

Comparaison de la consommation de benzodiazépines selon le type d'usage de la buprénorphine dans une cohorte de nouveaux usagers

Comparison of benzodiazepine consumption according to type of buprenorphine use in a group of new users

Biboulet M ¹, Lapeyre-Mestre M ², Gardette V ³

Résumé

Objectif : L'objectif de ce travail était de comparer l'usage de benzodiazépines dans le cadre de la substitution par buprénorphine en fonction du nomadisme des sujets, afin d'identifier les substances les plus à même de faire l'objet d'un abus ou d'un mésusage dans ce contexte.

Méthodes : À partir des données de l'Assurance maladie de la Haute-Garonne, nous avons identifié une cohorte de nouveaux usagers de buprénorphine entre janvier 2005 et octobre 2005, suivis pendant deux ans. Nous avons comparé la prévalence d'utilisation des benzodiazépines, quelle que soit leur indication, selon que les sujets présentaient un nomadisme (trois médecins ou pharmaciens différents ou plus dans les six premiers mois, groupe A), ou non (recours à deux médecins ou pharmaciens au maximum, groupe B).

Résultats : La posologie moyenne de buprénorphine était supérieure chez les 104 sujets du groupe A par rapport à celle des 216 sujets du groupe B ($12,5 \pm 22,3$ mg versus $6,6 \pm 4,9$ mg, $p < 0,001$), et la consommation de benzodiazépines était plus fréquente (78 % versus 58 %, $p < 0,01$), associée à la présence d'une affection de longue durée psychiatrique. Le bromazépam et le clonazépam présentaient plus fréquemment des signes d'abus (plus fréquemment utilisés à doses plus élevées dans le groupe A) alors que peu de sujets consommaient du flunitrazépam.

Conclusion : Les benzodiazépines sont plus fréquemment utilisées et plus souvent de façon abusive chez les sujets n'adhérant pas au protocole de substitution ou pris en charge pour une pathologie psychiatrique. Les substances impliquées changent selon les modifications de la réglementation.

Prat Organ Soins. 2010;41(43):205-213

Mots-clés : Benzodiazépines ; troubles liés à une substance ; psychotropes ; buprénorphine ; polyconsommation.

Summary

Aim: Opiate addicts patients treated by buprenorphine are frequently heavy consumers of other drugs, specifically benzodiazepines (BZD). Misuse or abuse of these drugs could lead to adverse events with increasing risk of respiratory depression. So it is necessary, in buprenorphine maintained patients, to investigate benzodiazepine consumption along time.

The aim of this study was to compare BZD consumption according to non rational use of buprenorphine (three prescribers or more during the six first months of treatment, Group A) or rational use (one or two prescribers, Group B) during a 2-year period of follow-up.

Methods: From the information system of the French General Health Insurance Scheme we followed new buprenorphine users from January 2005 to October 2007. Mean daily doses and retention rates were calculated. Prevalence of BZD use was measured whatever their indication.

Results: The study concerned 104 subjects in Group A and 216 in Group B, with a significantly higher daily dose of buprenorphine in group A (12.5 ± 22.3 mg versus 6.6 ± 4.9 mg in group B, $p < 0.001$). Prevalence of BZD use was 78% in Group A and 58% in Group B ($p < 0.01$), and was related to chronic psychiatric disease. Among the different drugs, bromazepam and clonazepam exhibited the higher likelihood of abuse (more frequently used and at higher doses in non rational users). Only few patients were users of flunitrazepam.

Conclusion: Users who do not respect maintenance buprenorphine treatment or followed for a psychiatric disease are more frequently exposed to benzodiazepines.

Prat Organ Soins. 2010;41(43):205-213

Keywords: Benzodiazepines; substance-related disorders; psychotropic drugs; buprenorphine; polyconsumption.

¹ Interne en santé publique, EA3696 Unité de pharmacoépidémiologie : évaluation de l'exposition et du risque médicamenteux. Laboratoire de pharmacologie médicale et clinique, Faculté de médecine de Toulouse. Centre d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances et addictovigilance, CHU de Toulouse (France).

² Maître de conférences des universités, praticien hospitalier, EA3696 Unité de pharmacoépidémiologie, évaluation de l'exposition et du risque médicamenteux. Laboratoire de pharmacologie médicale et clinique, Faculté de médecine de Toulouse. Centre d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances et addictovigilance, CHU de Toulouse.

³ Assistant hospitalo-universitaire, Service d'épidémiologie, CHU de Toulouse, Université de Toulouse, INSERM U558.

Adresse pour correspondance : Dr Maryse Lapeyre-Mestre, EA3696 Unité de pharmacoépidémiologie, CEIP-Addictovigilance de Toulouse, Faculté de médecine, 37, Allées Jules-Guