supporte pas ce principe. Je pense qu'on n'a pas à pister les gens, il y a quand même un degré de liberté qui doit être important, dans la mesure où on informe les gens sur les dangers à prendre plusieurs médicaments en même temps. » (médecin n°10)

6.7. Rapport des médecins avec leurs patients

6.7.1. Déclaration « médecin traitant »

La majorité des médecins interrogés prescrivent de la buprénorphine haut dosage uniquement s'ils sont le médecin traitant du patient.

« Oui, le fait d'être médecin traitant est une sécurité à ce niveau-là. Sinon, j'adresse à l'UFATT. » (médecin n°1)

« Souvent les patients viennent pour ça et me demandent de faire la déclaration d'emblée. » (médecin n°4)

« J'ai une règle d'or : je ne suis jamais quelqu'un qui n'est pas de chez moi et dont je ne suis pas le médecin traitant. » (médecin n°7)

Le médecin n°4 signale tout de même accepter la prise en charge de certains patients si ceux-ci ne peuvent pas être suivis par leur médecin traitant : *« Parfois ils n'osent pas en parler à leur médecin traitant (...). Il y a tellement peu de médecins qui acceptent de prescrire du Subutex® ! »*

6.7.2. Prescriptions de dépannage

Tous les médecins que nous avons interviewés acceptent des prescriptions de dépannage en buprénorphine à des patients qu'ils ne connaissent pas, mais

toujours pour une durée limitée. Parmi eux, huit médecins sur dix se renseignent d'abord auprès du prescripteur ou de la pharmacie habituels du patient. Les médecins n°3 et 5 dépannent sans se renseigner, mais prescrivent alors pour un ou deux jours de traitement maximum.

« J'ai cette particularité que je fais d'emblée confiance au patient, ou du moins je lui donne cette illusion, sachant que je me fais certainement rouler dans la farine neuf fois sur dix, mais ça c'est mon problème. Ce qu'il me dit, je le crois. Il n'y pas de raison que je ne le croie pas, sauf s'il arrive « défoncé ». » (médecin n°3)

Certains d'entre eux se refusent alors à coprescrire une benzodiazépine, même s'ils ont la preuve que le patient en bénéficie habituellement.

« Je prescris alors la BHD ou les benzodiazépines, mais c'est l'un ou l'autre, jamais l'association des deux, même si le patient me montre une ordonnance avec les deux produits. Chacun est libre de vivre dangereusement ! » (médecin n°6)

« S'il a habituellement les deux molécules qui lui sont prescrites, je ne renouvelerai pas la benzodiazépine. » (médecin n°9)

« Par contre, s'il a des benzodiazépines en plus de son Subutex®, je ne renouvelerai pas la benzodiazépine. C'est trop difficile à gérer pour reconduire une ordonnance dont on n'a pas été l'instigateur. Les patients comprennent ou pas, mais ce n'est pas mon problème. Ce n'est pas pour me défaire du problème, c'est pour les protéger. » (médecin n°10)

6.7.3. Instauration d'un « contrat moral » avec les patients

Chaque médecin met en place dès le début de la prise en charge une sorte de « contrat » qu'il passe avec le patient, concernant le respect des dates de rendez-vous, l'absence de mésusage de la buprénorphine et de nomadisme.

Pour certains, le non-respect de ce contrat est une cause de rupture de soins.

« Parfois, on ne les voit plus pendant un mois. Alors là, je leur dis que c'est fini, que le contrat est rompu. Si je leur laisse une deuxième chance, après persiste toujours un doute. » (médecin n°1)

« Si le contrat n'est pas respecté, je lui montre la porte. » (médecin n°3)

« On est parti dans une démarche de soins. Si le patient manque des rendez-vous, demande des chevauchements d'ordonnances, me raconte des histoires et que ça se produit plusieurs fois, on n'est plus dans la bonne démarche. »
(médecin n°6)

« J'ai un contrat de soins, non pas écrit, mais oral. Dès que je prends en charge un patient, les choses sont claires, tant de mon côté que du sien. Si le contrat ne lui convient pas, il peut le rompre, et de mon côté, si le contrat n'est pas respecté, je peux le rompre. » « Si j'apprends qu'il y a une coprescription ailleurs ou une co-délivrance de benzodiazépines, ou si je me rends compte à l'examen clinique par une somnolence qu'ils prennent des benzodiazépines, je leur dis que je ne continuerai pas à les suivre. » (médecin n°9)

Pour d'autres, le non-respect du contrat n'est pas une cause de rupture de soins, mais est au contraire la preuve qu'un dialogue avec le patient doit avoir lieu afin d'améliorer la qualité de la prise en charge.

« Si la situation a tendance à se répéter, cela doit donner lieu à réflexion et à se demander ce que cela veut dire. Peut-être la BHD n'est pas assez dosée, peut-être que la prise en charge est à revoir avec changement de la molécule, ou peut-être faut-il revenir à des dispensations plus régulières à la pharmacie. Il n'y a pas de causes de rupture du contrat de soins. » (médecin n°2)

« Si le patient manque des rendez-vous, ou vient plus tôt que prévu avec une demande de chevauchement d'ordonnance, on réprecise le projet, on réexplique. On cherche à savoir pourquoi il y a eu cette rechute. Ce n'est pas une cause de rupture de contrat de soins. » (médecin n°8)

6.8. Informations données aux patients

Le médecin n°5 est le seul à ne pas expliquer systématiquement au patient sous BHD les risques liés à l'injection intraveineuse, à la prise simultanée d'alcool et / ou de benzodiazépines : *« Non, pas forcément. Ils ne posent pas de questions. »*

Tous les autres disent prévenir les patients. Selon eux, ils sont fréquemment au courant de ces risques :

« Les patients sont au courant. Ils savent beaucoup plus de choses que nous sur les produits. » (médecin n°4)

« J'explique tout, même s'ils ne demandent pas. Ils sont souvent au courant, surtout les grands dépendants, quoi qu'on en pense. » (médecin n°10)

Certains patients donnent l'impression aux praticiens de ne pas se rendre compte des risques, même si une information claire a été donnée :

« Certains ont déjà associé la BHD avec de l'alcool et / ou des benzodiazépines, et n'ont pas eu d'effets indésirables, donc ils ne prennent pas vraiment le risque au sérieux et nous rient au nez intérieurement. » (médecin n°2)

« Ils n'ont de toute façon aucune notion du risque. Pour eux, ce risque est de même nature que le risque d'overdose. Ça n'arrive qu'aux autres. » (médecin n°6)

6.9. Mesures proposées

Nous avons demandé aux médecins interrogés quelles mesures pourraient, selon eux, faire diminuer la coprescription entre la BHD et les benzodiazépines.

- 6 médecins sur 10 souhaiteraient une surveillance accrue des patients substitués par la **Sécurité Sociale**, afin de limiter les coprescriptions et le nomadisme médical. *« C'est aberrant, nous ne sommes pas aidés par la Sécu. C'est encore à nous d'appeler pour signaler que des patients font le tour des médecins alors qu'avec la télétransmission, il leur est facile de suivre au jour le jour le parcours des patients ! »* (médecin n°1)
« Un meilleur dialogue avec la Sécu nous aiderait à repérer les patients nomades, qu'on soit mis au courant. » (médecin n°8)
« Il faudrait une information ciblée de la Caisse, sur certains patients, et pas des gens fichés et pour lesquels on peut avoir accès à leur dossier comme ça. » (médecin n°10)

- 6 médecins pensent qu'une **meilleure formation des médecins** est nécessaire.

« Les médecins généralistes sont désespérants. Ils ne viennent jamais aux réunions organisées par le réseau du secteur. » (médecin n°3)

« Il y aussi malheureusement peut-être une histoire de complaisance de certains médecins (...). Ils ont un peu peur de perdre des patients et vont peut-être accepter de prescrire des benzodiazépines. » (médecin n°7)

« Je pense aussi qu'il y a encore beaucoup trop de prescriptions de benzodiazépines, même dans la population générale. (...) Des patients peuvent aller voir un médecin pour avoir des benzodiazépines, et ils en obtiendront assez facilement. » (médecin n°8)

« Je suis persuadé que c'est une formation qui est nécessaire, sur l'apprentissage du savoir dire non. Si nous les médecins avions su dire non et respecter les conditions de prescription, on n'en serait pas au deal des benzodiazépines, de la BHD et de la méthadone. Certains médecins prescrivent trop facilement les benzodiazépines. » (médecin n°9)

- une disponibilité accrue des consultations spécialisées auprès de **psychiatres** ou à l'**UFATT** est proposée par plusieurs médecins : *« Mais les psychiatres sont débordés, comme l'UFATT. » (médecin n°4)*

« Si l'accessibilité aux psychiatres était plus facile, j'enverrais des patients. » (médecin n°8)

- 7 médecins souhaiteraient un accès facilité aux **sevrages** hospitaliers et davantage de structures de **post-cures** adaptées à la prise en charge des patients toxicomanes : *« Il faudrait plus de lits d'hospitalisation pour des sevrages, et qu'ils soient plus accessibles. » (médecin n°3)*

« Je ne pense pas qu'il faille plus de lits de sevrage, mais plus de post-cures, pour diminuer les rechutes. » (médecin n°5)

« Quasiment toutes les demandes de substitution sont des demandes de sevrage. Mais c'est très difficile de trouver une place. (...) De plus, il n'y a pas de structures pour prendre en charge la suite du sevrage, car il y a beaucoup de rechutes dès le retour à la réalité, à la vraie vie. » (médecin n°6)

« Beaucoup de patients sont en grande demande de sevrage. C'est difficile de programmer des sevrages. On n'a pas de service hospitalier d'addictologie polyvalent ici et un certain nombre de patients sont rejetés par les services d'addictologie, pour des raisons de comportement, parce qu'ils ont amené de l'héroïne dans le service par exemple. » « Les services de post-cures de toxicomanes sont très difficilement accessibles et ne tolèrent aucun médicament. Ils testent la motivation des patients par une politique de file d'attente, ce n'est pas adapté. » (médecin n°8)

- 3 médecins pensent que les benzodiazépines ont leur place dans la prise en charge du patient sous buprénorphine. Ce sont tous des médecins du groupe « gros prescripteurs ». Deux d'entre eux font partie d'un réseau toxicomanie, et le troisième est consultant à l'UFATT.

« Je ne suis pas sûr qu'il faille diminuer la coprescription, compte tenu de la personnalité anxieuse de certains patients. » (médecin n°2)

« Pour moi, les benzodiazépines ont leur place. » (médecin n°3)

« La coprescription est quelque chose d'incompressible. Il vaut mieux des patients bien équilibrés avec cette association, que des patients mal équilibrés. » (médecin n°4)

6.10. Freins au changement

Selon les praticiens interrogés, il existe des freins à la diminution de cette coprescription.

- les **troubles anxieux et / ou du sommeil** sont, comme nous l'avons exposé dans la première partie de notre travail, très fréquents chez le toxicomane. Pour 5 médecins, cette comorbidité est un puissant frein à l'arrêt de la prescription des benzodiazépines.

« L'anxiété est très fréquente chez le toxicomane. On ne sait pas s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la toxicomanie, probablement un peu

des deux. (...) Mais ce qui est sûr, c'est qu'on ne soigne pas l'anxiété simplement en augmentant la dose de BHD. » (médecin n°4)

- la **codépendance** aux deux produits rend parfois difficile le refus de prescription des benzodiazépines. Les benzodiazépines, en étant très disponibles sur le marché noir, peuvent être à l'origine d'une pharmacodépendance qu'il faut également prendre en charge.

« Si on n'arrive pas à diminuer, on garde les même doses. Parfois, il faut les garder 3-4 ans avant d'arriver à quelque chose, tout en restant le plus possible dans le cadre de l'AMM. » « Sevrer les benzodiazépines est déjà compliqué dans la population générale, il n'y pas de raison que ce soit plus simple chez les toxicomanes. » (médecin n°2)

« Les codépendances sont très fréquentes. Ça fait partie du comportement toxicomane de répondre à des troubles par un médicament. Et le fait que les benzodiazépines soient aussi facilement disponibles dans la rue augmente les codépendances. » (médecin n°8)

7. Discussion

Ces entretiens ne peuvent en aucun cas se prétendre représentatifs. Ils reflètent une réflexion propre à chaque personne interrogée à un moment donné.

Ce sont des données déclaratives donc invérifiables, qui résultent d'une observation effectuée par les médecins et les patients sur leurs propres conduites. Il y a donc toujours un risque d'avoir ce que l'on appelle un « biais de conformisme social » puisque certains comportements « désirables » peuvent être surestimés tandis que des comportements « indésirables » auront tendance à être sous-estimés voire tus, le répondant cherchant consciemment ou non à se valoriser.

Cependant, en permettant à chaque individu de s'exprimer librement et d'approfondir certaines questions qu'il juge intéressantes, ils nous permettent de mieux comprendre dans quels cas et pour quelles raisons une coprescription a lieu.

En effet, les entretiens confirment qu'il existe une consommation conjointe fréquente de buprénorphine haut dosage et de benzodiazépines, cette consommation faisant suite à une prescription médicale dans la majorité des cas. Nous sommes face à deux cas de figure : soit il existe un nomadisme médical de la part des patients afin d'obtenir des benzodiazépines à l'insu de leur prescripteur de buprénorphine, soit c'est le prescripteur du traitement de substitution qui décide d'en introduire. Dans la majorité des cas, les benzodiazépines ont alors pour but le traitement de troubles anxieux avérés ou de troubles du sommeil invalidants.

Les risques de dépression respiratoire sont ici bien connus des prescripteurs, mais moins des patients. Certains patients disent ne pas avoir été mis au courant des risques liés à la prise de benzodiazépines, tandis que 9 des 10 médecins interrogés affirment donner cette information de manière systématique.

Le fait que nous ayons interviewé des patients suivis par l'UFATT et non par un médecin généraliste peut expliquer cette différence. En effet, les patients pris en charge dans les Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes diffèrent de ceux suivis en ville : ce sont souvent des patients plus marginalisés, en plus grande difficulté sociale, parfois polydépendants, ou qui sont adressés par leur médecin en cas de difficultés ou d'échec de prise en charge. Il peut être difficile de faire prendre conscience à ces patients qu'il existe un risque réel à consommer des benzodiazépines alors qu'en tant que toxicomanes ils prennent chaque jour des risques du même ordre.

De plus, même si l'information est clairement donnée, elle peut ne pas être bien comprise ou intégrée par le patient. En médecine, il existe fréquemment une différence entre ce que le médecin pense avoir expliqué et ce que le patient a effectivement entendu et compris. Nous avons évoqué dans la première partie de notre travail que la consommation d'héroïne provoque par son effet dépressif sur le système nerveux central des perturbations de la capacité de mémorisation, des troubles de la vigilance et de l'attention, ce qui peut encore accentuer cette incompréhension.

Bien que de nombreux patients sous buprénorphine relativisent le risque de décès lié à la prise de benzodiazépines comme ils le font avec celui d'overdose à l'héroïne, il semble qu'une information plus claire de la part des médecins soit

nécessaire dans certains cas. Une information écrite pourrait peut-être faciliter la compréhension des patients qui, une fois à domicile, auraient la possibilité de relire les mises en garde et les explications données.

Ces entretiens mettent en avant la difficulté de la prise en charge du patient toxicomane en médecine de ville. Les troubles anxieux apparaissent comme extrêmement fréquents et souvent à l'origine de la prescription de benzodiazépines. Il est donc logique de penser que prendre en charge ces troubles anxieux permettrait en conséquence de diminuer la coprescription.

Une meilleure accessibilité à des consultations spécialisées de psychiatrie, comme évoqué par plusieurs médecins interrogés, pourrait diminuer cette coprescription : une prise en charge psychothérapique adaptée, le traitement d'une dépression masquée ou de troubles de la personnalité sous-jacents peuvent en effet améliorer voire faire disparaître l'anxiété du patient.

Il faut signaler tout de même que beaucoup de patients refusent ces consultations spécialisées en raison du délai d'obtention des rendez-vous qu'ils estiment parfois trop long, du coût que cela va engendrer, ou parce qu'ils pensent ne pas en avoir besoin. Comme le signale le médecin n°10, faire la démarche de venir consulter un médecin pour une substitution est déjà un grand pas en avant de la part des patients : ils peuvent ne pas être prêts à voir en plus un psychiatre.

Les Centres de Soins aux Toxicomanes comme l'UFATT, en proposant une prise en charge pluridisciplinaire, peuvent être mieux acceptés par certains patients. Ils permettent la mise en place d'un soutien psychothérapique au sein même de leurs locaux grâce à la présence de psychologues et de psychiatres sur place.

Ils disposent également d'assistantes sociales, d'infirmiers et d'éducateurs pouvant aider les patients à gérer leurs problèmes administratifs, juridiques et professionnels qui sont autant de facteurs anxiogènes surajoutés.

Dans ces cas-là, ce sont les professionnels de santé qui, par leur écoute et leur disponibilité, ont un effet anxiolytique sur le patient.

Les médecins généralistes peuvent également offrir une écoute attentive aux problèmes et aux angoisses des patients : plus ceux-ci se sentiront écoutés et compris, moins leur angoisse sera grande. Des alternatives simples aux

benzodiazépines pour réduire leur anxiété peuvent leur être suggérées, comme un suivi psychologique, une reprise d'activité sportive ou professionnelle quand cela est possible. Expliquer aux patient que leur anxiété vient aussi du vide créé par l'arrêt de la recherche incessante du produit et / ou de l'argent nécessaire à son achat peut les motiver à rechercher une nouvelle activité occupationnelle. Il peut être cependant difficile en pratique quotidienne pour les praticiens d'y consacrer le temps nécessaire.

Un autre problème soulevé par les entretiens est la facilité d'obtention des benzodiazépines auprès des médecins.

Comme nous l'avons dit dans la première partie du travail, la France est l'un des pays prescrivant le plus d'anxiolytiques, les benzodiazépines étant les plus utilisées. Il semblerait parfois que les prescripteurs répondent trop facilement aux plaintes des patients par une prescription médicamenteuse.

Certains médecins semblent éprouver des difficultés à répondre de manière négative à une demande pressante de la part de leurs patients, que ce soit par peur de les « perdre », de les mécontenter, ou par manque de temps.

Les études médicales ne préparent pas les praticiens à gérer ces situations : une formation sur les techniques de communication, sur l'apprentissage du refus, sur la gestion de la frustration des patients pourrait nous aider à faire face à ces situations difficiles dans notre pratique quotidienne et à dire plus souvent « non ». Il semble aussi que les médecins ne réalisent pas toujours l'importance de leur acte : la décision d'engager un traitement par benzodiazépines peut être prise en quelques minutes, alors que son arrêt peut prendre des mois voire des années dans certains cas, en raison de leur potentiel addictif élevé. Il n'est d'ailleurs pas rare de constater qu'une prescription initiale médicale échappe au contrôle pour prendre l'allure d'une automédication, exposant rapidement le patient au risque de pharmacodépendance.

Une campagne d'information des patients à grande échelle portant sur les benzodiazépines, comme celle réalisée récemment pour faire diminuer la prescription des antibiotiques, pourrait aider à modifier les comportements des usagers : en les informant des risques potentiels de dépendance, de troubles mnésiques, d'interactions médicamenteuses, de somnolence au volant, les

patients se rendraient compte qu'il ne s'agit pas de traitements anodins et en seraient probablement moins demandeurs.

Cette facilité d'obtention par voie légale explique la grande disponibilité à faible coût des benzodiazépines sur le marché parallèle. Il en découle une utilisation à visée toxicomaniaque fréquente, et donc une augmentation du nombre de patients codépendants aux deux produits. Le médecin se retrouve alors face un patient qui, en cas d'arrêt brutal des benzodiazépines, s'expose au risque d'un syndrome de sevrage pouvant mettre en jeu son pronostic vital dans les dépendances à fortes doses. Diverses possibilités de prise en charge s'offrent alors à lui : prescrire une benzodiazépine en programmant la réduction progressive des posologies en vue d'un sevrage complet, ou adresser le patient dans un Centre de Soins Spécialisés aux Toxicomanes en vue d'une prise en charge pluridisciplinaire.

L'augmentation du nombre de lits de sevrages hospitaliers est une demande récurrente de la part des médecins interrogés. Selon eux, il est très difficile de programmer un sevrage pour les patients qui en sont demandeurs et le délai d'attente, trop long, peut en décourager certains. Il en découle une prescription de traitement de substitution qui ne répond pas toujours à la demande initiale du patient.

Dans l'agglomération nancéenne, l'UFATT ne disposant pas de lits d'hospitalisation, les sevrages aux opiacés s'effectuent dans deux lits réservés spécifiquement à cet usage : un lit à l'hôpital local de Pompey et un autre au Centre Hospitalier de Lunéville.

Les services de psychiatrie peuvent également proposer des sevrages à certains de leurs patients, mais n'ont pas de lits réservés exclusivement pour cela.

Ces sevrages hospitaliers devraient être plus disponibles pour les patients codépendants aux benzodiazépines. En les sevrant d'abord de cette pharmacodépendance, la question de la coprescription et de ses risques ne se poserait plus.

Il est évident que ces structures, pour être les mieux adaptées et les plus efficaces possibles, doivent bénéficier d'un personnel médical et paramédical formé à la toxicomanie. Les patients toxicomanes ont souvent un désir

d'immédiateté et parfois des attitudes de provocation et d'indiscipline pouvant engendrer des réactions de crainte voire de rejet de la part des soignants. L'accompagnement d'un patient dépendant aux opiacés doit donc être différent de celui d'un autre patient : plus la prise en charge sera ciblée, spécialisée et meilleurs seront les résultats.

Le sevrage ne représente qu'une partie limitée de la prise en charge d'un patient dépendant. Celle-ci doit s'inscrire dans un projet plus large comprenant les modalités de poursuite des soins au décours du sevrage.

Un patient fraîchement sevré physiquement de l'héroïne, s'il est renvoyé dans son milieu de vie antérieur avec ses contacts habituels, se retrouve en état de grande vulnérabilité psychologique, et peut très vite rechuter. C'est pourquoi les post-cures doivent être plus facilement accessibles pour ces patients : elles permettent la poursuite d'un soutien psychothérapeutique, aident le sujet à prendre réellement conscience de sa toxicomanie et de la nécessité de s'engager dans une prise en charge durable, et proposent une aide globale médicale, psychologique et sociale.

Malheureusement, il n'existe pas de post-cures pour patients toxicomanes en Meurthe-et-Moselle. D'après les médecins interrogés, cela entraîne un taux de rechute très important après les sevrages.

La prescription d'une benzodiazépine est parfois faite sans savoir que le sujet est parallèlement sous BHD. Ce problème est soulevé par plusieurs des médecins et des patients interrogés. C'est à ce niveau que les services de contrôle médical de la Sécurité Sociale pourraient être plus actifs, en identifiant plus rapidement les patients nomades ou ceux recevant des psychotropes par un prescripteur différent de celui ordonnant la buprénorphine. Ainsi, les prescripteurs pourraient être plus vite contactés et prévenus, et le patient éventuellement convoqué pour être redirigé vers son médecin référent.

Certains praticiens tentent de faciliter cette démarche de contrôle en établissant un protocole d'Affection de Longue Durée non exonérante avec le patient, afin que celui-ci soit rapidement redirigé vers son médecin traitant en cas de prescripteurs multiples. Ce protocole permet de plus au patient de se sentir impliqué dans un véritable projet thérapeutique avec son médecin.

Cependant, les patients doivent conserver malgré tout une certaine liberté : le rôle du médecin est avant tout d'informer le patient des risques qu'il prend à consommer des benzodiazépines, et pas de le « pister ».

Globalement, une formation complémentaire des médecins généralistes à la prise en charge des patients dépendants aux opiacés semble nécessaire.

La mise sur le marché de la BHD est récente, et les médecins ayant terminé leur formation médicale avant 1996 n'ont pas reçu de formation théorique sur le sujet pendant leurs études.

Dans notre échantillon, les médecins n'appartenant pas au réseau toxicomanie ville-hôpital ont eu comme source d'information principale la monographie Vidal® de la buprénorphine haut dosage. Celle-ci stipule qu'il existe un risque de dépression respiratoire en cas d'association avec les benzodiazépines et qu'il faut en éviter la prescription en cas de mésusage, mais aucune alternative thérapeutique n'est proposée. Rappeler aux médecins qu'en cas de troubles anxieux avérés un avis spécialisé est préférable à la prescription de benzodiazépines d'emblée serait utile. Ces formations, qu'elles se fassent sous la forme de lettres destinées aux prescripteurs ou qu'elles soient intégrées à la Formation Médicale Continue, permettraient peut-être à des médecins refusant jusqu'alors le suivi de ce type de patients de s'y intéresser.

Conclusion

La buprénorphine haut dosage représente aujourd'hui le principal outil médicamenteux de prise en charge des patients dépendants aux opiacés en médecine de ville.

Depuis sa mise sur le marché en 1996 dans le cadre de la politique de réduction des risques, elle a offert à de nombreux patients la possibilité de stopper leur consommation problématique d'héroïne tout en leur permettant un accès au système de soins.

Si les bénéfices du traitement restent indiscutables, les cas de décès rapportés chez les consommateurs doivent inciter les prescripteurs à la plus grande prudence, notamment en cas de traitement associé par benzodiazépines. Il semble en effet que la prise conjointe de ces deux molécules ait un effet synergique dépressur respiratoire potentiellement léthal.

Il est établi que les patients dépendants aux opiacés sont fréquemment consommateurs de benzodiazépines, qu'ils soient sous protocole de substitution ou non.

Notre étude auprès des assurés sociaux affiliés à la CPAM de Nancy confirme bien cet état de fait, puisque nous retrouvons une prescription de benzodiazépine chez plus de 30% des patients recevant sur la même période une prescription régulière de buprénorphine haut dosage. Ce taux relativement important reste cependant inférieur à celui retrouvé par d'autres travaux similaires au nôtre. La comorbidité psychiatrique étant importante chez les sujets dépendants aux opiacés, il est difficile de faire la part des choses entre ce qui est consommé à visée toxicomaniaque et ce qui est utilisé en traitement de troubles anxieux avérés.

Il est intéressant de noter que, malgré cette coprescription fréquente, le Centre Antipoison et de Toxicovigilance du CHU de Nancy n'a recensé en 2007 qu'un seul cas d'exposition humaine aux deux molécules (buprénorphine haut dosage et zolpidem (Stilnox®)), ce cas n'ayant pas conduit au décès.

L'étude montre qu'environ 60% des patients n'ont qu'un seul prescripteur sur les six mois étudiés, et que seulement 6% de l'effectif total a une posologie supérieure à la dose maximale recommandée.

Nous mettons par contre en évidence le fait que les patients sous substitution recevant conjointement une benzodiazépine sont plus souvent nomades et qu'ils bénéficient plus fréquemment de posologies élevées de buprénorphine. Ils sont également plus âgés et plus souvent bénéficiaires de la CMU.

A l'issue de notre étude, la question se pose de savoir si les médecins généralistes de l'agglomération nancéenne prescrivent la buprénorphine haut dosage à dose suffisante pour une bonne substitution. La posologie moyenne recommandée en traitement d'entretien est de 8 mg/j mais, chez certains patients, une augmentation jusqu'à 16 mg/j au maximum peut être nécessaire. Or, nous retrouvons moins d'un quart des patients qui reçoivent cette posologie journalière comprise entre 8 et 16 mg. Même en tenant compte des traitements en phase d'institution ou d'interruption et des patients équilibrés avec une faible dose, cette proportion paraît faible.

Les entretiens réalisés nous permettent de mieux comprendre pour quelles raisons les benzodiazépines sont si souvent prescrites chez les patients sous buprénorphine. La codépendance aux deux produits, favorisée par une disponibilité importante et à faible coût des benzodiazépines sur le marché noir, semble relativement fréquente : il est certain qu'il est difficilement envisageable de sevrer brutalement un patient associant les deux produits et que la priorité est de maintenir un suivi médical.

La prévalence des troubles anxieux et des troubles du sommeil chez les patients substitués conduit parfois les médecins généralistes à la prescription de benzodiazépines. Dans ces cas là, un avis spécialisé nous semble nécessaire afin d'établir un diagnostic psychiatrique précis et d'éliminer un syndrome dépressif ou des troubles de la personnalité sous-jacents. La prise en charge de ce type de patients nécessite en effet une approche pluridisciplinaire pour être optimale.

Les patients ne paraissent pas toujours bien informés des dangers de l'association de la buprénorphine haut dosage avec les benzodiazépines. Se heurtant à un refus

de prescription insuffisamment expliqué de la part de leur médecin, ils peuvent s'orienter vers le trafic de rue ou vers d'autres prescripteurs pour en obtenir. L'information dispensée par les médecins doit donc être claire et répétée.

Aujourd'hui, le médecin généraliste représente le pivot central de la prise en charge du patient toxicomane aux opiacés en ambulatoire.

En tant que tel, il est nécessaire qu'il dispose de recommandations et de formations adaptées et qu'il s'entoure de l'avis de confrères exerçant en Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes.

La prescription de benzodiazépines chez le patient sous BHD, même si elle est fréquente, ne doit en aucun cas être banalisée. C'est pourquoi une formation spécifique et à grande échelle des médecins sur les risques de cette association et surtout sur les alternatives à proposer nous paraît nécessaire.

Bibliographie

1. Organisation Mondiale de la Santé. Série de rapports techniques, 1969, n°407, p.6
2. Reynaud M, Parquet PJ, Lagrue G. Les pratiques addictives : usage, usage nocif et dépendance aux substances psychoactives. Direction générale de la santé, Paris, 1999.
3. Afssaps. Résultats de l'enquête 18 OPPIDUM d'octobre 2006. Octobre 2007.
4. Résultats OPPIDUM. Données 2007. Analyse des données des médecins généralistes du CEIP de Nancy. Juillet 2008.
5. Beck F, Legleye S, Spilkas S, Briffault X, Gautier A, Lamboy B et al. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2005. Tendances n°48, OFDT, Mai 2006.
6. Costes JM, Martineau H. Drogues et dépendances : indicateurs et tendances 2002. OFDT, Paris, 2002.
7. AFSSAPS. Recommandations pour la pratique clinique. Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés. Juin 2004.
8. Gandilhon M, Cadet-Tairou A, Toufik A, Evrard I. Septième rapport national du dispositif TREND. Tendances n°52, OFDT, Décembre 2006.
9. Halfen S, Vincelet C. Toxicomanie et usages de drogues à Paris : état des lieux en 2007 et évolutions. Tendances récentes et nouvelles drogues (TREND). OFDT, Juin 2008.
10. Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Toufik A, Evrard I. Huitième rapport national du dispositif TREND. Tendances n°58, OFDT, Février 2008.

11. Emmanuelli J. Contribution à l'évaluation de la politique de réduction des risques : rapport SIAMOIS. Description, analyse et mise en perspective des données de ventes officinales de seringues et de produits de substitution en France de 1996 à 1999. InVS, Novembre 2000.
12. Costes JM. Substitution aux opiacés dans cinq sites de France en 1999 et 2000 : usagers et stratégies de traitement. OFDT, Juin 2002.
13. Seyer D, Dif C, Balthazard G, Sciortino V. Traitement de substitution par buprénorphine haut-dosage : les recommandations sont-elles suivies? *Rev Med Ass Maladie*. 1999: 43-50.
14. Déglon JJ. En quoi les pratiques de substitution favorisent-elles l'insertion sociale des toxicomanes ? *Ann Med Interne*. 1994; 145 Suppl 3: 100-1.
15. ANAES. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés: place des traitements de substitution. Juin 2004.
16. Déglon JJ. Bilan de quarante ans de traitements de substitution par la méthadone. Fondation Phénix, Genève, Octobre 2005.
17. Maremmani I, Pacini M, Lubrano S, Lovrecic M, Perugi M. Dual diagnosis heroin addicts. The clinical and therapeutic aspects. *Heroin Add and Rel Clin Probl*. 2003; 5 (2): 7-98.
18. Pacini M, Maremmani I. Methadone reduces the need for antipsychotic and antimanic agents in heroin addicts hospitalized for manic and / or acute psychotic episodes. *Heroin Add and Rel Clin Probl*. 2005; 7 (4): 43-48.
19. INSERM. Evaluer la mise à disposition du Subutex® pour la prise en charge des usagers de drogue : synthèse rapide de la littérature et des données disponibles et propositions pour un programme de recherche. Juin 1998.
20. CEIP Nancy. Les professionnels de santé face à l'association buprénorphine / benzodiazépines. Semaine médicale de Lorraine. 6 Octobre 2003.

21. Tracqui A, Petit G, Potard D, Levy F, Kintz P, Ludes B. Intoxications mortelles par buprénorphine (Subutex®) et benzodiazépines : 4 cas. *J Med Leg Droit Med.* 1997; 40 (3): 213-23.
22. Decocq G, Fremaux D, Smail A, Compagnon M, Andréjak M. Complications locales après injection intraveineuse de comprimés dissous de buprénorphine. *Presse Med.* 1997; 26 (30): 1433.
23. Brewster D, Humphrey MJ, Mcleavy MA. The systemic bioavailability of buprénorphine by various routes of administration. *J Pharm Pharmacol.* 1981; 33: 500-6.
24. Morel A. Traitements de substitution à la buprénorphine : l'expérience française. *Toxibase.* 2000; 3: 1-37.
25. Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprénorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry.* 1978 Apr; 35 (4): 501-16.
26. Walsh S, Preston K, Stitzer M, Cone E, Bigelow G. Clinical pharmacology of buprénorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther.* 1994; 55: 569-80.
27. Ling W, Charuvastra C, Collins JF, Batki S, Brown LS, Kintaudi P et al. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction.* 1998 Apr; 93 (4): 475-86.
28. Stain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow G. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependence: self-reports, urinalysis, and addiction severity index. *J Clin Psychopharmacol.* 1996 Feb; 16 (1).
29. Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprénorphine treatment for opioid dependence. *JAMA.* 1992 Nov; 268 (17): 2376-7.
30. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer M, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprénorphine and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med.* 2000 Nov 2; 343 (18): 1290-7.

31. Schottenfeld RS, Pakes JR, Kosten TR. Prognostic factors in buprénorphine-versus methadone-maintained patients. *J Nerv Ment Dis.* 1998 Jan; 186 (1): 35-43.
32. Kosten TR, Schottenfeld R, Ziedonis D, Falcioni J. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Ment Dis.* 1994 Apr; 182 (4): 245-6.
33. Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ. A controlled trial comparing buprénorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry.* 1996 May; 53 (5): 401-7.
34. AFSSAPS. Résumé des Caractéristiques du Produit : Subutex®
35. Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative. Arrêté du 1^{er} avril 2008 relatif à la liste des soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L.162-4-2 du code de la sécurité sociale. Journal Officiel du 8 avril 2008, texte 17 sur 127, 2008.
36. Emmanuelli J. Tendances en matière de réduction des risques sanitaires chez les usagers de drogues par intraveineuse de 1996 à 2003. InVS, 2003.
37. OFDT. Séries statistiques. Estimation du nombre de personnes recevant un traitement de substitution (Subutex® 8 mg, Méthadone 60 mg) depuis 1995. 2006.
38. 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 Apr; 151 Suppl A: A27-32.
39. 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 Epidem et Santé Publ.* 2000; 48: 363-73.

40. Fanello S, Daoud S, Panici JY, Parot E, Hitoto H, Garnier E. Conduites addictives depuis l'introduction de la buprénorphine haut dosage : évaluation chez 118 usagers de drogues. *Presse Med.* 2006; 35: 212-8.
41. Cadet-Taïrou A, Costes JM, Bello PY, Palle C. Les traitements de substitution en France : résultats récents 2004. *Tendances n°37, OFDT, Juin 2004.*
42. Gainet JM, Cholley D, Weill G. Un réseau de soin évalue les résultats d'un programme de substitution par buprénorphine haut dosage. *Rev Med Ass Maladie.* 2000; 1: 15-20.
43. Bello PY, Toufik A, Gandilhon, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2004. Sixième rapport national du dispositif TREND. OFDT, Décembre 2005.
44. Thirion X, Micallef J, Barrau K, Djezzar S, Lambert H, Sanmarco JL et al. Recent evolution in opiate dependence in France during generalisation of maintenance treatments. *Drug Alcohol Depend.* 2001 Feb 1; 61 (3): 281-5.
45. Lepère B, Gourarier L, Sanchez M, Adda C, Peyret E, Nordmann F et al. Diminution du nombre de surdoses mortelles à l'héroïne, en France, depuis 1994. *Ann Med Interne.* 2001 Apr; 152 Suppl 3: 1S5-12.
46. OFDT. Substitution aux opiacés, synthèse des informations disponibles de 1996 à 2001 en France. Juin 2003.
47. Guichard A, Lert F, Brodeur JM, Richard L. Buprenorphine substitution treatment in France: drug users' views of the doctor-user relationship. *Soc Sci Med.* 2007 Jun; 64 (12): 2578-93.
48. Brunelle E. Analysis of drug consumption among ambulatory patients in a drug agency of Northern France (Lens). *Ann Med Interne.* 2003 Jun; 154 Spec No 1: S15-23.
49. Vidal-Treca G, Boissonnas A. Usagers de drogues injectables et buprénorphine haut dosage. Analyse des déviations de son utilisation. OFDT, Décembre 2001.

50. Varescon I, Vidal-Trécan G, Nabet N, Boissonnas A. Substitution et mésusage: l'injection intraveineuse de buprénorphine haut dosage. *Encéphale*. 2002 Sep-Oct; 28: 397-402.
51. Roux P, Villes V, Blanche J, Bry D, Spire B, Feroni I et al. Buprenorphine in primary care: risks factors for treatment injection and implications for clinical management. *Drug Alcohol Depend*. 2008 Sep 1; 97 (1-2): 105-13.
52. Varescon I. La pratique de l'injection intraveineuse de drogue dans la trajectoire du toxicomane: revue de la littérature et réflexions. *Inf Psychiatr*. 2003; 79 (3): 227-32.
53. Vidal-Trécan G, Varescon I, Nabet N, Boissonnas A. Intravenous use of prescribed sublingual buprenorphine tablets by drug users receiving maintenance therapy in France. *Drug Alcohol Depend*. 2003 Mar 1; 69 (2): 175-81.
54. Bello PY, Toufik A, Gandilhon M. Tendances récentes. Rapport TREND, OFDT, Juin 2001.
55. AFSSAPS. DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances). Résultats de l'enquête 2006. Février 2008.
56. Poirier MF. Indications des benzodiazépines dans la prise en charge des toxicomanes. *Ann Med Interne*. 1994 Nov; 145 Suppl 3: 52-3.
57. Mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et apparentés. AFSSAPS, Septembre 2001.
58. Owen RT, Tyrer P. Benzodiazepine dependence. A review of the evidence. *Drugs*. 1983 Apr; 25 (4): 385-98.
59. Drogues et dépendances. Indicateurs et tendances 2002, OFDT, Paris, 2002 : 198-211.
60. Chabrun-Robert C. La consommation de psychotropes. *Concours Med*. 1994 : 2641-2.

61. Guignon N, Mormiche P, Sermet C. La consommation régulière de psychotropes. INSEE Première. 1994; 310: 1-4.
62. Pélissolo A, Boyer P, Lépine JP, Bisserbe JC. Epidémiologie de la consommation des anxiolytiques et des hypnotiques en France et dans le monde. *Encephale*. 1996; 22 (3): 187-96.
63. Lemoine P. Médicaments psychotropes : le big deal ? Revue Toxibase. 2001; 1: 1-14.
64. Villa A, Cochet A, Guyodo G. Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. *Rev Prat*. 2008 Apr 30; 58 (8): 825-31.
65. AFSSAPS. Soumissions chimiques. Résultats de l'enquête nationale 2005-2006. Juin 2007.
66. Conférence de consensus. Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendants des opiacés. Texte des recommandations. ANAES, Avril 1998.
67. Lafargue P. Les effets secondaires des traitements de substitution et des médicaments psychotropes. Les 8èmes journées de la médecine des gens de la mer des 5 et 6 Décembre 2002, 2002.
68. Thirion X, Micallef J, Guet F, Delarozière JC, Arditti J, Huntsmann A et al. Dépendance aux psychotropes et traitements de substitution : tendances récentes. A propos de l'enquête OPPIDUM des CEIP d'Octobre 1997. *Thérapie*. 1999; 54: 243-9.
69. Fumeau B, Malinvaud F, Mattern B, Mausset J, Richaud M, Sevestre G. Subutex® : attention aux patients nomades et aux coprescriptions de benzodiazépines ! *Rev Prat*. 2000; 14 (517): 2133-7.
70. Subutex® et benzodiazépines en Bourgogne. URCAM. Mars 2002. Notes et documents n°24.
71. Bouley M, Viriot E, Barache D. Réflexions pratiques sur les médicaments détournés de leur usage. *Thérapie*. 2000; 55: 295-301.

72. Thirion X, Lapierre V, Micallef J, Ronflé E, Masut A, Pradel V. Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region. *Drug Alcohol Depend.* 2002 Jan 1; 65 (2): 197-204.
73. AFSSAPS. Résultats de l'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) 2006. Octobre 2007.
74. 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 : A6-9.
75. San Marco JL, Jouglard J, Thirion X, Albertini F, Arditti J, Coulouvrat H et al. Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse (O.P.P.I.D.U.M.): cinq ans de surveillance des produits consommés par les toxicomanes à Marseille. *Thérapie.* 1996; 51: 586-98.
76. Utilisation abusive du flunitrazépam (Rohypnol®) par les toxicomanes. *Prescrire.* 1996; 16 (162): 376-7.
77. Frauger E, Pradel V, Natali F, Thirion X, Reggio P, Micallef J. Détournement d'usage du clonazépam (Rivotril®) : tendances récentes. *Thérapie.* 2006; 61 (1):49-55.
78. Gueye PN, Borron SW, Risède P, Monier C, Buneaux F, Debray M et al. Buprenorphine and midazolam act in combination to depress respiration in rats. *Toxicol Sci.* 2002 Jan; 65 (1): 107-14.
79. Pirnay S, Monier C, Risède P, Baud F, Ricordel I. Mise en évidence chez le rat, des effets de l'association buprénorphine-flunitrazépam sur la dépression respiratoire. Troisièmes Ateliers de la Pharmacodépendance. Biarritz, 27-28 Octobre 2003.
80. Pirnay SO, Mégarbane B, Borron SW, Risède P, Monier C, Ricordel I. Effects of various combinations of benzodiazepines with buprenorphine on arterial blood gases in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 Sep; 103 (3): 228-39.

81. Debruyne D, Quentin T, Poisnel G, Lelong-Boulouard V, Barre L, Coquerel A. Acute and chronic administration of clorazepate modifies the cell surface regulation of mu opioid receptors induced by buprenorphine in specific regions of the rat brain. *Brain Res.* 2005; 1052 (2): 222-31.
82. Quentin T, Debruyne D, Lelong-Boulouard V, Poisnel G, Barre L, Coquerel A. Clorazepate affects cell surface regulation of delta and kappa opioid receptors, thereby altering buprenorphine-induced adaptation in the rat brain. *Brain Res.* 2005; 1063 (1): 84-95.
83. Tracqui A, Tournoud C, Flesch F, Kopferschmitt J, Kintz P, Deveaux M et al. Intoxications aiguës par traitement substitutif à base de buprénorphine haut dosage. 29 observations cliniques - 20 cas mortels. *Presse Med.* 1998 Mar 28; 27 (12): 557-61.
84. Reynaud M, Petit G, Potard D, Courty P. Six deaths linked to concomitant use of buprénorphine and benzodiazépines. *Addiction.* 1998 Sep; 93 (9): 1385-92.
85. Ministère de l'intérieur. Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants (OCRTIS). Statistiques 1999.
86. Kintz P. Deaths involving buprenorphine : a compendium of French cases. *Forensic Sci Int.* 2001; 121: 65-69.
87. Kintz P. A new series of 13 buprenorphine-related deaths. *Clin Biochem.* 2002; 35: 513-6.
88. Clément R, Fix-Durand MH, Rodat O. Subutex® - benzodiazépines. Attention danger mortel ! *Concours Med.* 1999; 121 (12): 915-7.
89. Tracqui A, Fonmartin K, Kintz P, Geraut A, Doray S, Cirimele V et al. Overdoses mortelles par opiacés et opioïdes expertisées à l'Institut de médecine légale de Strasbourg : à propos de 302 observations (1991-1997). *J Med Leg Droit Med.* 1999; 42 (1): 3-10.

90. Pirnay S, Borron SW, Giudicelli CP, Tourneau J, Baud FJ, Ricordel I. A critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: analysis of 34 buprenorphine – associated and 35 methadone – associated deaths. *Addiction*. 2004; 99 (8): 978-88.
91. Gaulier JM, Marquet P, Lacassie E, Dupuy JL, Lachatre G. Fatal intoxication following self-administration of a massive dose of buprenorphine. *J Forensic Sci*. 2000 Jan; 45 (1): 226-8.
92. Gueye PN, Megarbane B, Borron SW, Adnet F, Galliot-Guilley M, Ricordel I et al. Trends in opiate and opioid poisonings in addicts in north-east Paris and suburbs, 1995-99. *Addiction*. 2002; 97 (10): 1295-304.
93. Moatti JP, Souville M, Escaffre N, Obadia Y. French general practitioners' attitudes toward maintenance drug abuse treatment with buprénorphine. *Addiction*. 1998; 93 (10): 1567-75.
94. Thirion X, Barrau K, Micallef J, Haramuru F, Lowenstein W, Sanmarco JL. Traitements de substitution de la dépendance aux opiacés dans les centres de soins: le programme OPPIDUM des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance. *Ann Med Interne*. 2000; 151 Suppl A: A10-7.
95. Lejoyeux M. Principes de la prise en charge des addictions. *Rev Prat*. 2003; 54 (12): 1321-5.
96. Résultats OPPIDUM. Données évolutives de 2003 à 2005. Analyse des données du CEIP de Nancy.
97. Cholley D, Weill G, Losson J. Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage (SUBUTEX®). Suivi de la prescription à Colmar (Haut-Rhin). *Rev Med Ass Maladie*. 1997; 3: 63-70.
98. Cholley D, Weill G. Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage. *Concours Med*. 1999; 121 (20): 1552-5.

99. Claroux-Bellocq D, De Bailliencourt S, Saint-Jean F, Chimaud F, Vallier N, Weill A 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 (2): 93-102.
100. Dif C, Winter G. Buprénorphine haut dosage : suivi de 285 patients pendant trois ans. *Rev Med Ass Maladie*. 2005; 36 (2): 143-51.
101. OFDT. Approche régionale de la substitution aux opiacés 1999-2002. Juin 2004.
102. Beaud S. Weber F. Guide de l'enquête de terrain : produire et analyser des données ethnographiques, Paris : Ed. la Découverte, 1997.
103. Blanchet A. L'enquête et ses méthodes : l'entretien. Paris : Nathan, 1992.
104. Copans J. L'enquête ethnologique de terrain : Ed. Armand Colin, 2005.
105. Depelteau F. La démarche d'une recherche en sciences humaines : de la question de départ à la communication des résultats, De Boeck, 2000.

Annexes

Résultats du groupe 1 : patients rattachés à la CPAM de Nancy ayant demandé le remboursement de buprénorphine haut dosage au cours du premier semestre 2007, sans remboursement de benzodiazépines sur la même période.

1. Les patients

Description des patients selon qu'ils bénéficient ou non de la CMU complémentaire

	Fréquence	Pour cent	Pourcentage valide
autre	618		57,5
CMU	456		42,5
Total	1 074	94,5	100,0
Manquante	63	5,5	
Total	1 137	100,0	

Répartition des patients selon âge et sexe

			SEXEBEN		Total
			homme	femme	
Tranches d'âge	moins de 20 ans	Effectif	15	3	18
		% dans TRANCHAG	83,3%	16,7%	100,0%
		% dans SEXEBEN	1,7%	1,2%	1,6%
	20 à 24 ans	Effectif	148	64	212
		% dans TRANCHAG	69,8%	30,2%	100,0%
		% dans SEXEBEN	16,7%	25,7%	18,6%
	25 à 29 ans	Effectif	255	80	335
		% dans TRANCHAG	76,1%	23,9%	100,0%
		% dans SEXEBEN	28,7%	32,1%	29,5%
	30 à 34 ans	Effectif	205	45	250
		% dans TRANCHAG	82,0%	18,0%	100,0%
		% dans SEXEBEN	23,1%	18,1%	22,0%
35 à 39 ans	Effectif	172	29	201	
	% dans TRANCHAG	85,6%	14,4%	100,0%	
	% dans SEXEBEN	19,4%	11,6%	17,7%	
40 et plus	Effectif	93	28	121	
	% dans TRANCHAG	76,9%	23,1%	100,0%	
	% dans SEXEBEN	10,5%	11,2%	10,6%	
Total		Effectif	888	249	1 137
		% dans TRANCHAG	78,1%	21,9%	100,0%
		% dans SEXEBEN	100,0%	100,0%	100,0%

**Description de la posologie
journalière moyenne**

N	1137
Manquante	0
Médiane	4,95
Minimum	0,17
Maximum	38,06

**Répartition des patients selon la posologie journalière
moyenne de BHD**

	Fréquence	%	% cumulé
moins de 4 mg	439	38,6	38,6
4 à 7,9 mg	397	34,9	73,5
8 à 15,9 mg	245	21,5	95,1
16 à 23,9 mg	47	4,1	99,2
24 mg et plus	9	0,8	100
Total	1137	100	

Répartition des patients selon l'âge et la posologie journalière moyenne de BHD

		Tranches de posologies journalières					Total
		< 4 mg	4 à 7,9 mg	8 à 15,9 mg	16 à 23,9 mg	≥ 24 mg	
< 20 ans	Effectif	9	6	2	1	0	18
	% dans TRANCHAG	50,0%	33,3%	11,1%	5,6%	0,0%	100,0%
	% dans TRANPOSO	2,1%	1,5%	0,8%	2,1%	0,0%	1,6%
20 à 24 ans	Effectif	104	71	32	4	1	212
	% dans TRANCHAG	49,1%	33,5%	15,1%	1,9%	0,5%	100,0%
	% dans TRANPOSO	23,7%	17,9%	13,1%	8,5%	11,1%	18,6%
25 à 29 ans	Effectif	119	126	80	9	1	335
	% dans TRANCHAG	35,5%	37,6%	23,9%	2,7%	0,3%	100,0%
	% dans TRANPOSO	27,1%	31,7%	32,7%	19,1%	11,1%	29,5%
30 à 34 ans	Effectif	94	76	59	20	1	250
	% dans TRANCHAG	37,6%	30,4%	23,6%	8,0%	0,4%	100,0%
	% dans TRANPOSO	21,4%	19,1%	24,1%	42,6%	11,1%	22,0%
35 à 39 ans	Effectif	73	74	43	8	3	201
	% dans TRANCHAG	36,3%	36,8%	21,4%	4,0%	1,5%	100,0%
	% dans TRANPOSO	16,6%	18,6%	17,6%	17,0%	33,3%	17,7%
≥ 40 ans	Effectif	40	44	29	5	3	121
	% dans TRANCHAG	33,1%	36,4%	24,0%	4,1%	2,5%	100,0%
	% dans TRANPOSO	9,1%	11,1%	11,8%	10,6%	33,3%	10,6%
Total	Effectif	439	397	245	47	9	1137
	% dans TRANCHAG	38,6%	34,9%	21,5%	4,1%	0,8%	100,0%
	% dans TRANPOSO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Répartition des patients selon le sexe et la posologie journalière moyenne de BHD

		Tranches de posologies journalières					Total
		moins de 4 mg	4 à 7,9 mg	8 à 15,9 mg	16 à 23,9 mg	24 mg et plus	
Hommes	Effectif	334	311	193	44	6	888
	% dans SEXEBEN	37,6%	35,0%	21,7%	5,0%	0,7%	100,0%
	% dans TRANPOSO	76,1%	78,3%	78,8%	93,6%	66,7%	78,1%
Femmes	Effectif	105	86	52	3	3	249
	% dans SEXEBEN	42,2%	34,5%	20,9%	1,2%	1,2%	100,0%
	% dans TRANPOSO	23,9%	21,7%	21,2%	6,4%	33,3%	21,9%
Total	Effectif	439	397	245	47	9	1137
	% dans SEXEBEN	38,6%	34,9%	21,5%	4,1%	0,8%	100,0%
	% dans TRANPOSO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

2. Les prescripteurs

Nombre de prescripteurs de buprénorphine haut dosage ayant prescrit aux patients rattachés à la caisse de Nancy ayant de la BHD non associée à une benzodiazépine : 463

Nombre de prescripteurs différents par patient

N	Valide	1 137
	Manquante	0
Médiane		1,00
Minimum		1
Maximum		9

Répartition des patients selon le nombre de prescripteurs de BHD

		Nombre de patients	Pour cent	Pourcentage cumulé
Nombre de prescripteurs différents	1	726	63,9	63,9
	2	297	26,1	90,0
	3	80	7,0	97,0
	4	18	1,6	98,6
	5	8	0,7	99,3
	6	6	0,5	99,8
	8	1	0,1	99,9
	9	1	0,1	100,0
	Total	1 137	100,0	

Répartition des patients selon la posologie journalière de BHD et le nombre de prescripteurs différents

			Posologie journalière moyenne					Total
			< 4 mg	4 à 7,9 mg	8 à 15,9 mg	16 à 23,9 mg	≥24 mg	
Nombre de prescripteurs différents	1	Effectif	321	251	134	20	0	726
		% dans NBPRES	44,2%	34,6%	18,5%	2,8%	0,0%	100,0%
		% dans TRANPOSO	73,1%	63,2%	54,7%	42,6%	0,0%	63,9%
	2	Effectif	101	112	68	13	3	297
		% dans NBPRES	34,0%	37,7%	22,9%	4,4%	1,0%	100,0%
		% dans TRANPOSO	23,0%	28,2%	27,8%	27,7%	33,3%	26,1%
	3	Effectif	16	23	29	8	4	80
		% dans NBPRES	20,0%	28,8%	36,3%	10,0%	5,0%	100,0%
		% dans TRANPOSO	3,6%	5,8%	11,8%	17,0%	44,4%	7,0%
	≥4	Effectif	1	11	14	6	2	34
		% dans NBPRES	2,9%	32,4%	41,2%	17,6%	5,9%	100,0%
		% dans TRANPOSO	0,2%	2,8%	5,7%	12,8%	22,2%	3,0%
Total		Effectif	439	397	245	47	9	1 137
		% dans NBPRES	38,6%	34,9%	21,5%	4,1%	0,8%	100,0%
		% dans TRANPOSO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

3. Les pharmacies

Nombre d'exécutants différents par patient

N	Valide	1 137
	Manquante	0
Médiane		1,00
Minimum		1
Maximum		9

Répartition des patients selon le nombre de pharmacies

		Fréquence	Pour cent	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	1	780	68,6	68,6	68,6
	2	220	19,3	19,3	88,0
	3	77	6,8	6,8	94,7
	4	35	3,1	3,1	97,8
	5	13	1,1	1,1	98,9
	6	4	0,4	0,4	99,3
	7	6	0,5	0,5	99,8
	8	1	0,1	0,1	99,9
	9	1	0,1	0,1	100,0
	Total		1 137	100,0	100,0

Répartition des patients selon la posologie journalière moyenne avec le nombre de pharmacies différentes

			Posologie journalière moyenne					Total
			< 4 mg	4 à 7,9 mg	8 à 15,9 mg	16 à 23,9 mg	≥24 mg	
Nombre de pharmacies différentes	1	Effectif	344	270	150	16	0	780
		% dans NBEXECUT	44,1%	34,6%	19,2%	2,1%	0,0%	100,0%
		% dans TRANPOSO	78,4%	68,0%	61,2%	34,0%	0,0%	68,6%
	2	Effectif	69	77	54	17	3	220
		% dans NBEXECUT	31,4%	35,0%	24,5%	7,7%	1,4%	100,0%
		% dans TRANPOSO	15,7%	19,4%	22,0%	36,2%	33,3%	19,3%
	3	Effectif	15	29	25	7	1	77
		% dans NBEXECUT	19,5%	37,7%	32,5%	9,1%	1,3%	100,0%
		% dans TRANPOSO	3,4%	7,3%	10,2%	14,9%	11,1%	6,8%
	≥4	Effectif	11	21	16	7	5	60
		% dans NBEXECUT	18,3%	35,0%	26,7%	11,7%	8,3%	100,0%
		% dans TRANPOSO	2,5%	5,3%	6,5%	14,9%	55,6%	5,3%
Total	Effectif	439	397	245	47	9	1 137	
	% dans NBEXECUT	38,6%	34,9%	21,5%	4,1%	0,8%	100,0%	
	% dans TRANPOSO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Résultats du groupe 2 : patients rattachés à la CPAM de Nancy ayant demandé le remboursement de buprénorphine haut dosage et d'au moins une benzodiazépine au cours du premier semestre 2007.

1. Les patients

Répartition des patients selon qu'ils bénéficient ou non de la CMU complémentaire

		Fréquence	%	% valide
CMU	Non	227		45,8
	Oui	269		54,2
	Total	496	95,8	100
Manquante	Système manquant	22	4,2	
Total		518	100	

Répartition des patients selon la posologie journalière moyenne de BHD

		Fréquence	%	% cumulé
Valide	moins de 4 mg	192	37,1	37,1
	4 à 7,9 mg	156	30,1	67,2
	8 à 15,9 mg	130	25,1	92,3
	16 à 23,9 mg	31	6,0	98,3
	24 mg et plus	9	1,7	100,0
	Total	518	100,0	

Description de la posologie journalière moyenne de BHD des patients

N	Valide	518
	Manquante	0
Médiane		5,4144
Minimum		0,22
Maximum		31,25

Répartition des patients selon l'âge et le sexe

			sexe patient		Total	
			homme	femme		
Tranches d'âge	moins de 20 ans	Effectif	3	2	5	
		% dans TRANCHAG	60,0%	40,0%	100,0%	
		% dans SEXEBEN	0,8%	1,6%	1,0%	
	20 à 24 ans	Effectif	50	26	76	
		% dans TRANCHAG	65,8%	34,2%	100,0%	
		% dans SEXEBEN	12,7%	20,8%	14,7%	
	25 à 29 ans	Effectif	109	33	142	
		% dans TRANCHAG	76,8%	23,2%	100,0%	
		% dans SEXEBEN	27,7%	26,4%	27,4%	
	30 à 34 ans	Effectif	99	22	121	
		% dans TRANCHAG	81,8%	18,2%	100,0%	
		% dans SEXEBEN	25,2%	17,6%	23,4%	
	35 à 39 ans	Effectif	69	26	95	
		% dans TRANCHAG	72,6%	27,4%	100,0%	
		% dans SEXEBEN	17,6%	20,8%	18,3%	
	40 et plus	Effectif	63	16	79	
		% dans TRANCHAG	79,7%	20,3%	100,0%	
		% dans SEXEBEN	16,0%	12,8%	15,3%	
	Total		Effectif	393	125	518
			% dans TRANCHAG	75,9%	24,1%	100,0%
			% dans SEXEBEN	100,0%	100,0%	100,0%

Répartition des patients selon l'âge et la posologie journalière moyenne de BHD

		Tranches de posologies journalières					Total	
		< 4 mg	4 à 7,9 mg	8 à 15,9 mg	16 à 23,9 mg	≥24 mg		
< 20 ans	Effectif	3	2	0	0	0	5	
	% dans TRANCHAG	60,0%	40,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
	% dans TRANPOSO	1,6%	1,3%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%	
20 à 24 ans	Effectif	37	27	10	2	0	76	
	% dans TRANCHAG	48,7%	35,5%	13,2%	2,6%	0,0%	100,0%	
	% dans TRANPOSO	19,3%	17,3%	7,7%	6,5%	0,0%	14,7%	
25 à 29 ans	Effectif	54	44	34	7	3	142	
	% dans TRANCHAG	38,0%	31,0%	23,9%	4,9%	2,1%	100,0%	
	% dans TRANPOSO	28,1%	28,2%	26,2%	22,6%	33,3%	27,4%	
30 à 34 ans	Effectif	43	33	38	6	1	121	
	% dans TRANCHAG	35,5%	27,3%	31,4%	5,0%	0,8%	100,0%	
	% dans TRANPOSO	22,4%	21,2%	29,2%	19,4%	11,1%	23,4%	
35 à 39 ans	Effectif	28	27	26	11	3	95	
	% dans TRANCHAG	29,5%	28,4%	27,4%	11,6%	3,2%	100,0%	
	% dans TRANPOSO	14,6%	17,3%	20,0%	35,5%	33,3%	18,3%	
≥40 ans	Effectif	27	23	22	5	2	79	
	% dans TRANCHAG	34,2%	29,1%	27,8%	6,3%	2,5%	100,0%	
	% dans TRANPOSO	14,1%	14,7%	16,9%	16,1%	22,2%	15,3%	
Total		Effectif	192	156	130	31	9	518
		% dans TRANCHAG	37,1%	30,1%	25,1%	6,0%	1,7%	100,0%
		% dans TRANPOSO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Répartition des patients selon le sexe et la posologie journalière moyenne de BHD

			sexe patient		Total
			homme	femme	
Tranches de posologies journalières	moins de 4 mg	Effectif	142	50	192
		% dans TRANPOSO	74,0%	26,0%	100,0%
		% dans SEXEBEN	36,1%	40,0%	37,1%
	4 à 7,9 mg	Effectif	121	35	156
		% dans TRANPOSO	77,6%	22,4%	100,0%
		% dans SEXEBEN	30,8%	28,0%	30,1%
	8 à 15,9 mg	Effectif	102	28	130
		% dans TRANPOSO	78,5%	21,5%	100,0%
		% dans SEXEBEN	26,0%	22,4%	25,1%
	16 à 23,9 mg	Effectif	22	9	31
		% dans TRANPOSO	71,0%	29,0%	100,0%
		% dans SEXEBEN	5,6%	7,2%	6,0%
	24 mg et plus	Effectif	6	3	9
		% dans TRANPOSO	66,7%	33,3%	100,0%
		% dans SEXEBEN	1,5%	2,4%	1,7%
Total		Effectif	393	125	518
		% dans TRANPOSO	75,9%	24,1%	100,0%
		% dans SEXEBEN	100,0%	100,0%	100,0%

2. Les prescripteurs

Nombre de prescripteurs ayant prescrit de la buprénorphine haut dosage et / ou des benzodiazépines aux patients du groupe 2 : 381.

Nombre de prescripteurs différents par patient

N	Valide	518
	Manquante	0
Médiane		1,00
Minimum		1
Maximum		12

Répartition des patients selon le nombre de prescripteurs différents

		Nombre de patients	Pour cent	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Nombre de prescripteurs différents	1	283	54,6	54,6	54,6
	2	142	27,4	27,4	82,0
	3	54	10,4	10,4	92,5
	4	16	3,1	3,1	95,6
	5	12	2,3	2,3	97,9
	6	4	0,8	0,8	98,6
	7	3	0,6	0,6	99,2
	8	1	0,2	0,2	99,4
	9	2	0,4	0,4	99,8
	12	1	0,2	0,2	100,0
	Total	518	100,0	100,0	

Répartition des patients selon la posologie moyenne de BHD et le nombre de prescripteurs différents

		Tranches de prescripteurs différents par patient				Total
		1	2	3	4 et plus	
< 4 mg	Effectif	120	55	14	3	192
	% dans TRANPOSO	62,5%	28,6%	7,3%	1,6%	100,0%
	% dans TRANPRES	42,4%	38,7%	25,9%	7,7%	37,1%
4 à 7,9 mg	Effectif	94	37	18	7	156
	% dans TRANPOSO	60,3%	23,7%	11,5%	4,5%	100,0%
	% dans TRANPRES	33,2%	26,1%	33,3%	17,9%	30,1%
8 à 15,9 mg	Effectif	58	37	18	17	130
	% dans TRANPOSO	44,6%	28,5%	13,8%	13,1%	100,0%
	% dans TRANPRES	20,5%	26,1%	33,3%	43,6%	25,1%
16 à 23,9 mg	Effectif	10	11	3	7	31
	% dans TRANPOSO	32,3%	35,5%	9,7%	22,6%	100,0%
	% dans TRANPRES	3,5%	7,7%	5,6%	17,9%	6,0%
≥24 mg	Effectif	1	2	1	5	9
	% dans TRANPOSO	11,1%	22,2%	11,1%	55,6%	100,0%
	% dans TRANPRES	0,4%	1,4%	1,9%	12,8%	1,7%
Total	Effectif	283	142	54	39	518
	% dans TRANPOSO	54,6%	27,4%	10,4%	7,5%	100,0%
	% dans TRANPRES	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

3. Les pharmacies

Nombre d'exécutants différents par patient

N	Valide	518
	Manquante	0
Médiane		1,00
Minimum		1
Maximum		11

Répartition des patients selon le nombre de pharmacies différentes

		Fréquence	Pour cent	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	1	299	57,7	57,7	57,7
	2	116	22,4	22,4	80,1
	3	55	10,6	10,6	90,7
	4	27	5,2	5,2	95,9
	5	10	1,9	1,9	97,9
	6	2	0,4	0,4	98,3
	7	5	1,0	1,0	99,2
	8	2	0,4	0,4	99,6
	9	1	0,2	0,2	99,8
	11	1	0,2	0,2	100,0
	Total	518	100,0	100,0	

Répartition des patients selon la posologie journalière moyenne et le nombre de pharmacies différentes

			Tranches d'exécutants différents par patient				Total
			1	2	3	4 et plus	
Tranches de posologies journalières	< 4 mg	Effectif	126	44	18	4	192
		% dans TRANPOSO	65,6%	22,9%	9,4%	2,1%	100,0%
		% dans TRANEXE	42,1%	37,9%	32,7%	8,3%	37,1%
	4 à 7,9 mg	Effectif	100	30	15	11	156
		% dans TRANPOSO	64,1%	19,2%	9,6%	7,1%	100,0%
		% dans TRANEXE	33,4%	25,9%	27,3%	22,9%	30,1%
	8 à 15,9 mg	Effectif	63	30	16	21	130
		% dans TRANPOSO	48,5%	23,1%	12,3%	16,2%	100,0%
		% dans TRANEXE	21,1%	25,9%	29,1%	43,8%	25,1%
	16 à 23,9 mg	Effectif	8	12	4	7	31
		% dans TRANPOSO	25,8%	38,7%	12,9%	22,6%	100,0%
		% dans TRANEXE	2,7%	10,3%	7,3%	14,6%	6,0%
	≥ 24 mg	Effectif	2	0	2	5	9
		% dans TRANPOSO	22,2%	0,0%	22,2%	55,6%	100,0%
		% dans TRANEXE	0,7%	0,0%	3,6%	10,4%	1,7%
	Total		Effectif	299	116	55	48
		% dans TRANPOSO	57,7%	22,4%	10,6%	9,3%	100,0%
		% dans TRANEXE	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Guide d'entretien avec les patients

- Introduction :

Nous présentons tout d'abord le sujet et son but.

Nous obtenons oralement l'accord du patient concernant l'enregistrement de l'entretien sur bande magnétique.

Nous énumérons les différentes benzodiazépines, avec une liste manuscrite présentée au patient.

Nous demandons au patient son âge, la date du début de la prise d'héroïne et la date du début de la prise de buprénorphine.

- Entretien sur la pratique du patient :

*Avez-vous déjà pris des benzodiazépines alors que vous étiez traité par buprénorphine haut dosage (Subutex® ou générique) ?

*Si oui, comment les avez vous obtenues ?

*En cas de prescription médicale de benzodiazépines :

- était-ce le même médecin que celui qui vous prescrivait la buprénorphine ?
- le prescripteur savait-il que vous étiez sous buprénorphine ?
- alliez vous consulter plusieurs médecins différents ?
- pour quels motifs vous en a-t-on prescrit ?

*En cas d'obtention sans prescription médicale, pour quelles raisons preniez-vous des benzodiazépines ?

*Lorsque vous preniez des benzodiazépines associées à la buprénorphine haut dosage :

- vous est-il arrivé d'injecter la BHD ?
- buviez-vous de l'alcool ?
- preniez-vous parfois plusieurs benzodiazépines différentes ?
- preniez-vous parfois de grosses quantités de benzodiazépines ?

- Entretien sur la connaissance des risques :

*Avez-vous déjà entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine haut dosage et benzodiazépines ?

*Quels sont ces risques selon vous ?

*Savez-vous que l'association de ces deux médicaments est déconseillée ?

*Savez-vous que des personnes sont décédées suite à cette association de traitements ?

*Lors de la prescription de buprénorphine haut dosage par votre médecin, vous a-t-il informé des risques liés à l'injection intraveineuse et à la prise associée de benzodiazépines et / ou d'alcool ?

- Entretien sur les rapports avec le médecin traitant :

*Avez-vous choisi un médecin traitant ?

*Si vous prenez ou avez pris dans le passé des benzodiazépines en association avec la buprénorphine haut dosage qui n'étaient pas prescrites par lui, lui en avez-vous parlé ?

Si oui, que vous a-t-il dit ?

Si non, pourquoi ?

Guide d'entretien avec les médecins

- Introduction :

Nous présentons le sujet et ses objectifs : sensibiliser les médecins généralistes au risque de l'association entre la buprénorphine haut dosage et les benzodiazépines, comprendre pourquoi il existe une telle coprescription, et dans quels cas elle est initiée.

Nous obtenons oralement l'accord du médecin concernant l'enregistrement de l'entretien sur bande magnétique.

- Entretien sur la pratique du médecin :

* Combien suivez-vous de patients sous buprénorphine haut dosage ?

*Connaissez-vous ou avez-vous entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine haut dosage et benzodiazépines ?

Si oui, où ?

Savez-vous que cette association est déconseillée ?

Savez-vous que plusieurs cas de décès par dépression respiratoire ont été rapportés suite à cette association ?

Par rapport au risque de l'association contraception oestroprogestative et tabagisme, diriez-vous que l'association buprénorphine haut dosage et benzodiazépines est : plus risquée / à risque identique / moins risquée ?

*Vous arrive-t-il de prescrire chez un même patient de la buprénorphine haut dosage et une benzodiazépine ?

Si oui :

A quelle fréquence ?

Dans quels cas ?

Si non :

Pourquoi ?

Proposez-vous des alternatives thérapeutiques aux benzodiazépines ? (neuroleptiques, antidépresseurs, phytothérapie, homéopathie, consultation auprès d'un psychologue ou d'un psychiatre, envoi à l'UFATT...)

*Rencontrez-vous des difficultés dans votre pratique quotidienne face aux patients sous buprénorphine qui sont demandeurs d'un traitement associé par benzodiazépine, et si oui, lesquelles ?

- Entretien sur les rapports du médecin avec le patient sous BHD :

*Prescrivez-vous de la buprénorphine haut dosage uniquement si vous êtes le médecin traitant ?

*Acceptez-vous parfois une prescription de dépannage à un patient que vous ne suivez pas régulièrement ?

Si oui, vous assurez-vous alors que le patient est régulièrement suivi pour ce traitement (appel de la pharmacie référente ou du médecin conseil) ?

*Etablissez-vous au début du suivi un « contrat moral » avec le patient qui assure l'absence de mésusage de la buprénorphine, l'absence de nomadisme médical, le respect des posologies prescrites ?

*Expliquez-vous au patient les risques liés au mésusage de la buprénorphine (voie nasale, voie intraveineuse, surdosage, prise concomitante d'alcool, prise concomitante de benzodiazépines)?

*Comment vous placez-vous dans la relation avec le patient toxicomane ?

- plutôt dans « l'entretien confrontationnel » : vous êtes directif, vous établissez une relation hiérarchique où vous asseyez votre autorité en tant que médecin, vous prenez volontairement une distance par rapport au patient, vous essayer de persuader le patient, vous insistez pour obtenir le changement.

- plutôt dans « l'entretien motivationnel » : vous êtes empathique, vous établissez une relation égalitaire où le patient est engagé dans la procédure de soin, vous proposez des alternatives, vous questionnez pour faire douter et amener le patient de lui-même aux conclusions, vous mettez en évidence les progrès.

- vous refusez le suivi.

- Perspectives :

*Selon vous, quelles mesures permettraient une diminution de la coprescription buprénorphine et benzodiazépines ?

*Selon vous, quels sont les freins à l'amélioration des choses ?

Entretiens avec les patients

Entretien patient numéro 1

Il s'agit d'un homme âgé de 22 ans.

- A quel moment avez-vous commencé à prendre de l'héroïne ?

« A 15 ans. Je voyais tout le monde autour de moi qui en prenait, alors j'ai essayé pour faire comme les autres. »

« Je suis devenu vraiment dépendant quand ma petite amie m'a quitté. »

- Depuis quand prenez-vous de la buprénorphine ?

« Depuis une semaine. Mais j'en avais déjà pris dans la rue. Je savais quelle dose me convenait. »

« Quand je n'avais pas d'héroïne, je me procurais du Subutex® dans la rue, la première fois c'était à l'âge de 18 ans. »

- Avez-vous déjà pris des benzodiazépines alors que vous étiez traité par buprénorphine ?

« Oui, Seresta® et Imovane®, les deux à la fois. »

- Comment les avez-vous obtenues ?

« Sur prescription de mon médecin. »

« Mais j'en avais déjà pris avant, sans ordonnance. Des amis m'en donnaient, ou j'en prenais à ma mère qui était sous Tranxène®. »

- Le prescripteur savait-il que vous preniez de la buprénorphine ?

« Non. Il ne savait pas non plus que j'étais toxicomane. J'avais honte au début, je ne voulais pas lui dire. »

- Pour quels motifs preniez-vous des benzodiazépines ?

« J'étais stressé et mal dans ma peau, je m'énervais vite et j'avais beaucoup de mal à dormir. »

« Au début il m'a prescrit Imovane® et Atarax®, et ensuite Imovane® et Seresta® car l'Atarax® ne marchait pas. »

« Quand je prenais des benzodiazépines, j'étais moins anxieux. Je me sentais normal, comme avant que mon amie me quitte. »

- Lorsque vous preniez des benzodiazépines en même temps que la buprénorphine, vous est-il arrivé :

-d'injecter la buprénorphine ? *« Non, jamais. »*

-de boire de l'alcool ? *« Oui, parfois je mélangeais tout. »*

-de prendre plusieurs benzodiazépines différentes en même temps ? *« Oui, Seresta® et Imovane®, et parfois aussi Nordaz® et Rohypnol®. »*

-de prendre de grosses quantités de benzodiazépines ? *« Oui, parfois une plaquette entière de Seresta® quand je voulais en finir. » « J'en prenais souvent plus que ce qui était prescrit, quand j'étais nerveux. Mon médecin me renouvelait l'ordonnance sans problèmes, même si je revenais plus tôt que prévu. » « Mes amis me disaient de prendre au moins 4 comprimés par prise pour obtenir un effet, mais je me méfiais, j'avais peur que ce soit trop fort. Pour moi, ce n'est pas une drogue, je n'en prenais pas pour me défoncer. »*

- Avez-vous déjà entendu parler des risques liés à l'association BHD et benzodiazépines ?

« Non. »

- Savez-vous que l'association de ces deux médicaments est déconseillée ?

« Non. »

- Savez-vous que des personnes sont décédées suite à cette association de traitements ?

« Non. »

- Lors de la prescription de BHD par votre médecin, vous a-t-il informé des risques liés à l'injection de BHD et à la prise concomitante de benzodiazépines et / ou d'alcool ?

« Oui. »

- Avez-vous choisi un médecin traitant ?

« Oui, mais ce n'est pas lui qui me suit pour ma toxicomanie, c'est l'UFATT. Je ne veux pas en parler à mon médecin traitant, il me connaît depuis longtemps et j'ai trop honte. Pour moi, c'est honteux d'en arriver à prendre de l'héroïne, c'est tomber bas, car c'est une drogue dure. »

« Quand j'ai décidé d'arrêter l'héroïne, je suis allé consulter un médecin que je ne connaissais pas, mais il refusé de me prescrire du Subutex® et m'a adressé à l'UFATT. Il m'a dit qu'il ne suivait pas de toxicomanes, car sinon trop de personnes viendraient le voir pour ça. »

« Je ne dirai jamais à mon médecin que je suis sous BHD. »

« C'est plus facile d'en parler avec quelqu'un qu'on ne connaît pas. Avec vous par exemple, ça ne me dérange pas, car on ne se reverra plus. »

Entretien patient numéro 2

Il s'agit d'un homme âgé de 24 ans.

- A quel moment avez-vous commencé à prendre de l'héroïne ?

« Il y a 1 an. »

- Depuis quand êtes-vous substitué par buprénorphine haut dosage ?

« Depuis trois mois. Mais j'en avais déjà pris avant, dans la rue, quand je ne pouvais pas m'acheter de l'héroïne. »

- Avez-vous déjà pris des benzodiazépines alors que vous étiez traité par buprénorphine ?

« Oui, Seresta® et Stilnox®. »

- Comment les avez-vous obtenues ?

« Dans la rue. »

« Je ne connaissais pas le Seresta® avant de venir à l'UFATT. C'est ici que j'en ai entendu parler pour la première fois, par d'autres patients. »

- Pour quelles raisons en preniez-vous ?

« Je prenais du Seresta® avant de me coucher, car sinon la journée ça m'endormait trop. Avec ça, je m'endormais tout de suite. Sinon, j'avais du mal à dormir. »

- Lorsque vous preniez des benzodiazépines en même temps que la buprénorphine, vous est-il arrivé :

-d'injecter la buprénorphine ? *« Non. »*

-de boire de l'alcool ? *« Oui, une ou deux fois de grosses quantités. »*

-de prendre plusieurs benzodiazépines différentes en même temps ? *« Non, c'était soit l'un, soit l'autre. »*

-de prendre de grosses quantités de benzodiazépines ? *« Parfois deux comprimés d'un coup. »*

- Avez-vous déjà entendu parler des risques liés à l'association BHD et benzodiazépines ?

« Oui, je sais que ce n'est pas bon de prendre ces médicaments avec le Subutex®. »

- Quels sont ces risques selon vous ?

« Ça provoque un plus gros manque. »

- Savez-vous que l'association de ces deux médicaments est déconseillée ?

« Oui. »

- Savez-vous que des personnes sont décédées suite à cette association de traitements ?

« Non, je ne savais pas. »

- Lors de la prescription de BHD par votre médecin, vous a-t-il informé des risques liés à l'injection de buprénorphine et à la prise concomitante de benzodiazépines et / ou d'alcool ?

« Oui, il m'a prévenu pour l'injection et l'alcool, mais il ne m'a pas dit de ne pas prendre d'autres médicaments en même temps. »

- Avez-vous choisi un médecin traitant ?

« Non, je ne vais jamais chez le médecin, je suis venu directement à l'UFATT. »

Entretien patient numéro 3

Il s'agit d'un homme âgé de 38 ans.

- A quel moment avez-vous commencé à prendre de l'héroïne ?

« A 34 ans. »

- Depuis quand êtes-vous substitué par buprénorphine haut dosage ?

« Depuis un an et demi. Je n'en ai jamais pris dans la rue, mais toujours prescrit par mon médecin. »

- Avez-vous déjà pris des benzodiazépines alors que vous étiez traité par buprénorphine ?

« Non, jamais. »

« Je ne mélange jamais le Subutex® avec d'autres médicaments. »

« J'ai eu du mal à dormir au début du traitement, mais ça n'a pas duré. »

- Avez-vous déjà entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine et benzodiazépines ?

« Non. »

- Savez-vous que l'association de ces deux médicaments est déconseillée ?

« Non. »

- Savez-vous que des personnes sont décédées suite à cette association de traitements ?

« Non. »

- Lors de la prescription de buprénorphine par votre médecin, vous a-t-il informé des risques liés à l'injection de buprénorphine, et à la prise concomitante de benzodiazépines et / ou d'alcool ?

« Il m'a prévenu pour l'alcool et pour l'injection, mais pas pour les médicaments. De toutes façons, je n'ai qu'un seul médecin, donc tous les médicaments que je prends sont prescrits par lui. Il sait que je ne prends rien d'autre. »

Entretien patient numéro 4

Il s'agit d'un homme âgé de 34 ans.

- A quel moment avez-vous commencé à prendre de l'héroïne ?

« Début septembre 2007. »

- Depuis quand êtes-vous substitué par buprénorphine haut dosage ?

« Depuis six mois. »

« Je n'en ai jamais acheté dans la rue. »

- Avez-vous déjà pris des benzodiazépines alors que vous étiez traité par buprénorphine ?

« Oui, j'ai déjà pris du Xanax®. »

- Comment les avez-vous obtenues ?

« C'est mon médecin qui me l'a prescrit. »

- Le prescripteur savait-il que vous preniez de la BHD ?

« Oui, c'était lui qui me suivait et qui me prescrivait le Subutex®. Il m'a prescrit du Xanax® pour huit jours seulement. »

- Pour quels motifs vous a-t-il prescrit des benzodiazépines ?

« Car j'étais très nerveux, à cause de problèmes familiaux. Il m'avait déjà proposé du Xanax® au début, mais j'avais refusé car je n'aime pas prendre des médicaments, et

je suis déjà sous neuroleptiques. J'ai accepté quand je ne pouvais plus tenir le coup, après une grosse altercation. Ça m'a fait beaucoup de bien, j'étais moins nerveux. »
« Je connaissais le Xanax®, j'en avais déjà pris de temps en temps, quand je prenais encore de l'héroïne, mais je l'avais eu par des amis. »

- Lorsque vous preniez des benzodiazépines en même temps que la buprénorphine, vous est-il arrivé :

-d'injecter la buprénorphine ? « Non. »

-de boire de l'alcool ? « Oui. »

-de prendre plusieurs benzodiazépines différentes en même temps ? « Non, j'ai seulement pris ce qui était prescrit. »

-de prendre de grosses quantités de benzodiazépines ? « Non, j'ai respecté les doses. »

- Avez-vous déjà entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine et benzodiazépines ?

« Non. »

- Savez-vous que l'association de ces deux médicaments est déconseillée ?

« Non. »

- Savez-vous que des personnes sont décédées suite à cette association de traitements ?

« Non. Mais vous savez, on peut mourir aussi en traversant la rue ! »

« Certaines personnes sont plus fragiles que d'autres. »

- Lors de la prescription de BHD par votre médecin, vous a-t-il informé des risques liés à l'injection de BHD et à la prise concomitante de benzodiazépines et / ou d'alcool ?

« Oui, il m'a tout expliqué. »

- Avez-vous choisi un médecin traitant ?

« Oui, mais il ne me suit pas pour le Subutex®. Il ne sait pas que j'en prends, et je ne lui dirai pas. Je ne lui ai jamais parlé de ma toxicomanie, car il est très lié avec ma famille, et j'ai peur que ma famille soit au courant. »

« Si mon médecin traitant me prescrit un médicament un jour, je téléphonerai à l'UFATT pour savoir si je peux le prendre avec le Subutex®, mais je ne le dirai pas au médecin. »

« De toutes façons, je vais très rarement chez le médecin. »

Entretien patient numéro 5

Il s'agit d'un homme âgé de 30 ans.

- A quel moment avez-vous commencé à prendre de l'héroïne ?

« A 17 ans. »

- Depuis quand êtes-vous substitué par buprénorphine haut dosage ?

« Depuis que c'est sorti, en 1996. »

- Avez-vous déjà pris des benzodiazépines alors que vous étiez traité par buprénorphine ?

« Oui. En ce moment, je prends de l'Imovane®. Mais avant, j'ai déjà pris Seresta®, Valium®, Lexomil®, Xanax®, Tranxène® et Stilnox®. »

- Comment les avez-vous obtenues ?

« Par mon médecin. »

« J'en achetais aussi parfois dans la rue, quand il ne m'en restait plus. Je prenais alors ce qu'il y avait. Du Tranxène® et sinon, du Valium®. »

- Le prescripteur savait-il que vous étiez sous buprénorphine ?

« Oui, puisque c'était lui qui me la prescrivait. »

« Au début, il m'a donné du Lexomil®, pendant deux semaines, mais ça n'allait pas, j'ai failli replonger. Alors il a changé pour du Tranxène®50. Ça a marché impeccable, mais ça me faisait beaucoup dormir. »

- Pour quels motifs vous prescrivait-il des benzodiazépines ?

« Pour les nerfs. J'étais très angoissé, je m'énervais pour la moindre chose et j'avais aussi des problèmes pour dormir. »

« J'en ai pris aussi pour me défoncer : Rohypnol® et Tranxène®50 surtout, qui me faisaient beaucoup dormir. »

« Parfois, je prenais tout ce qui restait dans la boîte, sans compter le nombre de comprimés. C'est quand je n'étais pas bien, à cause de problèmes personnels. A ces moments là, je voulais mourir. »

« Mon médecin savait très bien que j'allais en acheter dans la rue de temps en temps. C'est parce que je n'osais pas retourner le voir trop vite que j'en achetais dans la rue, j'avais peur qu'il ne veuille plus m'en prescrire. »

- Lorsque vous preniez des benzodiazépines en même temps que la buprénorphine, vous est-il arrivé :

- d'injecter la buprénorphine ? *« Oui, souvent. »*
- de boire de l'alcool ? *« Oui, de temps en temps. »*
- de prendre plusieurs benzodiazépines différentes en même temps ? *« Oui, Seresta®, Tranxène® et Rohypnol®, parfois les trois en même temps. »*
- de prendre de grosses quantités de benzodiazépines ? *« Oui, souvent. »*

- Avez-vous déjà entendu parler des risques liés à l'association BHD et benzodiazépines ?

« Oui. »

- Quels sont ces risques selon vous ?

« Soit on s'en sort, soit on finit à l'hôpital pour overdose. On peut même mourir. »

- Savez-vous que l'association de ces deux médicaments est déconseillée ?

« Oui. Beaucoup de médecins ont refusé de me prescrire les deux en même temps, alors j'ai souvent changé de médecins. »

« Un de mes médecins m'a demandé d'aller consulter un autre pour avoir des benzodiazépines, comme ça je serais suivi par lui pour le Subutex® et par l'autre pour les nerfs. Il me prescrivait les deux au début, puis un jour il m'a dit qu'il s'était fait contrôler et qu'il ne pouvait plus le faire. Le deuxième médecin ne savait pas que je prenais du Subutex®. Il valait mieux qu'il ne le sache pas, sinon il ne m'aurait jamais prescrit de benzodiazépines. J'en avais vraiment besoin du Lexomil®, ce n'était pas pour me défoncer. »

« Aujourd'hui, j'ai encore besoin de l'Imovane® pour dormir. Des fois, j'essaie de ne prendre que la moitié d'un comprimé. Mais sans, je ne dors pas du tout. »

Entretien patient numéro 6

Il s'agit d'un homme âgé de 48 ans.

- A quel moment avez-vous commencé à prendre de l'héroïne ?

« Depuis 1980 environ. »

- Depuis quand êtes-vous substitué par buprénorphine haut dosage ?

« Depuis deux ans. Mais j'ai commencé à en prendre dès que c'est sorti, sur prescription, puis j'ai arrêté pendant longtemps, et maintenant j'ai repris le traitement. »

- Avez-vous déjà pris des benzodiazépines alors que vous étiez traité par buprénorphine ?

« J'ai pris du Noctamide® pour dormir le soir. Mais c'était vraiment des petites doses. C'était plus psychologique, le fait de prendre quelque chose m'a aidé. Ça a été efficace pour moi. »

« J'ai pris aussi du Xanax®, du Valium®, du Tranxène® et du Seresta®. Ça assomme la tête ! »

- Comment les avez-vous obtenues ?

« Par deal. Sauf pour le Noctamide® qui était prescrit par mon médecin. »

- Le prescripteur savait-il que vous preniez de la buprénorphine ?

« Oui, c'était lui qui me prescrivait le Noctamide® en même temps le Subutex®. »

« Mais il ne savait pas que je prenais d'autres benzodiazépines parfois. Il ne m'a jamais posé la question. »

- Pour quels motifs preniez-vous des benzodiazépines ?

« Pour diminuer le manque. Tant qu'on dort, on n'est plus en manque ! »

« Pour mieux dormir aussi. »

« Pour une défonce différente, pour changer de délire, pour être assommé. »

- Lorsque vous preniez des benzodiazépines en même temps que la buprénorphine, vous est-il arrivé :

-d'injecter la buprénorphine ? *« Oui, ça m'est arrivé, mais pendant une courte période. »*

-de boire de l'alcool ? *« Oui, pour avoir un regain d'énergie, des sensations de bien-être, pour me sentir plus gai, plus opérationnel. J'ai eu une période d'alcoolisme, mais ça fait longtemps. »*

-de prendre plusieurs benzodiazépines différentes en même temps ? *« Non. »*

-de prendre de grosses quantités de benzodiazépines ? *« Oui, comme tout le monde, tous les toxicomanes le font. Je prenais beaucoup de Tranxène®, de Valium® ou de Seresta®. Pendant une période, je prenais plus de benzodiazépines qu'autre chose. C'est à un moment où je voulais plus ou moins arrêter le Subutex®, alors je me tournais vers les benzodiazépines en diminuant les doses de Subutex®. Je prenais parfois de grosses quantités, pour dormir et aussi parce que je voulais mourir. »*

- Avez-vous déjà entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine haut dosage et benzodiazépines ?

« Oui, le médecin m'en a parlé. »

- Quels sont ces risques selon vous ?

« Je sais qu'il y a des interactions entre le Subutex®, les benzodiazépines et l'alcool. Il y a un risque d'overdose, et d'effets secondaires comme des vomissements. »

« Ça dépend des gens, de la quantité de produit qu'on prend et de l'état de la personne. »

- Savez-vous que l'association de ces deux médicaments est déconseillée ?

« Oui. »

- Savez-vous que des personnes sont décédées suite à cette association de traitements ?

« Oui. »

- Lors de la prescription de buprénorphine par votre médecin, vous a-t-il informé des risques liés à l'injection de buprénorphine et à la prise concomitante de benzodiazépines et / ou d'alcool ?

« Oui, il m'a dit qu'il ne fallait pas prendre d'autres médicaments en même temps. Il y a un risque d'arrêt cardiaque. »

- Avez-vous choisi un médecin traitant ?

« Non, je suis suivi uniquement par le médecin de l'UFATT. »

- Si vous prenez ou avez pris des benzodiazépines en association avec la BHD qui n'étaient pas prescrites par lui, lui en avez-vous parlé ?

« Non. Je prends encore des benzodiazépines parfois, mais pas régulièrement, à l'occasion. Je ne fais pas de demande. Si j'ai du mal à dormir, je peux facilement m'en procurer par des connaissances. »

Entretien patient numéro 7

Il s'agit d'un homme âgé de 20 ans.

- A quel moment avez-vous commencé à prendre de l'héroïne ?

« Depuis fin 2004. »

- Depuis quand êtes-vous substitué par buprénorphine haut dosage ?

« Depuis aujourd'hui. »

« J'en ai déjà pris en 2006, sur prescription, mais j'ai arrêté après un mois et demi car je continuais l'héroïne, donc ça ne servait à rien. »

- Avez-vous déjà pris des benzodiazépines alors que vous étiez traité par buprénorphine ?

« Oui, j'ai eu du Seresta®, au tout début. »

- Comment les avez-vous obtenues ?

« C'était mon médecin qui me le prescrivait, au début du traitement par Subutex® en 2006. »

- Pour quels motifs preniez-vous des benzodiazépines ?

« Quand on arrête l'héroïne, on est en manque, et le soir on n'arrive plus à dormir. J'ai commencé avec du Seresta® 10 mg, puis après j'ai pris du Seresta® 50 mg car ça ne marchait pas. Mais même en augmentant à 50 mg, je ne dormais pas. »

- Lorsque vous preniez des benzodiazépines en même temps que la buprénorphine, vous est-il arrivé :

-d'injecter la buprénorphine ? « Non, jamais. »

-de boire de l'alcool ? « Oui, mais ça ne m'a rien fait, je n'ai même pas réussi à dormir. »

-de prendre plusieurs benzodiazépines différentes en même temps ? « Non. »

-de prendre de grosses quantités de benzodiazépines ? « Non. »

- Avez-vous déjà entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine et benzodiazépines ?

« Non. »

- Savez-vous que l'association de ces deux médicaments est déconseillée ?

« Non. »

- Savez-vous que des personnes sont décédées suite à cette association de traitements ?

« Non. »

- Lors de la prescription de buprénorphine par votre médecin, vous a-t-il informé des risques liés à l'injection de buprénorphine et à la prise concomitante de benzodiazépines et / ou d'alcool ?

« Il m'a dit qu'il ne fallait pas boire d'alcool avec le traitement, ni fumer de cannabis. »

« Il ne m'a pas prévenu pour les benzodiazépines, ni pour l'injection mais ça je le savais déjà. »

- Avez-vous choisi un médecin traitant ?

« Oui, mais ce n'est pas lui qui me prescrit le Subutex®. Je lui dois 40 euros, alors j'attends de pouvoir le rembourser avant d'y retourner. »

« Si je retourne le voir, je lui dirai que je suis sous Subutex®. Il connaît mes problèmes de toxicomanie de toute façon. »

Entretien patient numéro 8

Il s'agit d'un homme âgé de 24 ans.

- A quel moment avez-vous commencé à prendre de l'héroïne ?

« Ça fait 7 ans. »

- Depuis quand êtes-vous substitué par buprénorphine haut dosage ?

« Je prends du Subutex®, mais hors prescription. Je m'en procure dans la rue quand j'en ai besoin. Je n'ai pas envie d'un traitement de substitution pour l'instant. »

« Je prends du Subutex® régulièrement depuis 2 ans, la semaine quand je travaille, car je trouve que je travaille mieux sous Subutex® que sous héroïne. »

« Je gère seul. Je ne l'achète pas, en général, on me dépanne. »

- Avez-vous déjà pris des benzodiazépines alors que vous étiez traité par buprénorphine ?

« Non jamais. Je connais beaucoup de noms de la liste, mais je n'en ai jamais pris. »

« J'ai déjà pris du Stilnox®, par ma mère qui est infirmière, mais seulement deux fois dans ma vie, et pas en même temps que le Subutex®. »

- Avez-vous déjà entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine et benzodiazépines ?

« Oui, je me doute que c'est dangereux. »

« Je sais aussi qu'il ne faut pas boire d'alcool avec le Subutex®. »

- Quels sont ces risques selon vous ?

« Le risque de malaise, d'être vraiment défoncé. C'est un "cocktail Molotov" à mon avis ! »

- Savez-vous que l'association de ces deux médicaments est déconseillée ?

« Non. »

- Savez-vous que des personnes sont décédées suite à cette association de traitements ?

« Je me doute que c'est déjà arrivé. »

- Avez-vous choisi un médecin traitant ?

« Non. Je viens à l'UFATT pour un sevrage qui aura lieu dans un mois à l'hôpital. »

Entretien patient numéro 9

Il s'agit d'un homme âgé de 28 ans.

- A quel moment avez-vous commencé à prendre de l'héroïne ?

« A l'âge de 17-18 ans. »

« La première fois que j'ai consommé, pendant une fête, on m'a fait prendre un truc : je croyais que c'était de l'héroïne, mais en fait c'était du Subutex®. »

- Depuis quand êtes-vous substitué par BHD ?

« Depuis un mois régulièrement. J'en ai déjà pris avant, mais il y a eu souvent des coupures. »

« J'avais déjà tenté une fois de le faire chez un médecin généraliste, mais j'avais l'impression que c'était juste pour aller chercher son traitement, il n'y a pas trop de suivi. Ça dépend des personnes. Moi, ça ne m'a pas convenu. »

« Je préfère venir ici, je viens chercher le traitement tous les jours. Chez le médecin, je loupais souvent les rendez-vous. »

- Avez-vous déjà pris des benzodiazépines alors que vous étiez traité par BHD ?

« Récemment non, mais par le passé oui. »

- Comment les avez-vous obtenues ?

« Quand j'ai voulu me sevrer la première fois, je suis allé chez un médecin généraliste et il ne m'a pas prescrit un traitement de substitution. Il m'avait prescrit des antidépresseurs, des choses comme ça, avec du Valium® et du Stilnox® pour dormir. Je ne savais pas que le Subutex® existait. Mais ça n'a pas marché : ça m'assommait mais c'est tout. »

« Il me restait un peu de Stilnox® et de Valium® du coup. J'en ai pris plusieurs fois, mais ça n'a pas été très efficace. Ça m'assommait plus qu'autre chose. »

« Il y a pas mal de gens qui ont des prescriptions de ces médicaments, ou alors les parents. On fouillait dans les armoires à pharmacie. Moi, il y avait du Lexomil® chez moi. »

- Pour quels motifs preniez-vous des benzodiazépines ?

« Au départ, je n'arrivais pas trop à exprimer si j'avais plus des angoisses d'être en manque, ou si c'est le manque qui me donnait des angoisses. »

« Le Subutex®, au début, je ne le sentais pas, je ressentais du manque. Alors je cherchais quelque chose d'autre à prendre. Et puis j'avais du mal à dormir. »

« Ça calmait quand même, mais ça ne me faisait pas toujours dormir. »

- Lorsque vous preniez des benzodiazépines en même temps que la BHD, vous est-il arrivé :

-d'injecter la BHD ? *« Non, je n'ai jamais injecté. »*

-de boire de l'alcool ? *« Oui, mais vraiment au début, quand je n'avais plus de traitement, ou pour me défoncer. »*

-de prendre plusieurs benzodiazépines différentes en même temps ? *« Oui parfois : Stilnox®, Valium® et Lexomil®. »*

-de prendre de grosses quantités de benzodiazépines ? *« Non, quelques comprimés à la fois. »*

- Avez-vous déjà entendu parler des risques liés à l'association BHD et benzodiazépines ?

« Non. »

- Savez-vous que l'association de ces deux médicaments est déconseillée ?

« Oui, car on ne m'a jamais prescrit les deux à la fois. »

- Savez-vous que des personnes sont décédées suite à cette association de traitements ?

« Non, mais ça ne m'étonne pas. »

- Lors de la prescription de BHD par votre médecin, vous a-t-il informé des risques liés à l'injection de BHD et à la prise concomitante de benzodiazépines et/ou d'alcool ?

« Non, on ne me l'a jamais dit comme ça. »

« Le médecin ne m'a jamais dit qu'il ne fallait pas injecter le Subutex®. Je le savais. J'ai vu des gens autour de moi qui l'avaient fait, et j'ai vu les dégâts. »

« Au début, le médecin m'a demandé si je prenais autre chose que l'héroïne, mais il ne m'a pas clairement dit de ne pas prendre certains médicaments ou de l'alcool. Pourtant, je suis allé dans un Centre d'Accueil à Paris. »

- Avez-vous choisi un médecin traitant ?

« Non. »

- Quand vous avez pris des benzodiazépines, en avez-vous parlé avec votre médecin prescripteur de BHD ?

« Non. »

« Mon médecin n'a pas interprété mes symptômes comme du manque, il n'a pas augmenté les doses de Subutex®. Moi, après coup, j'ai compris qu'il aurait peut-être fallu les augmenter. »

« Au départ, c'est un peu difficile de cerner ce qui se passe, les angoisses. Après, avec le temps, j'ai commencé à mieux comprendre toutes ces choses-là. »

« Je n'arrivais pas à dire clairement quelles sensations j'avais : du manque ou des angoisses, je n'arrivais pas à faire la différence. »

« Au bout d'un moment, j'étais tellement pas bien que j'ai laissé tomber le traitement et j'ai repris du produit. »

Entretien patient numéro 10

Il s'agit d'un homme âgé de 32 ans.

- A quel moment avez-vous commencé à prendre de l'héroïne ?

« A l'âge de 15 ans, ça fait un peu plus de 15 ans. »

- Depuis quand êtes-vous substitué par BHD ?

« Depuis un peu plus de 5 ans. »

« Je viens chercher mon traitement à l'UFATT deux fois par semaine. J'ai vu des médecins généralistes avant, mais comme je faisais plusieurs médecins, la Sécu m'a convoqué et m'a demandé de choisir un seul médecin. »

- Avez-vous déjà pris des benzodiazépines alors que vous étiez traité par BHD ?

« Oui. Seresta®, j'en prends en ce moment, on me le donne ici. J'ai déjà pris Imovane®, Stilnox®, Xanax®, Lexomil®, Valium®, Tranxène®, Rivotril®. »

- Comment les avez-vous obtenues ?

« Sur prescription le plus souvent. »

« Ça m'est arrivé d'en acheter : là, c'était plus pour la défonce. Surtout Seresta® et Valium®, ce que je trouvais. »

- Le prescripteur savait-il que vous preniez de la BHD ?

« Ici, c'est le médecin qui me prescrit le Subutex® qui me donne le Seresta® 50. »

« Le plus souvent, c'étaient des médecins qui m'en prescrivait. Certains savaient que j'étais sous Subutex®, mais certains ne le savaient pas. Il y avait des médecins qui autorisaient que je prenne les deux traitements, et certains qui refusaient de faire le mélange. Ils n'ont pas vraiment expliqué pourquoi ils ne voulaient pas, apparemment ça ne concorde pas. »

- Pour quels motifs preniez-vous des benzodiazépines ?

« Parfois pour la défonce. »

« On m'en donne parce que je suis anxieux, et que j'ai du mal à dormir. Le Seresta® marche très bien. »

« J'ai pas mal de problèmes familiaux. C'est pour ne plus penser à rien. »

« Je n'en prenais pas parce que j'étais en manque : je n'ai jamais vraiment été en manque sous Subutex®. »

- Lorsque vous preniez des benzodiazépines en même temps que la BHD, vous est-il arrivé :

-d'injecter la BHD ? « Oui, souvent. »

-de boire de l'alcool ? « Oui, j'ai un gros problème avec l'alcool. J'en prends tous les jours, de grosses quantités. »

-de prendre plusieurs benzodiazépines différentes en même temps ? « Oui, souvent. »

-de prendre de grosses quantités de benzodiazépines ? « Souvent. En général, le Xanax® prescrit pour un mois, la boîte me faisait deux jours. Alors j'allais voir d'autres médecins, ou je m'arrangeais avec des copains. C'est pas difficile d'en trouver si on en cherche. »

« Ça m'est déjà arrivé de ne plus savoir ce que j'avais fait la veille. Je me suis réveillé, je croyais qu'on était tel jour, et en fait il y avait deux jours qui s'étaient passés. J'avais pris toute une boîte de Seresta® 50 en une fois. Ça ne m'a pas effrayé plus que ça. »

- Avez-vous déjà entendu parler des risques liés à l'association BHD et benzodiazépines ?

« Un peu, mais honnêtement, je n'y ai jamais fait attention. »

- Quels sont ces risques selon vous ?

« Une overdose médicamenteuse. »

- Savez-vous que l'association de ces deux médicaments est déconseillée ?

« Oui, car certains médecins me disaient non. »

- Savez-vous que des personnes sont décédées suite à cette association de traitements ?

« Oui, j'en ai déjà entendu parler. »

- Lors de la prescription de BHD par votre médecin, vous a-t-il informé des risques liés à l'injection de BHD et à la prise concomitante de benzodiazépines et / ou d'alcool ?

« Oui, on m'a toujours prévenu à chaque fois qu'il y avait des risques. »

- Avez-vous choisi un médecin traitant ?

« Oui, c'est le médecin de l'UFATT. J'avais 4 ou 5 médecins différents avant que la Sécu me convoque. Maintenant, je ne peux plus les voir pour du Subutex®, du Seresta® ou du Xanax®. »

Entretiens avec les médecins

Entretien médecin numéro 1

Il s'agit d'un médecin généraliste de sexe masculin, exerçant depuis dix ans dans une ville de moins de 4000 habitants, qui suit une dizaine de patients sous buprénorphine haut dosage.

- Connaissez-vous ou avez-vous entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine haut dosage (BHD) et benzodiazépines ?

« Oui, par le Vidal et des articles dans la presse médicale. »

- Savez-vous que cette association est déconseillée ?

« Oui. »

- Savez-vous que plusieurs cas de décès par dépression respiratoire ont été rapportés suite à cette association ?

« Non, je ne savais pas. »

- Par rapport au risque de l'association contraception oestroprogestative et tabagisme, comment qualifieriez-vous le risque de l'association BHD et benzodiazépines ?

« Je dirais que le risque est inférieur. »

- Vous arrive-t-il de prescrire chez un même patient BHD et benzodiazépines ?

« Oui, ça m'arrive parfois, mais toujours en cure courte d'une semaine au maximum. »

- Dans quels cas ?

« Pour des états d'agitation et des troubles du sommeil invalidants. Par exemple, un patient qui était sous traitement de substitution par BHD depuis 14 jours est revenu me voir pour son renouvellement. Il se plaignait de troubles du sommeil importants, incompatibles avec son activité professionnelle. Il a refusé l'augmentation de la posologie de BHD, j'ai donc instauré un traitement de 7 jours par bromazépam. La décroissance et l'arrêt se sont déroulés sans problèmes. »

« Je n'ai jamais prescrit de benzodiazépines à un patient sous BHD pour traiter des troubles anxieux. Dans ces cas-là, j'augmente la posologie de BHD et les troubles anxieux disparaissent lorsque la bonne dose est atteinte. »

- Avez-vous déjà suivi des patients sous BHD alcoolo dépendants ?

« J'en ai eu un mais je ne l'ai pas gardé. Il est venu deux fois et, à la suite du bilan biologique que je lui ai prescrit où les gammaGT étaient élevées, il m'a avoué qu'il buvait pas mal d'alcool et qu'il était déjà suivi par un autre médecin. »

- Avez-vous déjà eu des demandes insistantes de patients sous BHD pour obtenir des benzodiazépines ?

« Oui, mais je n'ai pas cédé. Je leur dis que ce n'est pas bon. Je pense qu'alors c'est parce que le dosage en BHD n'est probablement pas suffisant. En augmentant la posologie de 1 à 2 mg, on arrive à trouver la bonne dose. »

« Parfois les patients font le tour des médecins du coin pour obtenir ce qu'ils veulent. »

- Certains patients à qui vous avez refusé de prescrire des benzodiazépines se sont-ils montrés agressifs ?

« Oui, ils ne comprennent pas toujours. On m'a déjà insulté. Ce sont des patients qui font le tour des médecins. Avec les patients que je suis régulièrement, il n'y a pas ce genre de problèmes. »

- Avez-vous été confronté à des problèmes de nomadisme médical ?

« Pas avec les patients que je suis régulièrement. »

« Je ne prends plus de patients sous BHD si je ne les connais pas, eux ou leurs parents, s'ils viennent comme ça au cabinet alors que je ne les suivais pas auparavant. »

« Parfois les patients ont déjà fait le tour des médecins du coin avant de venir me voir. »

« J'ai dû appeler la Sécu pour un patient sous BHD qui, pendant la consultation, s'est embrouillé et m'a parlé de Rohypnol®. Le service médical a fait une enquête et il s'est avéré que le patient allait se faire prescrire des benzodiazépines par d'autres médecins. Le problème est que c'est moi qui ai dû appeler la Caisse pour faire un signalement. Je ne comprends pas étant donné qu'en plus le patient bénéficiait de la CMU, que la Caisse ne s'en soit pas aperçue plus tôt. »

- Prescrivez-vous uniquement si vous êtes le médecin traitant ?

« Oui, le fait d'être médecin traitant est une sécurité à ce niveau-là. Sinon, j'adresse à l'UFATT. »

- Acceptez-vous parfois une prescription de dépannage à un patient que vous ne suivez pas régulièrement ?

« Oui, mais uniquement si le médecin traitant du patient est absent. J'appelle toujours la pharmacie et le confrère en question pour vérifier son absence. On a parfois des surprises quand la pharmacie nous dit qu'il reste au patient encore quinze jours de traitement normalement. On s'est tous faits avoir au début, maintenant j'appelle systématiquement. »

« Je prescris un dépannage d'une durée de deux jours en cas de week-end, et d'une semaine maximum si mon confrère est en vacances. »

- Pensez-vous qu'il existe un important mésusage pour la BHD et les benzodiazépines (injections, revente au marché noir) ?

« Oui, c'est de la folie ! Parfois on a des cas de conscience. On se dit que même s'il va se shooter ou se l'injecter, mieux vaut qu'il prenne de la BHD que de l'héroïne. »

« On n'est pas dupe. »

- Proposez-vous des alternatives aux benzodiazépines ?

« Oui, du Tercian®, et du tétrazépam pour les douleurs musculaires. »

- Adressez-vous parfois les patients sous BHD à des psychiatres ou des psychologues ?

« Oui, je propose aux patients un suivi psychiatrique lorsque je le juge nécessaire, quand il existe des conflits familiaux par exemple ou quand je n'arrive pas à diminuer les posologies de BHD. Mais ils sont peu nombreux à accepter. »

« Les psychiatres en ville pratiquent souvent le dépassement d'honoraires et il y a beaucoup de délai avant d'avoir un rendez-vous. C'est parfois le psychiatre qui prescrit au patient des benzodiazépines en plus de la BHD. A ce moment-là, je renouvelle uniquement la BHD et c'est le psychiatre qui renouvelle si besoin les benzodiazépines. »

« J'envoie aussi les patients à l'UMP. Il arrive qu'en sortant d'hospitalisation psychiatrique, les patients sortent avec des benzodiazépines. Et là, c'est moi qui suis sensé renouveler ce traitement alors que je ne l'ai pas instauré. Je dois alors les sevrer de deux produits au lieu d'un initialement ! »

- Avez-vous des patients injecteurs de BHD ?

« Oui, certains s'injectent la BHD pour obtenir des effets plus importants, ou par nécessité du geste de l'injection, comme les personnes qui essaient d'arrêter de fumer mais qui ont des difficultés à se sevrer du geste de porter la cigarette à la bouche. »

« On l'apprend souvent à posteriori, en recevant un courrier des urgences où ils ont été traités pour un abcès. Ou on remarque de grosses mains oedématisées ou des

traces d'injection. Alors que faire ? On arrête la substitution ou pas ? C'est difficile. Si on arrête de prescrire de la BHD, il retournera dans la rue se procurer de l'héroïne. »

- Etablissez-vous au début du suivi un « contrat moral » avec le patient ?

« Oui. Je le préviens que la délivrance sera hebdomadaire, que le renouvellement se fera tous les 28 jours et ni avance ni en retard, que les prescriptions devront être respectées. »

« Parfois au fil des mois, les patients prennent des libertés et viennent en avance ou en retard. Ils me disent qu'ils se sont fait dépanner par un ami, ou qu'ils ont diminué d'eux-mêmes les doses pour en avoir suffisamment. »

« Parfois, on ne les voit plus pendant un mois. Alors là, je leur dis que c'est fini, que le contrat est rompu. Si je leur laisse une deuxième chance, après persiste toujours un doute. »

« Je me pose maintenant la question de savoir si la BHD ne devrait pas être prescrite uniquement en hospitalier. »

« Ils disent qu'ils n'ont pas d'argent pour payer les consultations, mais ils en ont pour acheter de la BHD dans la rue, ou pour acheter des cigarettes. »

- Expliquez-vous au patient les risques liés au mésusage de la BHD (voies nasale et intraveineuse, surdosage, prise concomitante de benzodiazépines ou d'alcool) ?

« Oui, mais ils le savent déjà. Ils viennent du milieu de la drogue qui est un milieu fermé. Ils connaissent tous les trucs. »

- Comment vous placez-vous dans la relation avec le patient sous BHD ?

« Le chef c'est nous, ce n'est pas eux. Ce n'est pas à eux de me dire quelle dose ils veulent. Je commence avec de petites doses d'environ 4mg, et je les revois une semaine après. »

« On voit tout de suite si le patient vient se faire dépanner en BHD car il n'a plus d'héroïne, ou s'il vient motivé pour se sortir de sa toxicomanie. »

- Selon vous, quelles mesures permettraient une diminution de la coprescription BHD et benzodiazépines ?

« C'est aberrant, nous ne sommes pas aidés par la Sécu. C'est encore à nous d'appeler pour signaler que des patients font le tour des médecins alors qu'avec la télétransmission, il leur est facile de suivre au jour le jour le parcours des patients ! »

« Tant que les patients ne seront pas prévenus que s'ils vont voir un autre médecin que leur médecin traitant ils ne seront plus pris en charge, le nomadisme continuera. »

« Il faudrait des réunions de dialogues avec médecins et patients, comme les alcooliques anonymes, pour ceux qui veulent vraiment s'en sortir. »

« Les patients ont une mauvaise image de l'UFATT et refusent souvent d'y aller. »

« Les patients ne sont pas demandeurs de lits d'hospitalisation pour des sevrages. Pour ceux qui travaillent, prendre une semaine de congé est difficile vis-à-vis de leur employeur, car ils ont peur que cela se sache. De plus, le sevrage est trop brutal et est souvent un échec. »

- Selon vous, quels sont les freins à l'amélioration des choses ?

« Les troubles anxieux et les troubles du sommeil ont une prévalence plus importante chez les toxicomanes que dans la population générale. Il existe une névrose sous-jacente, mais est-elle cause ou conséquence de la toxicomanie ? »

« En ce moment, c'est à la mode d'être drogué. »

Entretien médecin numéro 2

Il s'agit d'un médecin généraliste de sexe masculin, exerçant à Nancy depuis 15 ans, qui suit une quarantaine de patients sous buprénorphine haut dosage, et qui effectue des consultations à l'UFATT.

- Connaissez-vous ou avez-vous entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine haut dosage (BHD) et benzodiazépines ?

« Oui, par les publications dans la presse médicale et par ma formation à l'UFATT. »

- Savez-vous que cette association est déconseillée ?

« Oui. »

- Savez-vous que plusieurs cas de décès par dépression respiratoire ont été rapportés suite à cette association ?

« Oui. »

- Par rapport au risque de l'association contraception oestroprogestative et tabagisme, comment qualifieriez-vous le risque de l'association BHD et benzodiazépines ?

« Je n'ai pas les informations pour répondre objectivement. »

- Vous arrive-t-il de prescrire chez un même patient BHD et benzodiazépines ?

« Oui, avec une fréquence intermédiaire entre exceptionnellement et fréquemment. »

- Dans quels cas ?

« Chez des patients qui ont une prise régulière de benzodiazépines déjà existante pour lesquels on ne peut pas les arrêter sans risques, et chez des personnes ayant une pathologie anxieuse avérée. »

« Ce sont en général des personnes qui prennent déjà des benzodiazépines, exceptionnellement des primo-prescriptions. Ce sont alors des renouvellements de traitement, où on essaie de diminuer puis d'arrêter le traitement. »

« Au départ je renouvelle la benzodiazépine qu'il prend habituellement, puis j'essaie de passer à une molécule à demi-vie plus longue. »

« Pour les troubles du sommeil, je prescris des hypnotiques pour quelques temps, essentiellement de l'Imovane®. Par contre, je ne mélange jamais deux benzodiazépines. »

- Rencontrez-vous des difficultés à décroître la posologie des benzodiazépines chez les patients sous BHD ?

« Oui, c'est long et difficile, c'est de la grosse négociation. »

« Si on n'arrive pas à diminuer, on garde les mêmes doses. Parfois, il faut les garder 3-4 ans avant d'arriver à quelque chose, tout en restant le plus possible dans le cadre de l'AMM. »

« La surconsommation de benzodiazépines ne peut durer qu'un temps limité. Au bout d'un moment, il y a négociation assez ferme pour revenir dans les posologies standard. Probablement que certains patients me quittent à ce moment-là. »

« Sevrer les benzodiazépines est déjà compliqué dans la population générale, il n'y a pas de raison que ce soit plus simple chez les toxicomanes. »

- Avez-vous déjà suivi des patients sous BHD alcoolo dépendants ?

« Oui. Chez des personnes dépendantes à l'alcool, on est souvent confronté à des prescriptions de benzodiazépines faites par le médecin qui les suit dans le cadre du sevrage alcoolique. »

- Avez-vous déjà eu des demandes insistantes de patients sous BHD pour obtenir des benzodiazépines ?

« Oui. Si la demande est justifiée, je leur prescris en négociant la diminution des doses. Si la demande est injustifiée, j'essaie de voir comment faire autrement, je tente d'autres thérapeutiques ou d'autres types de prise en charge, puis on se revoit quelques jours plus tard pour suivre l'évolution. »

- Certains patients à qui vous avez refusé de prescrire des benzodiazépines se sont-ils montrés agressifs ?

« Non. A partir du moment où il y a communication, il n'y a pas d'agressivité. »

« Probablement que certains patients ne sont plus venus me voir suite à mon refus de prescrire des benzodiazépines, mais je ne tiens pas la liste. »

- Avez-vous été confronté à des problèmes de nomadisme médical ?

« Je pars du principe qu'il existe un faible pourcentage de patients nomades avec multiples prescripteurs. Les différentes études ont montré que c'est un chiffre incompressible. On accepte que ce problème existe et on essaie de faire avec. Il est illusoire de croire que l'on peut régler ce problème. »

« Si on shunte ces patients nomades en les obligeant à ne voir qu'un seul prescripteur, ils retourneront sur le marché noir et dans la toxicomanie de rue. »

- Prescrivez-vous uniquement si vous êtes le médecin traitant ?

« Oui. »

- Acceptez-vous parfois une prescription de dépannage à un patient que vous ne suivez pas régulièrement ?

« Oui, mais toujours après un coup de téléphone à la pharmacie ou à son autre médecin. Une enquête minimum doit être faite. »

- Pensez-vous qu'il existe un important mésusage pour la BHD et les benzodiazépines (injections, revente au marché noir) ?

« Oui, environ un tiers des patients sont injecteurs. Ce ne sont pas eux qui ont le plus de troubles anxieux ou qui consomment le plus de benzodiazépines. »

« Il y a énormément de consommation de benzodiazépines sur le marché parallèle, surtout pour les patients les plus problématiques et / ou ayant une forte consommation. Les molécules varient d'année en année. En ce moment, c'est la mode du Seresta® et du Xanax®. »

« Quelques patients sont probablement déviants avec les benzodiazépines. On a alors souvent du mal à progresser avec eux. »

- Proposez-vous des alternatives aux benzodiazépines ?

« La phytothérapie n'intéresse pas vraiment les patients car ce n'est pas remboursé. »

« Quand il existe des troubles du sommeil avec un état dépressif associé, je prescris un traitement antidépresseur. »

« Parfois j'utilise le Tercian® pour traiter les troubles anxieux, et le Zyprexa® s'il existe des troubles de la personnalité sous-jacents. »

- Etablissez-vous au début du suivi un « contrat moral » avec le patient ?

« Oui, il y a toujours un cadre minimum. Ils l'acceptent et le respectent en général. En même temps on est dans une position dominante puisqu'ils viennent chercher un produit. »

« J'exprime les limites de la prise en charge au niveau médical imposées par la loi au démarrage du traitement. Il faut dire dès le départ qu'il y a des choses qu'on ne peut pas faire. »

« Ils ont déjà tous perdu leur traitement, leur chien l'a mangé, ils l'ont oublié dans le train ou se le sont fait voler... A ce moment-là, je les écoute, je n'ai pas à les traiter de menteur. Ils peuvent être dans un état de manque, donc il peut y avoir dépannage. Le dépannage n'est pas interdit. Evidemment, si la situation a tendance à se répéter, cela doit donner lieu à réflexion et à se demander ce que cela veut dire. Peut-être la BHD n'est pas assez dosée, peut-être que la prise en charge est à revoir avec changement de la molécule, ou peut-être faut-il revenir à des dispensations plus régulières à la pharmacie. »

« Il n'y a pas de causes de rupture du contrat de soins. »

- Expliquez-vous au patient les risques liés au mésusage de la BHD (voies nasale et intraveineuse, surdosage, prise concomitante de benzodiazépines ou d'alcool) ?

« Oui, et en général les patients sont au courant des risques. Mais certains ont déjà associé la BHD avec de l'alcool et / ou de benzodiazépines, et n'ont pas eu d'effets indésirables, donc ils ne prennent pas vraiment le risque au sérieux et nous rient au nez intérieurement. »

- Selon vous, quelles mesures permettraient une diminution de la coprescription BHD et benzodiazépines?

« Je ne suis pas sûr qu'il faille diminuer la coprescription, compte tenu de la personnalité anxieuse de certains patients. »

« Le problème de dangerosité n'est pas vraiment connu : est-on dans une association si dangereuse que cela, je ne le sais pas. D'après les études, il y a une centaine de décès par an, ce qui est environ équivalent aux chiffres liés à la prise de méthadone. Ces décès sont-ils vraiment liés aux benzodiazépines, ou est-ce une conséquence inhérente à la toxicomanie où il y aura toujours un certain nombre de décès sur lesquels on n'arrivera pas à agir ? »

« La toxicomanie engendre des troubles anxieux de manière extrêmement importante, et la personnalité sous-jacente peut également expliquer la toxicomanie. Avec plus de psychologues et de psychiatres, on pourrait obtenir plus de résultats. »

« Je pense qu'il est de la responsabilité des médecins de se former avant de prescrire. »

Entretien médecin numéro 3

Il s'agit d'un médecin généraliste de sexe masculin, exerçant depuis 27 ans dans une ville de 14000 habitants, qui suit une quarantaine de patients sous buprénorphine haut dosage.

- Connaissez-vous ou avez-vous entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine haut dosage (BHD) et benzodiazépines ?

« Oui. »

« Par mes lectures, et par mon travail sur le réseau toxicomanie. »

- Savez-vous que cette association est déconseillée ?

« Oui. »

- Savez-vous que plusieurs cas de décès par dépression respiratoire ont été rapportés suite à cette association ?

« Oui, 12 cas par an environ en France. »

- Par rapport au risque de l'association contraception oestroprogestative et tabagisme, comment qualifieriez-vous le risque de l'association BHD et benzodiazépines ?

« Je dirais que le risque est moins important, car la prescription de benzodiazépines chez un patient sous BHD, je peux la contrôler, alors que le tabagisme chez une femme je ne le contrôle pas. D'expérience, en 27 ans, j'ai eu 3 patientes qui ont fait des AVC ou des embolies, alors que je n'ai pas eu connaissance de problèmes liés à l'association benzodiazépines et BHD chez mes patients. »

- Vous arrive-t-il de prescrire chez un même patient BHD et benzodiazépines ?

« Oui, de temps en temps. »

- Dans quels cas ?

« Chez des patients qui présentent de vrais troubles anxieux ou de vrais problèmes d'insomnie. »

« J'évalue la situation. S'il existe de vrais troubles qui nécessitent un traitement, je vais prescrire des benzodiazépines. Mais je n'en prescris jamais d'emblée. Je reconvoque toujours le patient, et si les troubles ou la demande persistent, je peux être amené à initier un traitement. »

« S'il n'y a pas de retentissement des troubles du sommeil, il est inutile de donner un somnifère. »

« Souvent, les patients sortant de prison prennent de la BHD et des benzodiazépines. Ils ont une multitude de traitements, et c'est alors difficile de les sevrer. »

« Quand je prescris des benzodiazépines, je les préviens que chaque année des personnes meurent par dépression respiratoire. Je leur dis de faire attention, que s'ils en prennent trop, ils vont certes bien dormir, mais qu'ils risquent de ne pas se réveiller. Souvent, ça les refroidit un peu. Je leur dis systématiquement pour les mettre en garde du risque d'en prendre n'importe quand, n'importe comment ou trop. »

« Je leur dis que ce n'est pas pour toujours, qu'on sera amené rapidement à diminuer les doses. »

- Avez-vous déjà eu des demandes insistantes de patients sous BHD pour obtenir des benzodiazépines ?

« Oui, mais ce n'est pas le patient qui commande. »

« Ils connaissent souvent beaucoup de produits qui n'auraient pas marché, ils ont fait le tour de la question. »

- Certains patients à qui vous avez refusé de prescrire des benzodiazépines se sont-ils montrés agressifs ?

« Non, j'ai la chance, jusqu'à maintenant, de n'avoir jamais eu ce genre de problèmes. Mais je ne dis jamais non, je reconvoque les patients pour en reparler. Tout se négocie. »

- Avez-vous été confronté à des problèmes de nomadisme médical ?

« Pour chaque patient que je prends en charge, j'établis un protocole de soins au titre d'ALD non exonérante. Certains disent que c'est comme ficher le patient à la Sécu, mais d'un autre côté, ça formalise l'engagement du patient chez un médecin. A partir de là, s'il y a nomadisme, le patient est renvoyé vers son médecin traitant. »

« Quand la Sécu ou un confrère me prévient, je prends le patient entre quatre yeux et je lui demande de choisir. Je ne suis pas là pour faire des coprescriptions. »

« Si cela se reproduit une deuxième fois, je dis au patient que je ne veux plus être son médecin. Si le contrat n'est pas respecté, je lui montre la porte. »

- Prescrivez-vous uniquement si vous êtes le médecin traitant ?

« Non. »

- Acceptez-vous parfois une prescription de dépannage à un patient que vous ne suivez pas régulièrement ?

« Oui, mais pour un jour ou deux. »

- Dans ce cas, vous assurez-vous que le patient est régulièrement suivi pour ce traitement en appelant la pharmacie dispensatrice?

« Non. J'ai cette particularité que je fais d'emblée confiance au patient, ou du moins je lui donne cette illusion, sachant que je me fais certainement rouler dans la farine neuf fois sur dix, mais ça c'est mon problème. »

« Ce qu'il me dit, je le crois. Il n'y a pas de raison que je ne le croie pas, sauf s'il arrive « défoncé ». »

- Etablissez-vous au début du suivi un « contrat moral » avec le patient ?

« Oui, et paradoxalement, je pense que c'est pour ça que je prends en charge beaucoup de patients. On ne me la joue pas, je note tout dans le dossier. S'il y a sept jours de traitement, ce n'est pas pour revenir trois jours avant ce qui est prévu. Je suis très exigeant sur les horaires et les jours de rendez-vous. »

« S'ils viennent plus tôt, ils se débrouillent, je ne leur prescrirai rien. »

« Vous savez, j'ai tout entendu : le chien a mangé les boîtes, la grand-mère s'est trompée, la boîte est tombée dans l'égout en se penchant par la fenêtre... Avec moi, ça ne marche pas et je leur dis tout de suite, dès la première prescription. »

- Avez-vous des patients injecteurs de BHD ?

« Oui. Je leur pose la question à chaque consultation. »

« S'ils injectent, on en discute. Je leur donne des documents sur les risques de l'injection de BHD, et aussi sur comment bien injecter. C'est de la prévention, il faut en parler avec eux. »

« Je peux aussi les adresser à l'UFATT pour un éventuel traitement par méthadone. »

- Expliquez-vous au patient les risques liés au mésusage de la BHD (voies nasale et intraveineuse, surdosage, prise concomitante de benzodiazépines ou d'alcool) ?

« Oui, et ils ne sont pas toujours au courant. Par contre, ils savent qu'il ne faut pas injecter la BHD. »

- Proposez-vous des alternatives aux benzodiazépines ?

« Oui, du Tercian® parfois, quand le patient ne connaît pas ce médicament, ce qui est fréquent. »

« Quand j'ai des doutes sur un éventuel mésusage, je prescris du Tercian®, car les risques sont moindres qu'avec les benzodiazépines. »

- Comment vous placez-vous dans la relation avec le patient sous BHD ?

« Je ne suis ni dans l'entretien confrontationnel, ni dans le motivationnel, mais dans l'entretien tout court. Je ne suis pas là pour motiver les gens. S'ils ne sont pas motivés, ils vont ailleurs. »

« Je leur dis qu'eux savent des choses car ils prennent les produits, mais que moi je sais des choses sur ce que je prescris. »

« Ce que je fais c'est pour leur bien, après ils font ce qu'ils veulent, ce n'est pas ma responsabilité. »

« Je ne suis jamais normatif, jamais moralisateur. Rien n'est bien, rien n'est mal, on fait ce qu'on peut avec ce qu'on a. »

« Si le patient se retrouve à prendre des produits dans la rue, c'est son problème. »

« J'ai l'impression que plus on joue au méchant, et plus ça marche. Ces patients ont besoin d'être encadrés, d'avoir enfin ces rails que personne ne leur a imposés jusqu'à présent. »

- Selon vous, quelles mesures permettraient une diminution de la coprescription BHD et benzodiazépines?

« Pour moi, les benzodiazépines ont leur place. Il faut voir aussi comment elles sont prescrites. Quand la BHD est en délivrance quotidienne au début, je fais délivrer les benzodiazépines de la même façon, et ensuite de manière hebdomadaire. Je pense que cela permet de limiter le mésusage des benzodiazépines. Je préviens la pharmacie pour cadrer cette coprescription. »

« Il faudrait plus de lits d'hospitalisation pour des sevrages, et qu'ils soient plus accessibles. »

- Pensez-vous qu'une meilleure accessibilité à des consultations psychiatriques ou psychologiques serait utile ?

« Non, les troubles anxieux des toxicomanes ne relèvent pas forcément de la psychiatrie, mais davantage de la médecine générale. »

- Pensez-vous qu'une meilleure formation des médecins généralistes est nécessaire ?

« Les médecins généralistes sont désespérants. Ils ne viennent jamais aux réunions organisées par le réseau du secteur. Pourtant, il y a quelquefois des choses qui sont faites n'importe comment. »

Entretien médecin numéro 4

Il s'agit d'un médecin généraliste de sexe masculin, exerçant à Nancy depuis 26 ans.

- Combien suivez-vous de patients sous buprénorphine haut dosage ?

« Environ 50. Ça augmente d'année en année puisque les patients n'arrêtent pas souvent leur traitement. Je ne les pousse d'ailleurs pas à arrêter, car même à 0.2 ou 0.4 mg/j ça fonctionne. Quand on arrête, c'est souvent la catastrophe, on assiste même à des rechutes. Il y a une dépendance psychologique au traitement. »

- Connaissez-vous ou avez-vous entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine haut dosage (BHD) et benzodiazépines ?

« Oui. J'appartiens au réseau toxicomanie ville-hôpital. Ça m'a permis de me former sur la prescription et la délivrance du Subutex® au départ. Il y a eu beaucoup de réunions de travail. Et puis ça permet de confronter son activité à celle des confrères. »

« L'arrivée du Subutex® a fait entrevoir de vraies possibilités de traitements pour les patients en ville. Avant, il n'y avait rien. »

« Ce n'est pas une patientèle très facile, il est nécessaire de se former. D'emblée je me suis dit qu'il était important de me faire épauler. »

- Savez-vous que cette association est déconseillée ?

« Oui. »

- Savez-vous que plusieurs cas de décès par dépression respiratoire ont été rapportés suite à cette association ?

« Oui. »

- Par rapport au risque de l'association contraception oestroprogestative et tabagisme, comment qualifieriez-vous le risque de l'association BHD et benzodiazépines ?

« Je dirais que prescrire des benzodiazépines à un patient sous BHD est plus dangereux. »

- Vous arrive-t-il de prescrire chez un même patient BHD et benzodiazépines ?

« Je ne prescris jamais des benzodiazépines d'emblée, sauf si les patients sont passés en milieu hospitalier ou à l'UFATT et que la décision d'en introduire a été prise, compte tenu du terrain psychologique péjoratif sous-jacent. »

« Je prends exceptionnellement la décision d'instaurer un traitement par benzodiazépines de moi-même. »

« Plus souvent, j'envoie à l'UFATT ou à des confrères psychiatres. Je suis facilement en lien avec des confrères de l'UFATT, à qui je demande parfois leur avis, même si c'est pour les appeler dans leur propre cabinet. »

« Je prescris parfois les benzodiazépines en délivrance hebdomadaire, en même temps que le traitement de substitution. Je travaille en réseau avec les pharmacies des alentours. »

- Avez-vous déjà suivi des patients sous BHD alcoolo dépendants ?

« Les patients qui passent aux produits de substitution se réfugient souvent dans l'alcool. Il existe un passage très fort à l'alcoolisme. C'est un gros problème. Je pense qu'on « fabrique » des alcooliques avec la substitution. »

« Pour éviter le passage à l'alcool, je pense qu'il faut donner des anxiolytiques. »

« Parfois les patients diminuent d'eux-mêmes la dose de BHD, et commencent à se sentir mal sans mettre leurs symptômes sur le compte d'une dose insuffisante de Subutex®. C'est à ce moment-là à mon avis qu'ils sont plus vulnérables quant à la prise d'alcool. »

- Avez-vous des difficultés à décroître les posologies de benzodiazépines ?

« Ce n'est pas un traitement que l'on peut facilement arrêter, notamment chez ce type de patients. »

« Parfois, ce sont les patients qui sont eux-mêmes demandeurs de diminuer ou d'arrêter les benzodiazépines. »

« Ceux qui en ont besoin pour un problème psychiatrique avéré et qui sont apaisés par le traitement, je ne cherche pas forcément à arrêter. Ce n'est pas non plus la peine de tout fiche en l'air. »

- Certains patients à qui vous avez refusé de prescrire des benzodiazépines se sont-ils montrés agressifs ?

« Ça peut arriver, mais surtout lors des premières consultations, lorsque c'est quelqu'un qu'on n'a pas forcément décidé de prendre en charge. »

« Il y a environ 30% des patients qui rentrent dans la prise en charge à fond, 30% qu'on va avoir un peu de mal à stabiliser, et 30% qui ne viennent pas chercher un traitement de substitution mais plutôt un dépannage s'ils n'ont plus de produits. On est là pour substituer et prévenir, pas pour dépanner. Ce sont des choses qu'on sent en général d'emblée. Ceux là partent énervés en « foutant tout en l'air » dans le cabinet. »

« Le risque de rupture de soins est toujours embêtant, car le patient ne va pas forcément aller voir un confrère et risque de retourner dans la rue. D'un autre côté on ne peut pas toujours céder non plus sur tout. »

- Avez-vous été confronté à des problèmes de nomadisme médical ?

« On est parfois dans une situation hypocrite, où un médecin va délivrer le Subutex®, et un autre les benzodiazépines. La Sécurité Sociale n'est pas très claire avec nous sur ce sujet. »

« Certains patients avouent qu'ils vont voir un autre médecin, ou on le découvre parfois par les pharmaciens. »

« Ce n'est pas à moi de vérifier si un patient est nomade ou pas, c'est le travail de la Sécurité Sociale. »

- Prescrivez-vous uniquement si vous êtes le médecin traitant ?

« Souvent les patients viennent pour ça et me demandent de faire la déclaration d'emplée. »

« Parfois ils n'osent pas en parler à leur médecin traitant, ou ils ont déjà fait le tour de plusieurs confrères. Il y a tellement peu de médecins qui acceptent de prescrire du Subutex® ! »

- Acceptez-vous parfois une prescription de dépannage à un patient que vous ne suivez pas régulièrement ?

« Ça dépend, c'est un peu au feeling. Ça dépend aussi de la posologie demandée : si c'est 16 mg/j, je ne le ferai pas. »

« Je téléphone souvent à la pharmacie ou au confrère qui suit le patient habituellement, mais pas toujours. »

« En général, je dépanne, mais pour 15 jours maximum. Si j'ai un doute sur un mésusage ou un nomadisme, je prescris pour 7 jours en délivrance quotidienne. Mais la délivrance quotidienne est souvent mal acceptée par les patients. »

- Pensez-vous qu'il existe un important mésusage pour la BHD et les benzodiazépines (injections, revente au marché noir) ?

« Le Subutex® et les benzodiazépines sont très disponibles sur le marché noir. »

- Proposez-vous des alternatives aux benzodiazépines ?

« Je commence par l'Atarax®. »

« Je préfère donner du Tercian® que des benzodiazépines pour les troubles anxieux. »

« J'essaye parfois l'homéopathie ou la phytothérapie, mais souvent on me répond : « Vous m'avez bien regardé, Docteur ? ». Quelques uns acceptent et disent parfois que ça fonctionne, mais c'est une minorité. »

« Je donne souvent des antidépresseurs, comme le Zoloft®. »

« Je choisis une benzodiazépines à demi-vie courte. La Sécurité Sociale nous a décrit le Véatran® comme ayant une demi-vie plus courte que le bromazépan et

qu'il fallait l'utiliser en priorité, mais j'ai eu des retours très négatifs des patients, et pas uniquement des patients sous BHD. »

- Adressez-vous parfois les patients sous BHD à des psychiatres ou des psychologues ?

« Oui, parfois. Les patients ne sont pas souvent demandeurs de psychothérapie. Mais ceux qui y vont sont ceux qui avancent le plus. »

« Mais les psychiatres sont débordés, comme l'UFATT. »

- Etablissez-vous au début du suivi un « contrat moral » avec le patient ?

« Je refuse de faire des chevauchements d'ordonnance de façon répétée. Si le patient revient au bout de 21 jours au lieu de 28 jours, on en discute et parfois je reviens à une dispensation journalière à la pharmacie. Si ça se produit trop souvent, je le renvoie à l'UFATT, pour voir s'il ne serait pas plus répondeur à la méthadone. Il faut parfois savoir passer la main à un confrère. »

« Le toxicomane est un grand menteur, à commencer vis-à-vis de lui-même. »

« Je leur explique de ne pas modifier les doses seuls, de ne pas diminuer trop ou trop vite. Ils ont souvent hâte d'arrêter la substitution. »

- Expliquez-vous au patient les risques liés au mésusage de la BHD (voies nasale et intraveineuse, surdosage, prise concomitante de benzodiazépines ou d'alcool) ?

« Je dis d'emblée aux patients le premier jour de prescription de faire attention au mélange avec l'alcool, et surtout à l'association avec les benzodiazépines. Je leur dis que cela peut donner des dépressions respiratoires irréversibles donc mortelles, même en petites quantités et même s'ils l'ont déjà fait plusieurs fois avant. »

« Les patients sont au courant. Ils savent beaucoup plus de choses que nous sur les produits. »

« Je ne le fais pas assez pour l'injection, mais tous les patients ne sont pas injecteurs. S'ils injectent le Subutex®, c'est qu'ils étaient déjà injecteurs avant. C'est rare que les patients nous disent qu'ils injectent ou qu'on en ait la preuve. C'est souvent en recevant un compte-rendu d'hospitalisation pour prise en charge d'un abcès ou d'une nécrose qu'on l'apprend. Je pose rarement la question aux patients. Je veux aussi les respecter. »

- Avez-vous parfois des demandes de sevrage aux opiacés ?

« Les patients ne sont pas très demandeurs de sevrage, d'autant que c'est très compliqué à organiser. En hospitalisation, ce n'est même pas la peine d'y penser. En ambulatoire, j'en ai fait deux cette année. Cela fonctionne seulement si l'entourage est très impliqué, quand la personne se laisse quasiment enfermer chez elle. »

« Les lits d'hospitalisation sont très difficiles à obtenir. »

« Je ne suis pas sûr qu'une plus grande disponibilité de lits d'hospitalisation pour sevrage améliorerait la prise en charge des toxicomanes, car je vois beaucoup de rechutes, quasiment à la sortie de l'hôpital. Le sevrage hospitalier n'est qu'un sevrage physique, il manque la prise en charge affective. Dès que le patient se retrouve dehors, il est pris d'une angoisse terrible. Le traitement de substitution est aussi un support psychologique pour le patient. »

- Comment vous placez-vous dans la relation avec le patient sous BHD ?

« J'y vais en douceur, sauf si je n'ai pas envie de prendre en charge le patient. Si je ne sens pas un patient, ou si j'ai l'impression qu'il n'est pas là pour une réelle substitution, alors je suis intraitable. »

« Il n'y pas de raison d'être plus brutal qu'avec un autre patient chronique hypertendu ou diabétique. »

- Selon vous, quelles mesures permettraient une diminution de la coprescription BHD et benzodiazépines ?

« Je ne pense pas que ce soit la majorité des patients qui prend des benzodiazépines de façon cachée ou non. Pour moi, il y en a 10 à 20%. »

« La coprescription est quelque chose d'incompressible. Il vaut mieux des patients bien équilibrés avec cette association, que des patients mal équilibrés. »

- Pensez-vous qu'une meilleure formation des médecins généralistes est nécessaire ?

« Il y a beaucoup de médecins qui refusent de prendre en charge les patients dépendants aux opiacés. Peut-être que s'ils étaient plus formés, ils le feraient plus volontiers. »

- Selon vous, quels sont les freins à l'amélioration des choses ?

« L'anxiété est très fréquente chez le toxicomane. On ne sait pas s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la toxicomanie, probablement un peu des deux. Je propose parfois de remonter la dose de BHD, car s'ils sont mal substitués, cela engendre des troubles anxieux en plus des symptômes physiques de manque. Mais ce qui est sûr, c'est qu'on ne soigne pas l'anxiété simplement en augmentant la dose de BHD. »

Entretien médecin numéro 5

Il s'agit d'un médecin généraliste de sexe féminin, exerçant depuis 9 ans dans une ville de moins de 1000 habitants, qui suit environ 10 patients sous buprénorphine haut dosage.

- Connaissez-vous ou avez-vous entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine haut dosage (BHD) et benzodiazépines ?

« Oui, par le Vidal et par des courriers d'information de la Sécurité Sociale. »

- Savez-vous que cette association est déconseillée ?

« Oui. »

- Savez-vous que plusieurs cas de décès par dépression respiratoire ont été rapportés suite à cette association ?

« Oui. »

- Par rapport au risque de l'association contraception oestroprogestative et tabagisme, comment qualifieriez-vous le risque de l'association BHD et benzodiazépines ?

« Je dirais que le risque est plus important. »

- Vous arrive-t-il de prescrire chez un même patient BHD et benzodiazépines ?

« Jamais. Mais ça arrive qu'on me le demande. »

- Pour quelles raisons n'en prescrivez-vous pas ?

« A cause du risque, je ne veux pas le faire. »

« J'explique aux patients qu'ils ont un risque de mourir. »

« Encore la semaine dernière, un patient me disait qu'il n'arrivait pas à dormir et m'a demandé de lui prescrire du Valium®. Je lui ai répondu que c'était hors de question. Il m'a demandé pourquoi, l'air surpris. Je lui ai dit qu'il risquait de ne jamais se réveiller, qu'il y avait un risque d'arrêt cardiaque. »

- Proposez-vous d'autres thérapeutiques que les benzodiazépines en cas de troubles anxieux ou de troubles du sommeil ?

« Je donne de l'homéopathie. A mon avis, ils ne la prennent pas, ils ne doivent pas trouver que c'est efficace. »

« Je ne donne même pas d'Atarax®, ni d'antidépresseurs. »

« Je n'ai pas grand-chose à proposer. Je n'augmente pas forcément la dose de buprénorphine. J'adresse parfois à un psychiatre, mais lui non plus ne prescrit pas de benzodiazépines. »

- Certains patients à qui vous avez refusé de prescrire des benzodiazépines se sont-ils montrés agressifs ?

« Non, car je leur dis que c'est formellement interdit. »

- Avez-vous été confrontée à des ruptures de soins en cas de refus de prescrire des benzodiazépines ?

« Non, jamais pour cette raison. »

- Avez-vous été confrontée à des problèmes de nomadisme médical ?

« Ça arrive, mais moins qu'avant car il y a des contrôles par le pharmacien conseil de la Sécurité Sociale. On reçoit des courriers par recommandé qui nous préviennent si un patient va voir ailleurs. A ce moment-là, je dis au patient que je ne peux plus le suivre. »

- Prescrivez-vous uniquement si vous êtes le médecin traitant ?

« Je travaille en cabinet avec un associé, donc je prescris également à ses patients, en tant que médecin traitant de substitution. »

- Acceptez-vous parfois une prescription de dépannage à un patient que vous ne suivez pas régulièrement ?

« J'ai déjà fait des dépannages, mais rarement, et pour une journée de traitement. Je n'ai pas vérifié auprès de la pharmacie si le patient était régulièrement suivi pour ce traitement. »

- Etablissez-vous au début du suivi un « contrat moral » avec le patient ?

« Oui. C'est un accord tacite, je ne le fais pas par écrit. »

- Expliquez-vous au patient les risques liés au mésusage de la BHD (voies nasale et intraveineuse, surdosage, prise concomitante de benzodiazépines ou d'alcool) ?

« Non, pas forcément. Ils ne posent pas de questions. »

- Avez-vous des patients injecteurs de BHD ?

« Ça arrive. En cas d'injection, j'en discute avec lui. Ce n'est pas une cause de rupture de soins, au contraire. S'il l'avoue, cela montre qu'il y a encore un lien entre nous. C'est important pour moi de ne pas lui dire que je ne veux plus le suivre. »

« A ce moment-là, je peux revoir les doses de Subutex à la hausse ou adresser à l'UFATT. Mais souvent le patient refuse d'aller à l'UFATT, car la méthadone, c'est contraignant au début. Majoritairement, mes patients travaillent et c'est difficile pour eux d'aller quotidiennement à l'UFATT. En plus, c'est assez loin d'ici. »

« Pour les patients, l'UFATT reflète souvent une injonction thérapeutique. »

- Comment vous placez-vous dans la relation avec le patient sous BHD ?

« Je suis plutôt empathique, je pose des questions. Je ne le blâme pas, même s'il m'avoue avoir repris de l'héroïne. »

- Selon vous, quelles mesures permettraient une diminution de la coprescription BHD et benzodiazépines ?

« En fait, votre question me paraît bizarre. Pour moi, en médecine, il existe des contre-indications formelles, comme ergot de seigle et macrolides. Il y a des choses qu'il ne faut jamais faire, et cette association en fait partie. Je suis surprise que des médecins le fassent. »

« Je pense que la coprescription est favorisée par le nomadisme. Le dossier pharmaceutique informatisé qui va se mettre en place devrait améliorer cela. »

- Pensez-vous qu'une meilleure accessibilité à des lits d'hospitalisation pour sevrage serait utile ?

« On me demande parfois des sevrages, ou c'est moi qui le propose. Plus souvent j'organise les sevrages en ambulatoire, à domicile. Pour un sevrage hospitalier j'adresse le patient à l'UFATT. »

« Je ne pense pas qu'il faille plus de lits de sevrage, mais plus de post-cures, pour diminuer les rechutes. »

- Pensez-vous que la prévalence des troubles anxieux et / ou du sommeil chez le patient substitué est un frein à la diminution des coprescriptions ?

« Non. Je ne trouve pas qu'ils soient très fréquents. »

Entretien médecin numéro 6

Il s'agit d'un médecin généraliste de sexe masculin, exerçant dans une ville de 20000 habitants depuis 20 ans, qui suit entre trois et cinq patients sous buprénorphine haut dosage (BHD).

- Connaissez-vous ou avez-vous entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine haut dosage (BHD) et benzodiazépines ?

« Oui, par la formation médicale et les précautions signalées par le Vidal. Mais je n'en ai aucune dans mes patients »

- Savez-vous que cette association est déconseillée ?

« Oui. »

- Savez-vous que plusieurs cas de décès par dépression respiratoire ont été rapportés suite à cette association ?

« Oui. »

- Par rapport au risque de l'association contraception oestroprogestative et tabagisme, comment qualifieriez-vous le risque de l'association BHD et benzodiazépines ?

« Je dirais que le risque est plus élevé. »

- Vous arrive-t-il de prescrire chez un même patient BHD et benzodiazépines ?

« Non, jamais. »

« Mais il existe une tranche de population dont on se doute qu'ils prennent du Subutex® et qui viennent demander du Seresta®, notamment en week-end de garde. »

- Pour quelles raisons n'en prescrivez-vous pas ?

« Le risque de décès est trop important. »

- Proposez-vous d'autres thérapeutiques que les benzodiazépines en cas de troubles anxieux ou de troubles du sommeil ?

« Lors de la première consultation d'un patient toxicomane, je lui demande d'établir un protocole de soins avec éventuellement une demande d'ALD, et je lui demande obligatoirement de prendre rendez-vous chez le psychiatre. C'est dans le contrat de soins. S'il ne respecte pas le contrat de soins, je ne deviendrai pas son dealer légal. »

« Les psychiatres sont aussi eux-mêmes tout à fait conscients du risque et ne prescrivent pas de benzodiazépines à un patient sous BHD. »

« Un certain nombre de patients ont eu, à la suite de la consultation chez le psychiatre, un traitement antidépresseur. Ça a permis de résoudre les troubles qu'ils présentaient. Les traitements antidépresseurs sont en général efficaces aux

alentours de 2 mois et demi, 3 mois : les patients tiennent mieux le coup, ils ont envie de s'en sortir. »

« J'obtiens un rendez-vous chez le psychiatre dans un délai de 15 jours environ. En attendant, je prescris une délivrance quotidienne à la pharmacie. »

« Un ou deux patients ont eu des prescriptions de neuroleptiques, de Stilnox® ou d'Atarax® pour des troubles du sommeil. Mais je prescris du Stilnox® le moins possible. »

« Si les troubles anxieux ou du sommeil persistent, je repose la question au psychiatre pour adapter le traitement, mais je ne mets pas de benzodiazépines. »

- *Rencontrez-vous des difficultés dans votre pratique quotidienne face aux patients sous BHD demandeurs d'un traitement associé par benzodiazépines ?*

« J'ai des demandes très limitées en BHD, je pense que les patients doivent savoir, notamment ceux qui tournent auprès de plusieurs médecins : l'information circule que je suis peut-être un peu « brut de béton ». »

« Il y a deux tranches de population : ceux chez qui il y a vraiment une demande pour essayer de s'en sortir, et ceux où la BHD est un palliatif à l'héroïne parce qu'ils sont en manque d'argent. »

« Il y a un tiers des patients qui disparaît très rapidement, un tiers qui arrête ou qui ne tient pas les engagements pris, et un petit tiers où on arrive à avoir une amélioration des choses. »

« Certains patients ne sont pas satisfaits quand on leur demande le nom d'une pharmacie pour noter sur l'ordonnance ou qu'on demande la prise de BHD à la pharmacie, ça ne leur plaît manifestement pas. Le pharmacien n'est pas non plus forcément content quand on prescrit seulement deux comprimés. »

- *Prescrivez-vous de la buprénorphine haut dosage uniquement si vous êtes le médecin traitant ?*

« Oui, sauf en dépannage. »

- *Acceptez-vous parfois une prescription de dépannage à un patient que vous ne suivez pas régulièrement ?*

« Oui, mais pour des patients que je ne connais pas, c'est une prescription a minima, pour la durée et la posologie, avec prise devant le pharmacien. Le week-end, je prescris jusqu'au lundi matin, qu'ils puissent retourner voir leur médecin traitant. »

« En semaine, j'appelle le médecin et la pharmacie de façon à savoir de quand date la dernière ordonnance et la dernière délivrance. Le problème se pose le week-end, où la pharmacie disponible est celle de garde. Je prescris alors la BHD ou les benzodiazépines, mais c'est l'un ou l'autre, jamais l'association des deux, même si le

patient me montre une ordonnance avec les deux produits. Chacun est libre de vivre dangereusement ! »

- *Etablissez-vous au début du suivi un « contrat moral » avec le patient qui assure l'absence de mésusage de la buprénorphine, l'absence de nomadisme médical, le respect des posologies prescrites ?*

« On est parti dans une démarche de soins. Si le patient manque des rendez-vous, demande des chevauchements d'ordonnances, me raconte des histoires et que ça se produit plusieurs fois, on n'est plus dans la bonne démarche. »

« Malheureusement, cette population-là, il lui arrive tout le temps quelque chose : j'ai mis tous mes médicaments dans un pilulier et il est tombé dans les WC, le chien a mangé mes médicaments, on m'a volé mes médicaments dans le train... Je les préviens la première fois que ce n'est pas la peine qu'ils me racontent n'importe quoi. On ne sera pas prêt à gober toutes leurs histoires. »

« C'est comme dans le football : si on se parle bien, si on se fait de bonnes passes, on marquera des buts. Si on joue chacun dans notre coin, on n'arrivera à aucun résultat. »

« Quand on met les points sur les i, les choses sont rapidement claires. S'ils ne jouent pas le jeu et qu'ils racontent des histoires, c'est de leur part une rupture du contrat de soins. »

- *Expliquez-vous au patient les risques liés au mésusage de la buprénorphine ?*

« Je leur dis au départ : ne trouvez pas drôle si de temps en temps je vous demande de relever vos manches, pour voir s'il n'y a pas un mésusage du Subutex®, pour rechercher des traces d'injection aux bras ou aux chevilles. »

« Je leur pose carrément la question s'ils prennent des benzodiazépines ou pas. Certains sont honnêtes et certains ne le sont pas. »

« Ils n'ont de toute façon aucune notion du risque. Pour eux, ce risque est de même nature que le risque d'overdose. Ça n'arrive qu'aux autres. »

- *Comment vous placez-vous dans la relation avec le patient toxicomane ?*

« La base de départ est qu'il faut quelque chose d'un peu carré. Au début, je pratique ce que j'appelle une « dictature consultative ». Vous me demandez mon avis donc je vous le donne. Vous voulez vous en sortir : c'est possible, mais à condition de faire telle ou telle chose. Vous me faites confiance : je vous donne une solution qui sera peut-être à adapter en fonction de l'évolution de la situation. »

« Une fois qu'ils ont adhéré à la démarche, il faut être un peu empathique, lorsqu'on voit qu'il y a des résultats, pour les motiver et montrer qu'on est conscient des efforts qu'ils font. »

« Il faut trouver le juste milieu. Il faut reconnaître que c'est difficile. On est là pour les encourager et reconnaître les efforts qu'ils font. »

« Je suis peut-être très directif au départ, quitte à montrer de l'empathie par la suite. »

- Selon vous, quelles mesures permettraient une diminution de la coprescription buprénorphine et benzodiazépines ?

« Le fond du problème est qu'on peut prescrire des benzodiazépines à des patients sans savoir qu'ils sont sous BHD. Il y a des outils qui existent, et notamment un système via la carte vitale pour avoir accès aux prescriptions du patient. Mais il faut l'accord du patient, il faut être informatisé sur PC et pas sur Mac. Et quand les patients le savent, ils « oublient » régulièrement leur carte vitale ! C'est un outil qui est facilement contournable par le patient. Si on pouvait le généraliser et y avoir accès à partir du moment où le patient vient nous voir pour avoir une prescription, ça permettrait d'éviter un certain nombre de coprescriptions. »

- Selon vous, quels sont les freins à l'amélioration des choses ?

« Vu la facilité d'obtention du Subutex® au marché noir, je pense que certains patients majorent la consommation d'héroïne qu'ils nous rapportent, pour se faire prescrire des doses plus élevées et en revendre. Ça leur fait une source d'argent. »

« Il m'est arrivé de recevoir des lettres du Service Médical, comme quoi je ne devais pas prescrire telle molécule à tel patient, mais 6, 8 mois, 1 an après, alors que je ne voyais plus le patient depuis longtemps. »

« Quasiment toutes les demandes de substitution sont des demandes de sevrage. Mais c'est très difficile de trouver une place. Et pour les mineurs, c'est impossible : il n'y a rien qui existe. De plus, il n'y a pas de structures pour prendre en charge la suite du sevrage, car il y a beaucoup de rechutes dès le retour à la réalité, à la vraie vie. Le problème, c'est l'absence de structures pour le suivi dans le temps. »

« L'UFATT n'a pas forcément une bonne image auprès des patients. Certains sont contents d'y aller, car ils disent qu'on va leur donner ce qu'ils veulent, d'autres disent que l'UFATT ça ne sert à rien, que des copains y sont allés et qu'ils ne s'en sont pas sortis. Il faut dire que ce n'est pas les patients les plus faciles qu'on leur envoie. »

« Le maintien de la toxicomanie, c'est pour pallier à un certain problème. Mais qui de l'œuf ou de la poule était là le premier ? En sont-ils venus à la toxicomanie parce qu'ils avaient des problèmes sociaux, scolaires, parentaux, sentimentaux ou autres, ou est-ce que ces problèmes ont découlé de la toxicomanie ? De toute façon, c'est le tandem infernal. Ils ont tous des troubles psychiatriques associés, mais sont-ils générés par la toxicomanie ou en ont-ils découlé ? Les deux vont de pair. Ils soignent leur angoisse, leur dépression par les produits. »

Entretien médecin numéro 7

Il s'agit d'un médecin généraliste de sexe masculin, exerçant depuis 18 ans dans une ville de moins de 4000 habitants, qui suit entre 8 et 10 patients sous buprénorphine haut dosage.

- Connaissez-vous ou avez-vous entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine haut dosage (BHD) et benzodiazépines ?

« Oui, par la formation médicale, le Vidal et le Dr X (NDR : médecin généraliste exerçant dans une ville à proximité, appartenant au réseau toxicomanie et consultant à l'UFATT.). »

- Savez-vous que cette association est déconseillée ?

« Oui. »

- Savez-vous que plusieurs cas de décès par dépression respiratoire ont été rapportés suite à cette association ?

« Oui, bien sûr. »

- Par rapport au risque de l'association contraception oestroprogestative et tabagisme, comment qualifieriez-vous le risque de l'association BHD et benzodiazépines ?

« Je pense que c'est équivalent. »

- Vous arrive-t-il de prescrire chez un même patient BHD et benzodiazépines ?

« C'est extrêmement rare. Je ne le fais pas, ou alors peut-être au tout début quand je connaissais un peu moins la chose, pour de l'anxiété ou un manque de sommeil. Je choisissais une benzodiazépine à demi-vie courte comme le Veratran®. »

- Proposez-vous alors des alternatives aux benzodiazépines ?

« Il y a souvent un côté dépressif. Je mets du Norset® ou du Tercian®, parce que j'ai vu que ça se faisait à l'UFATT. »

« En attendant que l'antidépresseur soit efficace, c'est le Tercian® qui est associé, ou le Stresam®. »

« Il y a un cas où j'ai mis du Stresam®. »

« Je mets parfois de l'homéopathie en traitement de fond, comme Spasmine® ou Euphytose®. Ça amène un petit plus quand même. C'est peut-être un peu psychologique. »

« Quand un patient est un peu complexe, je l'envoie au Dr X (NDR : médecin généraliste précédemment cité), quitte à prendre le relais quand ça va. »

« Je propose aussi l'UFATT, mais certains ne veulent pas y aller, car c'est loin d'ici. »

- Certains patients à qui vous avez refusé de prescrire des benzodiazépines se sont-ils montrés agressifs ?

« Non, ça s'est toujours plutôt bien passé. Eventuellement une petite agressivité verbale, mais ça ne va plus loin. »

« Je leur explique toujours un peu les histoires des risques avec les benzodiazépines. »

« Ils savent aussi peut-être qu'ici c'est un peu réglo. Ils parlent entre eux. »

« Et comme j'accepte seulement des gens que je connais déjà, il n'y a pas ce genre de problème. »

« Il y a dû avoir entre 10 et 15% des patients qui sont partis parce que j'avais refusé de donner des benzodiazépines, ou à cause de la délivrance hebdomadaire du Subutex®, ils n'aiment pas trop. »

- Prescrivez-vous uniquement si vous êtes le médecin traitant ?

« J'ai une règle d'or : je ne suis jamais quelqu'un qui n'est pas de chez moi et dont je ne suis pas le médecin traitant. »

« J'accepte maximum entre 8 et 10 patients sous buprénorphine. Je limite. »

« Je leur explique qu'on ne peut pas prendre tout le monde. »

« Ce que je fais si c'est possible, je demande que les parents soient mis au courant et interviennent aussi, pour voir s'il n'y a pas de mésusage. C'est quand même plus facile. Souvent, ils le sont quand même, c'est souvent eux qui demandent le suivi. »

« Les rares fois où j'ai accepté des gens où il n'y avait personne autour, ça s'est moins bien passé. »

- Acceptez-vous parfois une prescription de dépannage à un patient que vous ne suivez pas régulièrement ?

« Oui, mais ça m'arrive environ deux fois par an, et seulement pour la buprénorphine, pas pour des benzodiazépines. »

« Ce sont toujours des patients suivis par des médecins du coin : je fais une prescription de sept jours et je me renseigne le lendemain. »

« Ça a toujours été pour des petits dosages, jamais au-dessus de 8 mg. »

« Ici, il n'y a que trois pharmacies : elles téléphonent toujours s'il y a un souci. »

« C'est plus facile chez nous qu'à Nancy. »

- Pensez-vous qu'il existe un important mésusage pour la BHD et les benzodiazépines (injections, revente au marché noir) ?

« J'ai peu d'injecteurs d'héroïne, ce sont surtout des sniffers. Je demande systématiquement : il faut quand même faire les sérologies. Je leur dis que je ne vais pas en parler à leurs parents. »

« Je regarde de temps en temps leurs bras et leurs chevilles pour chercher des traces d'injection, pas à chaque fois bien sûr. »

« On peut tous se faire avoir. Une patiente très bien stabilisée entre 2 et 4 mg/j que je suivais depuis un an et demi, en fait ne prenait pas le Subutex®, c'était pour la revente. Je l'ai su par un autre patient dont les parents m'ont dit qu'il avait dans ses boîtes un dosage que je n'avais pas donné. On s'est renseigné avec la pharmacie et on a su d'où venait la boîte. Elle est partie quand elle a su que j'étais au courant, elle n'a pas demandé son reste. »

- Etablissez-vous au début du suivi un « contrat moral » avec le patient ?

« Oui. Ils savent que comme je suis sur rendez-vous, il ne faut pas louper la consultation. »

« Je leur dit qu'il pourra y avoir de temps en temps des contrôles d'urine, pour voir si la buprénorphine est prise, et s'il n'y a pas de consommation de produit. Mais même au labo, ils amènent parfois un flacon d'urine, ça s'est déjà vu. »

« Parfois il y a encore des morphiniques de pris, alors là on remet tout de suite les choses au point. »

« Le plus facile, c'est quand il y a les parents. Je leur donne le flacon à eux et je leur dis de surveiller le recueil, pour ne pas qu'il aille chercher l'urine d'un copain. »

« Ça m'arrive très rarement qu'un patient arrive plus tôt que prévu et qu'il me demande un chevauchement d'ordonnance. Si ça arrive une fois ça va, mais si ça se reproduit c'est une sérieuse remise en doute. Je veux bien une fois mais pas deux. Ça peut arriver des fois au début, si on a été trop léger sur les doses de Subutex®, mais comme je les revois au bout de sept jours, ça arrive peu. Et il y a alors une analyse d'urine qui suit !»

- Expliquez-vous au patient les risques liés au mésusage de la BHD (voies nasale et intraveineuse, surdosage, prise concomitante de benzodiazépines ou d'alcool) ?

« Oui. »

« Il y a eu un cas d'ostéite ici, suite à des injections. Ils se connaissent tous, donc ils savent déjà. »

« Je leur dis quand même pour les benzodiazépines, car on sait qu'ils peuvent aller ailleurs. Je leur montre aussi carrément le Vidal où c'est bien écrit qu'il ne faut pas associer les deux. »

- Comment vous placez-vous dans la relation avec le patient sous BHD ?

« Ça dépend de la personne qu'on a en face de nous. »

« Il y a des fois où on peut être un peu plus directif : quand les parents signalent qu'il y a un lourd passé, qu'il y a des problèmes financiers à cause de la drogue, que le patient n'a pas de boulot par exemple. »

« C'est surtout entre 23 et 27 ans que c'est plus dur, qu'on a des surprises. Certains ont un travail mais habitent encore avec leurs parents, car avoir un appartement à eux seuls coûterait trop cher. Les parents sont là, mais à 23 ans, le gamin fait ce qu'il veut. »

« Quand le patient vient de débiter sa consommation, qu'il a un travail à côté, c'est pas que je dédramatise, mais j'essaie d'être un peu plus cool. »

- Selon vous, quelles mesures permettraient une diminution de la coprescription BHD et benzodiazépines?

« Je pensais qu'il y avait 15% de coprescription maximum. »

« C'est très difficile de programmer un sevrage hospitalier. Ce ne sont pas des sevrages qui durent extrêmement longtemps. Et j'ai entendu dire par des patients que si la personne en sevrage n'est pas bien, des copains venaient lui donner du Subutex® à l'hôpital. »

« Ça manque de structures pour la prise en charge des toxicomanes, et de suivi après sevrage. Il y a beaucoup de parents désemparés. Certains patients deviennent vagabonds car ils partent de chez leurs parents : il y aurait eu une vraie cure mise en route, ça aurait pu être autre chose. »

« Il y a aussi malheureusement peut-être une histoire de complaisance de certains médecins de Nancy qui ont peu de monde en consultation. Ils ont un peu peur de perdre des patients et vont peut-être accepter de prescrire des benzodiazépines. Ici, on a largement de monde, donc ce n'est pas notre souci. »

« C'est un vœu pieux que la Sécu nous prévienne quand un patient va voir plusieurs médecins. J'ai eu le cas il y a six ans, pas pour des prescriptions de buprénorphine mais pour du Lexomil®. La personne faisait les cinq médecins du coin et cinq pharmacies différentes pour avoir du Lexomil®. La Sécu m'a prévenu au bout de deux ans, alors qu'elle avait cinq boîtes de Lexomil® par mois ! »

Entretien médecin numéro 8

Il s'agit d'un médecin généraliste de sexe masculin, exerçant depuis vingt cinq ans dans une ville de près de 10000 habitants, qui suit une soixantaine de patients sous buprénorphine haut dosage.

- Connaissez-vous ou avez-vous entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine haut dosage (BHD) et benzodiazépines ?

« Oui. Par le VIDAL déjà, et dans un document tiré d'une thèse de Strasbourg qui faisait état d'une trentaine de morts par an. Il y a tout un extrait que je lisais aux patients, pour les informer du risque lié aux deux produits. Je n'ai pas plus de documentation. »

- Savez-vous que cette association est déconseillée ?

« Oui. »

- Savez-vous que plusieurs cas de décès par dépression respiratoire ont été rapportés suite à cette association ?

« Oui. »

- Par rapport au risque de l'association contraception oestroprogestative et tabagisme, comment qualifieriez-vous le risque de l'association BHD et benzodiazépines ?

« Je pense que c'est plus risqué. »

- Vous arrive-t-il de prescrire chez un même patient BHD et benzodiazépines ?

« Oui. »

- Dans quels cas ?

« Ça arrive effectivement, parce qu'on a des codépendants. Ils arrivent d'emblée en étant codépendants aux deux produits. Ça peut arriver que cette codépendance s'installe en dehors de toute prescription, les patients vont prendre des benzodiazépines qu'ils auront obtenues autrement : dans la rue, et aussi souvent en prison. Je vois beaucoup de dépendances aux benzodiazépines qui sont contractées en prison. »

« En général je demande au patient quel est son projet par rapport à cette dépendance. Le plus souvent, il y a le souhait d'arrêter, alors on programme une diminution progressive. Bien sûr, je les informe du risque. »

« Je ne change pas de produit. Le produit le plus souvent retrouvé est le Seresta® 50. »

« Je ne primo-prescris jamais de benzodiazépines à un patient sous BHD. Je suis très opposé à ces prescriptions, et donc je ne vais pas les démarrer, en sachant toutes les difficultés que je vais avoir après à arrêter ça. »

« Si un traitement a été initié par un confrère, et que le patient veut être suivi par moi, j'essaie de prendre contact avec son médecin. A ce moment-là, on est devant une codépendance. Je lui redonne l'information quant aux risques, mais je lui prescris. »

- Proposez-vous des alternatives thérapeutiques aux benzodiazépines ?

« En cas de troubles anxieux ou de troubles du sommeil, je propose une psychothérapie. Je ne propose pas de médicaments. Je fais une psychothérapie, peut être rudimentaire, à mon niveau, plutôt basée sur les TCC. Il y a souvent de bons résultats. »

- Avez-vous déjà suivi des patients sous BHD alcoolo dépendants ?

« Parfois. Très souvent, s'il y a une dépendance alcoolique, il y a une pluridépendance : les patients naviguent entre Subutex®, héroïne, benzodiazépines et alcool. Dans ce cas-là, c'est un peu risqué. J'essaie alors d'envoyer en médecine L au CHU, mais ce n'est pas toujours possible : soit le patient refuse, soit la disponibilité est insuffisante, à son avis en tout cas. Dans ce cas-là, ça m'arrive de le faire, en posant des limites d'emblée. Quelquefois, le patient ne veut plus arrêter les benzodiazépines. Mais généralement ce sont déjà des patients qui étaient dépendants aux benzodiazépines avant de commencer l'alcool. Une dépendance mixte existe déjà. Pour le sevrage alcoolique, j'utilise le Valium®. »

- Rencontrez-vous des difficultés dans votre pratique quotidienne face aux patients sous buprénorphine qui sont demandeurs d'un traitement associé par benzodiazépine, et si oui, lesquelles ?

« Si on se pose devant le cas d'une dépendance aux benzodiazépines, je ne refuse pas d'en prescrire. J'essaie d'établir un projet thérapeutique avec le patient. »

« Je refuse si c'est une primo-prescription. Je n'ai pas de problèmes d'agressivité : c'est possible que le patient soit codépendant mais ne l'ait pas dit. C'est dans ce cas-là qu'il peut réclamer des benzodiazépines avec agressivité. »

« Quand on explique qu'il y a un risque vital, ça va. »

« Parfois, les patients confondent benzodiazépines et antidépresseurs. Je leur explique que les benzodiazépines ont un effet dépressif au contraire, qui favorise la dépression. Je pense, par ce que j'ai pu lire, que les benzodiazépines sont de nature à aggraver la dépression. »

« Ça m'est arrivé d'avoir des patients qui allaient voir un autre médecin pour avoir des benzodiazépines. Je l'ai appris des fois par la Sécu, des fois par le pharmacien. Je reprends le problème avec le patient, j'en discute avec lui. On est souvent dans le cas d'une codépendance qui n'a pas été avouée. »

« Diminuer la posologie des benzodiazépines est souvent très très long. Mais je ne demande pas un sevrage brutal. »

« Si le patient manque des rendez-vous, ou vient plus tôt que prévu avec une demande de chevauchement d'ordonnance, on réprecise le projet, on réexplique. On cherche à savoir pourquoi il y a eu cette rechute. Ce n'est pas une cause de rupture de contrat de soins. »

« Certains patients surdosent leur traitement par BHD dans l'espoir de réduire les symptômes anxieux ou autres, mais ça ne marche pas très bien. »

- Prescrivez-vous uniquement si vous êtes le médecin traitant ?

« Oui, sauf en cas de dépannage. »

« Un patient qui serait de passage, on a le droit de faire un dépannage d'une semaine. Quand ils amènent l'ordonnance, il n'y a pas de problèmes. Sinon, j'appelle le médecin traitant. Ça arrive peu. »

« Si le médecin n'est pas au courant, que je ne peux prendre contact avec personne, je dépanne pour un jour et je lui demande de revenir le lendemain. »

- Comment vous placez-vous dans la relation avec le patient sous BHD ?

« Je ne suis jamais dans une démarche répressive, mais dans une démarche motivationnelle. »

- Expliquez-vous au patient les risques liés au mésusage de la BHD (voies nasale et intraveineuse, surdosage, prise concomitante de benzodiazépines ou d'alcool) ?

« Maintenant, ça devient très rare qu'on démarre un traitement par BHD chez un patient : ils en ont quasiment toujours pris avant, dans la rue ou par un autre médecin, et savent quelle dose leur convient. »

« Je pose la question de savoir ce qu'ils consomment exactement, et comment : par voie intraveineuse, par sniff, en prises fractionnées... Ces questions sont posées systématiquement et consignées dans le dossier médical. Je ne les repose pas à chaque fois, mais de temps en temps. »

« Si ce sont des usagers par voie intraveineuse, je leur demande comment ils prennent la BHD. Si c'est par voie IV, on parle des risques, des avantages qu'ils y trouvent, et quels sont leurs projets par rapport à ça. »

« Le risque de l'association avec les benzodiazépines, ils ne le connaissent pas bien. Je leur montre le Vidal. Ils sont surpris, me disent que cela ne leur est jamais arrivé ! »

- Selon vous, quelles mesures permettraient une diminution de la coprescription BHD et benzodiazépines ?

« Si l'accessibilité aux psychiatres était plus facile, j'enverrais des patients. J'aime bien avoir une prise en charge conjointe avec un psychiatre. A ce moment-là, c'est lui qui s'occupe des psychotropes. »

« Beaucoup de patients sont en grande demande de sevrage. C'est difficile de programmer des sevrages. On n'a pas de service hospitalier d'addictologie polyvalent ici et un certain nombre de patients sont rejetés par les services

d'addictologie, pour des raisons de comportement, parce qu'ils ont amené de l'héroïne dans le service par exemple. Il faudrait une structure plus adaptée, ce serait un bon point de départ à une prise en charge pluridisciplinaire bien coordonnée. »

« Les services de post-cures de toxicomanes sont très difficilement accessibles et ne tolèrent aucun médicament. Ils testent la motivation des patients par une politique de file d'attente, ce n'est pas adapté. »

« Un meilleur dialogue avec la Sécu nous aiderait à repérer les patients nomades, qu'on soit mis au courant. »

« Je pense aussi qu'il y a encore beaucoup trop de prescriptions de benzodiazépines, même dans la population générale, y compris par les jeunes médecins. Des patients peuvent aller voir un médecin pour avoir des benzodiazépines, et ils en obtiendront assez facilement. J'ai eu une remplaçante qui a mis en route des benzodiazépines chez un patient sous BHD, et après il ne voulait plus arrêter, et je ne pouvais plus revenir en arrière. Un homme de 32 ans, père de 2 enfants, et il est mort, pour des raisons mal élucidées, mais il est possible que ça ait joué un rôle. »

- Selon vous, quels sont les freins à l'amélioration des choses ?

« Les codépendances sont très fréquentes. Ça fait partie du comportement toxicomane de répondre à des troubles par un médicament. Et le fait que les benzodiazépines soient aussi facilement disponibles dans la rue augmente les codépendances. »

Entretien médecin numéro 9

Il s'agit d'un médecin généraliste de sexe masculin, exerçant depuis dix-sept ans dans une ville de près de 10000 habitants, qui suit une quinzaine de patients sous buprénorphine haut dosage, et qui est consultant à l'UFATT.

- Connaissez-vous ou avez-vous entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine haut dosage (BHD) et benzodiazépines ?

« Oui. Par ma propre formation en toxicomanie. Je suis moi-même enseignant dans le domaine. Et puis lors des premiers cas de décès décrits par l'association BHD et benzodiazépines, comme je suis attaché à l'UFATT, par le Pr Lambert qui travaillait en réanimation médicale. »

- Savez-vous que cette association est déconseillée ?

« Oui. »

- Savez-vous que plusieurs cas de décès par dépression respiratoire ont été rapportés suite à cette association ?

« *Oui.* »

- Par rapport au risque de l'association contraception oestroprogestative et tabagisme, comment qualifieriez-vous le risque de l'association BHD et benzodiazépines ?

« *Le corollaire est difficile à faire entre les deux. Je dirais que le risque est supérieur.* »

- Vous arrive-t-il de prescrire chez un même patient BHD et benzodiazépines ?

« *Non, jamais, à cause de la connaissance de ce risque.* »

« *J'estime que si vraiment il y a une pathologie anxieuse sous-jacente, je demanderai l'avis et la prise en charge psychiatrique. Ça dépasse à ce moment-là les compétences du seul médecin généraliste. Parfois, il arrive que les patients reviennent avec des benzodiazépines, mais c'est vraiment quand la pathologie psychiatrique le nécessite. Ça limite quand même le risque d'envoyer au psychiatre. Et à ce moment-là, on peut reconsidérer le type de substitution en évoquant la méthadone, et le type de prise en charge : il y aura un suivi plus rapproché.* »

« *Pour éviter les pertes de prise en charge psychiatrique, je cloisonne bien les choses : les psychotropes sont prescrits par le psychiatre parce qu'il y va de la bonne adaptation thérapeutique et du bon suivi, et moi je m'occupe de la substitution par BHD. S'il y a besoin d'une prise en charge psychiatrique, elle n'est pas uniquement dans la prescription médicamenteuse. En général, ça se passe très bien comme ça.* »

- Proposez-vous des alternatives thérapeutiques aux benzodiazépines ?

« *Ça peut être des neuroleptiques sédatifs à faibles doses, comme le Tercian®.* »

« *Si les troubles du sommeil persistent, je l'incite à aller en consultation du sommeil en neurologie. Mais tous n'y vont pas.* »

- Avez-vous déjà suivi des patients sous BHD alcoolo dépendants ?

« *Oui. Je fais à ce moment-là un sevrage alcoolique en milieu hospitalier : j'adresse en médecine L.* »

- Rencontrez-vous des difficultés dans votre pratique quotidienne face aux patients sous buprénorphine qui sont demandeurs d'un traitement associé par benzodiazépine, et si oui, lesquelles ?

« *Je n'ai pas de difficultés, parce que le risque de l'association est expliqué et que des alternatives aux benzodiazépines sont proposées.* »

« Si le patient a une codépendance aux deux produits au départ, je l'incite à aller dans un Centre d'Accueil Spécialisé, à l'UFATT, pour qu'une équipe pluridisciplinaire le prenne en charge. En terme médico-légal, je ne prendrai pas la responsabilité de prescrire les deux produits. »

« Les quelquefois où je me suis rendu compte que le patient allait voir d'autres médecins, je lui ai demandé qu'on stoppe d'un commun accord la prise en charge. J'ai déjà été prévenu par les pharmaciens, et une fois par un courrier de la Caisse Primaire. »

« Au cabinet, je pense que j'ai une population « présélectionnée » parce que le « téléphone arabe » fonctionne très bien dans le domaine. Quand ils viennent me voir, les patients sont dans une démarche de soins. Je ne dis pas que je ne me fais pas avoir, mais ils savent que la manipulation chez moi est très difficile. S'ils ne respectent pas les doses, qu'ils sont dans le mésusage ou le détournement, ce n'est pas moi qu'ils viennent voir. »

- Prescrivez-vous uniquement si vous êtes le médecin traitant ?

« Non, parce que j'ai une casquette « spécialisée » pour les confrères des alentours qui parfois m'envoient des patients. Mais je limite volontairement le nombre de patients sous BHD que je suis. »

- Acceptez-vous parfois une prescription de dépannage à un patient que vous ne suivez pas régulièrement ?

« Ça arrive. Il m'est arrivé de téléphoner au médecin d'un patient qui était soi-disant en vacances, mais qui en fait était bien là : alors là, le patient se lève et s'en va. »

« Quand le médecin est effectivement absent, je prescris pour 24 ou 48 heures, mais pas au-delà. Si vraiment j'ai des doutes, je renvoie sur un Centre d'Accueil. »

« S'il a habituellement les deux molécules qui lui sont prescrites, je ne renouvelerai pas la benzodiazépine. A ce moment-là, alors, je pense qu'il aurait pu s'organiser. Ça arrive exceptionnellement. »

« J'avais une patiente de ce type qui prenait de l'Urbanyl® avec la BHD, et comme par hasard, qui arrivait toujours le samedi à 12h15, quand je ne pouvais plus joindre personne. Je lui ai dit stop, elle m'a traité de tous les noms, m'a dit que je n'étais pas un médecin à l'écoute des gens. »

- Etablissez-vous au début du suivi un « contrat moral » avec le patient ?

« J'ai un contrat de soins, non pas écrit, mais oral. Dès que je prends en charge un patient, les choses sont claires, tant de mon côté que du sien. Si le contrat ne lui convient pas, il peut le rompre, et de mon côté, si le contrat n'est pas respecté, je peux le rompre. Ça ne me pose pas de problèmes éthiques. Mais ça ne veut pas dire

que je l'abandonne : à ce moment-là, je l'adresse à l'UFATT, et je le revois souvent là-bas. Ça permet de mettre un cadre. »

« Au départ, je leur demande un temps de réflexion, pour savoir où ils en sont dans la démarche. Je les revois, et si on ne peut pas faire autrement que de prescrire la BHD, je pose les bases du contrat. »

« Je leur dis que l'adaptation des doses se fera dans les jours qui viennent. Je ne démarre pas à fortes doses même s'ils disent qu'ils en prennent tant de milligrammes par jour. Je leur dis qu'il convient de respecter la non-prise des benzodiazépines et de l'alcool qui peut être délétère aussi, que la prise de buprénorphine doit se faire en sublinguale, et au départ de façon quotidienne chez le pharmacien pendant la première semaine. Je les vois au début toutes les semaines pendant les deux ou trois premières semaines, puis tous les quinze jours pendant un mois ou deux, puis une fois par mois si tout se passe bien. »

« Je leur dis que si j'apprends qu'ils détournent l'usage de la BHD, qu'ils se l'injectent, qu'ils ne la prennent pas par voie sublinguale, ou qu'ils la prennent fractionnée, j'arrêterai alors la prescription. »

« S'ils injectent, j'arrête la prescription, parce que je leur dis qu'ils prennent un risque pour leur santé et que je ne peux pas poursuivre la prise en charge. Si j'apprends qu'il y a une coprescription ailleurs ou une codélivrance de benzodiazépines, ou si je me rends compte à l'examen clinique par une somnolence qu'ils prennent des benzodiazépines, je leur dis que je ne continuerai pas à les suivre. »

« Les chevauchements d'ordonnance, je ne les fais pas. Ça m'arrive régulièrement de refuser, ça recadre les choses. Le recadrage n'est jamais délétère. Dans ces cas-là, ils reviennent quand même, j'ai peu de perte de suivi. On reparle alors des problèmes annexes. Je les mets en garde, et si ça se reproduit plusieurs fois, j'arrête de les suivre. »

« Beaucoup de patients sont au courant des risques des benzodiazépines, et certains feignent de ne pas l'être. Quand ils prennent conscience du risque, en général ils arrêtent. »

- Comment vous placez-vous dans la relation avec le patient sous BHD ?

« Je pratique beaucoup d'entretiens motivationnels dans la dépendance à l'alcool, au tabac et aux benzodiazépines, et je trouve que les résultats y sont plus probants que pour la toxicomanie. En toxicomanie, on peut l'utiliser quand la personne est dans une démarche effective de soins. »

« Au départ, ils ont besoin d'un recadrage. Ce sont souvent des personnes dont le « non » structurant, à mon sens, n'a jamais été donné. Après, ils prennent ou ils ne prennent pas, c'est là la liberté du patient. »

« Je n'aime pas le terme directif, cela a une image négative. Mais dans le domaine de la toxicomanie, le directif peut et va être utile et thérapeutique en soi. »

« On ne peut pas être uniquement dans une prise en charge motivationnelle. Il y a un peu des deux. Il faut trouver un juste équilibre, en toxicomanie, ce n'est vraiment pas facile. »

« Ça dépend aussi des patients, certains doivent être plus cadrés, sinon ça dérive. »

- Selon vous, quelles mesures permettraient une diminution de la coprescription BHD et benzodiazépines?

« Les moyens coercitifs de la Sécurité Sociale, je pense qu'ils ne sont pas probants. S'ils veulent des benzodiazépines, les patients peuvent de toute façon s'en procurer dans la pharmacie familiale ou dans la rue. »

« Je crois vraiment à une formation des médecins. Je suis persuadé que c'est une formation qui est nécessaire, sur l'apprentissage du savoir dire non. Si nous les médecins avions su dire non, et respecté les conditions de prescription, on n'en serait pas au deal des benzodiazépines, de la BHD et de la méthadone. Certains médecins prescrivent trop facilement les benzodiazépines. Il ne faut pas uniformiser les pratiques, mais si on mettait des cadres et que les médecins les respectaient, on aurait beaucoup moins de dérives. »

« C'est vrai qu'on manque de lits de sevrage. Il n'y a qu'un lit de sevrage à Lunéville, et il est occupé toutes les semaines. Les pouvoirs publics ne s'accordent pas. Il y a beaucoup de demandes de sevrage de la part des patients. »

- Selon vous, quels sont les freins à l'amélioration des choses ?

« La coaddiction est une réelle problématique. Mais quand les patients sont pris en charge, réellement, tant sur le plan social que médical, psychiatrique ou psychologique, le symptôme anxiété va diminuer, et donc il y aura moins recours aux benzodiazépines. Quelque part, c'est le thérapeute qui va jouer le rôle de l'anxiolytique : ça peut être l'éducateur spécialisé, l'infirmier, l'assistante sociale... »

« Dans les cas de grande marginalisation, je ne pourrai pas prendre en charge, je n'en aurai pas les possibilités. Ce n'est pas en étant disponible une fois par semaine que je vais pouvoir aider quelqu'un de très marginalisé. Ce sera le rôle d'un Centre d'Accueil Spécialisé comme l'UFATT. »

« La comorbidité avec les troubles anxieux est fréquente dans la toxicomanie, plus que dans la population générale. Mais les travaux actuels ne permettent pas de conclure si la toxicomanie en est la cause ou la conséquence. »

Entretien médecin numéro 10

Il s'agit d'un médecin généraliste de sexe féminin, exerçant depuis douze ans dans une ville de près de 10000 habitants, qui suit une vingtaine de patients sous buprénorphine haut dosage.

- Connaissez-vous ou avez-vous entendu parler des risques liés à l'association buprénorphine haut dosage (BHD) et benzodiazépines ?

« Oui. Je suis membre du réseau toxicomanie ville-hôpital. Il y a eu un certain nombre de formations, des réunions avec étude de dossiers. »

« Je ne reçois pas les labos, donc ce n'est pas par eux que j'ai eu l'information. »

- Savez-vous que cette association est déconseillée ?

« Oui. »

- Savez-vous que plusieurs cas de décès par dépression respiratoire ont été rapportés suite à cette association ?

« Oui. »

- Par rapport au risque de l'association contraception oestroprogestative et tabagisme, comment qualifieriez-vous le risque de l'association BHD et benzodiazépines ?

« Ce sont des domaines tellement différents, je dirais que c'est pareil. Je pense que l'important c'est qu'on ait conscience du risque, qu'on informe le patient. »

- Vous arrive-t-il de prescrire chez un même patient BHD et benzodiazépines ?

« Oui, parfois. »

- Dans quels cas ?

« J'ai instauré une benzodiazépine dans le cadre d'un patient hyper angoissé qui faisait des crises d'angoisse, donc dans une pathologie avérée, il n'y a pas très longtemps d'ailleurs. » « J'ai d'abord mis une demi-vie courte, puis je suis passée au Seresta®. J'ai pris un avis d'un psychiatre, par téléphone parce que le patient ne voulait pas aller le voir. C'est quelqu'un avec qui je travaille et avec qui je me suis mise d'accord sur la façon de travailler. » « Pour la pathologie anxieuse, il y a un coavis : le psychiatre, je l'ai eu au téléphone devant le patient. » « C'est très lourd pour ces patients de faire une démarche de soins : quand ils viennent chez nous, c'est déjà beaucoup. Les patients acceptent très rarement d'aller voir le psychiatre. »

« Sinon je les prescris dans le cadre des polydépendances. » « Les patients qui sont polydépendants, ça dépend un peu de leur préférence. J'ai par exemple un patient qui prenait une boîte de Tranxène® 50 par jour quand ça existait, et qui est maintenant sous Tranxène® 20 à quatre par jour. Mais je ne garde pas forcément la même molécule. »

« Pour les troubles du sommeil, je ne prescris jamais de benzodiazépines : c'est une règle, je ne le fais jamais. C'est rarement un signe de sous-dosage en Subutex®, c'est plutôt des gens qui doivent prendre du recul par rapport aux consommations

antérieures, qui sont surpris d'être bien avec un comprimé par exemple, ou deux ou trois, en prise unique, ce qu'ils font d'ailleurs rarement au début. Mais en tout cas, ce n'est pas toutes les quatre heures comme avec l'héroïne. Donc j'explique que c'est une nouvelle façon d'appréhender la vie, on fait un gros travail sur le sommeil en psychothérapie. » « Je ne donne quasiment jamais de benzodiazépines, mais le « jamais » n'existant pas en médecine, j'en ai sûrement prescrit à des gens qui n'en avaient jamais eu. Ça reste des dossiers exceptionnels, que je me reproche, car je pense que c'est une très mauvaise indication les benzodiazépines pour un problème de sommeil chez un patient dépendant, même bien équilibré. »

« En plus de la difficulté à diminuer la posologie de la benzodiazépine comme dans la population générale, il y a une autre dimension, qui est celle de prendre un produit. »

- Avez-vous déjà suivi des patients sous BHD alcoolo dépendants ?

« Oui. J'instaure alors exceptionnellement des benzodiazépines. J'aurais plutôt tendance à faire un double suivi, en alcoologie et chez moi. Je préfère qu'il ne prenne pas de benzodiazépines. Là, c'est une polydépendance avec énormément de contraintes. J'envoie en médecine L à des gens qui connaissent bien la problématique de l'héroïne. »

« Chez des patients qui diminuent la posologie de leur traitement de substitution, je me méfie de l'alcoolisation, ou de la prise de benzodiazépines sur le marché parallèle. Je pense que c'est très facile de s'en procurer. »

- Rencontrez-vous des difficultés dans votre pratique quotidienne face aux patients sous buprénorphine qui sont demandeurs d'un traitement associé par benzodiazépine, et si oui, lesquelles ?

« Il y en a eu avant, mais plus maintenant. »

« Le problème a évolué : maintenant les patients ont déjà pris des traitements de substitution dans la rue, ils connaissent la dose qu'il leur faut. Au-dessus de 8 mg, je demande toujours un avis de principe, un cosuivi avec l'UFATT. 8 mg, c'est ma limite. J'ai des patients qui sont sous 16 mg par jour, mais il y a toujours eu un double suivi au départ : soit avec l'UFATT, soit avec des structures sociales, soit avec un psychologue ou un psychiatre. Parce que ce n'est pas le même public : je pense que 8 mg, c'est une dose charnière. » « Ce ne sont pas forcément des problèmes sociaux, c'est des problèmes de grande dépendance, de polydépendance, des gens qui ont un profil plus particulier et qui, à mon avis, demandent un travail pluridisciplinaire. »

« Il y a eu quelques patients nomades. Je l'ai su par la Caisse. La Caisse nous envoie des courriers. Je n'interroge pas le système qu'ils ont mis en place avec la carte vitale, je ne supporte pas ce principe. Je pense qu'on n'a pas à pister les gens,

il y a quand même un degré de liberté qui doit être important, dans la mesure où on informe les gens sur les dangers à prendre plusieurs médicaments en même temps. »

- Proposez-vous des alternatives thérapeutiques aux benzodiazépines ? (neuroleptiques, antidépresseurs, phytothérapie, homéopathie, consultation auprès d'un psychologue ou d'un psychiatre, envoi à l'UFATT...)

« Atarax®, ça m'arrive. »

« Il m'arrive de prescrire des neuroleptiques, à petites doses, avec des gens qui sont moyennement contents, qui apprécient ou pas, comme le Tercian® essentiellement, avec des résultats moyens. »

« L'homéopathie, pas avec ce type de patients : il ne faut pas exagérer quand même ! »

« L'UFATT n'a pas une bonne image auprès des patients. Ils essayent de vendre le fait qu'ils ne veulent pas y aller : ils vont y rencontrer leur dealer préféré, ils vont voir trop de gens connus et peut-être retomber dedans... C'est un discours qui ne peut que nous émouvoir. Mais les possibilités sont minces sur Nancy, on n'a pas le choix. »

« Je propose systématiquement des sevrages, surtout aux gens très jeunes qui ne sont pas dépendants depuis longtemps. Les gens qui sont dépendants depuis moins d'un an, je ne leur prescris pas de substitution. Je ne travaille que sur le sevrage avec eux. Je ne fais plus de sevrages ambulatoires, c'est une illusion. Il y a une file active pour les sevrages et c'est bien. C'est une chose qui doit se mûrir, on doit donner beaucoup d'informations par rapport au sevrage, pour que ça se passe dans de bonnes conditions. »

- Prescrivez-vous uniquement si vous êtes le médecin traitant ?

« Oui, ou alors en partenariat avec le médecin traitant, avec une lettre s'il me l'adresse. »

- Acceptez-vous parfois une prescription de dépannage à un patient que vous ne suivez pas régulièrement ?

« Je ne me laisserai plus jamais émouvoir par quelqu'un qui vient à 20 heures ou à midi le samedi, c'est fini ! Je suis empathique, je comprends bien leur problématique. On ne les sert pas en faisant ça. Après, on reçoit un courrier de la Sécurité Sociale qui dit « votre patient » alors qu'on l'a vu une seule fois... Plus jamais ! S'ils ne sont pas prêts à entrer dans une démarche de soins, on va se substituer au marché noir. »

« Si je peux joindre le médecin, j'accepte de dépanner, en partenariat avec le médecin et la pharmacie. Par contre, s'il a des benzodiazépines en plus de son

Subutex®, je ne renouvelerai pas la benzodiazépine. C'est trop difficile à gérer pour reconduire une ordonnance dont on n'a pas été l'instigateur. Les patients comprennent ou pas, mais ce n'est pas mon problème. Ce n'est pas pour me défaire du problème, c'est pour les protéger. »

- Etablissez-vous au début du suivi un « contrat moral » avec le patient qui assure l'absence de mésusage de la buprénorphine, l'absence de nomadisme médical, le respect des posologies prescrites ?

« Je l'écoute, je lui demande pourquoi il vient me voir, je lui parle de mon expérience et de mes références, et du fait que je travaille en partenariat avec l'UFATT. Je lui explique ce qu'est un réseau de soins. Et il repart sans prescription. Je le revois 24 ou 48 heures après. Puis je cadre les choses : il ne faudra jamais aller à la pharmacie pour dire qu'on a perdu les cachets, qu'ils sont passés à la machine à laver... »

- Expliquez-vous au patient les risques liés au mésusage de la buprénorphine (voie nasale, voie intraveineuse, surdosage, prise concomitante d'alcool, prise concomitante de benzodiazépines)?

« J'explique tout, même s'ils ne demandent pas. Ils sont souvent au courant, surtout les grands dépendants, quoi qu'on en pense. »

« J'ai des patients qui vont chercher leur Stéribox® en même temps que leur Subutex®. Je leur dis d'aller dans la même pharmacie. Il va falloir sortir de ça, il n'y a pas de raisons d'aller dans deux pharmacies différentes, mais les pharmaciens ont du mal, je leur téléphone pour les prévenir : c'est une vraie problématique, qu'on va essayer de résoudre vous, lui et moi. Ce n'est pas une cause de rupture de soins. C'est plus difficile l'injection que la substitution. »

- Comment vous placez-vous dans la relation avec le patient sous BHD ?

« Plutôt motivationnelle, c'est sûr. Quand je dis que je ne ferai plus jamais d'ordonnance le samedi midi, c'est pour motiver les gens, ce n'est pas pour les priver, ce n'est pas pour qu'ils aillent faire un état de mal ou une crise de manque. C'est pour leur faire comprendre ce qu'est une démarche de soins. »

- Selon vous, quelles mesures permettraient une diminution de la coprescription BHD et benzodiazépines?

« Il faudrait une information ciblée de la Caisse, sur certains patients, et pas des gens fichés et pour lesquels on peut avoir accès à leur dossier comme ça. »

« Les troubles anxieux sont sans doute plus fréquents chez le toxicomane substitué que dans la population générale. On passe d'un temps plein pour trouver de l'héroïne, se l'injecter, avoir les sous, à une prise en charge médicale avec une

prescription remboursée par la Sécu, qui enlève tout ce travail là qui remplit la vie des patients. Donc ils ont plus de temps pour se poser des questions qu'ils ne se posaient pas avant. Comme souvent ça leur prend toute leur énergie, là, ils ont une partie d'énergie à mettre ailleurs, et peuvent très bien moins bien dormir. » « On dit toujours que les patients pour lesquels la substitution marche bien, c'est pour les gens qui bossent, qui ont en charge une famille, ou qui ont une activité intensive. Régler le problème de toxicomanie chez un grand dépendant qui ne bosse pas, en le voyant une fois par semaine, à mon avis, c'est un peu illusoire. Ce n'est pas suffisant, et c'est justement là qu'on va partir vers d'autres dépendances. Il n'y a pas de raisons qu'il n'ait pas de troubles du sommeil puisqu'il ne sera pas fatigué. »

« On est moins dans des personnalités pathologiques ou fragiles aujourd'hui qu'avant, l'héroïne est plus disponible, moins marginalisée. On est plus dans du tout-venant. Les patients dépendants, c'est des gens qui ont été cooptés dans des groupes, ou au lycée. »

« Je pense que les médecins savent le risque, mais c'est comme la pression des labos, là ça peut être une pression des patients. Les gens ont des arguments, des arguments extraordinaires. Donc à partir du moment où on fait cette coprescription, on peut être parti dans ce trip là, comme on peut être parti dans le trip de prescrire des médicaments qui ne servent à rien. »

VU

NANCY, le 30 avril 2009
Le Président de Thèse

NANCY, le 14 mai 2009
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. LAMBERT

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 18 mai 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RESUME DE LA THESE

La buprénorphine haut dosage est utilisée en France comme traitement de substitution aux opiacés depuis 1996. Plusieurs cas de décès par dépression respiratoire impliquant la buprénorphine haut dosage en association avec des benzodiazépines ont été signalés depuis 1997.

L'objet de ce travail est d'étudier la coprescription de ces deux molécules par les médecins généralistes de l'agglomération nancéenne. Nous avons analysé les demandes de remboursement en buprénorphine haut dosage des patients affiliés au régime général de la CPAM de Nancy sur la période du premier semestre 2007. Sur 1655 patients inclus, 31% d'entre eux ont demandé le remboursement d'au moins une benzodiazépine en plus de celui de leur traitement substitutif. Les sujets consommateurs de benzodiazépines sont proportionnellement plus âgés, plus souvent nomades et bénéficient plus fréquemment de posologies élevées de buprénorphine.

Nous avons ensuite effectué des entretiens semi-directifs auprès d'un échantillon de 10 médecins généralistes de l'agglomération nancéenne et de 10 patients sous buprénorphine haut dosage consultant à l'Unité Fonctionnelle d'Accueil et de Traitement des Toxicomanes de Nancy. La consommation de benzodiazépines est fréquente chez ces patients et semble répondre majoritairement à des troubles anxieux et du sommeil. Les praticiens interrogés sont demandeurs d'une meilleure formation médicale sur la prise en charge des patients dépendants aux opiacés, d'un accès facilité aux consultations psychiatriques, aux sevrages hospitaliers et aux post-cures.

TITRE EN ANGLAIS – Study of coprescription of high-dose buprenorphine and benzodiazepines by general practitioners in Nancy.

THESE DE MEDECINE GENERALE – ANNEE 2009

MOTS CLEFS – buprénorphine haut dosage, benzodiazépines, coprescription, toxicomanie, médecin généraliste

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex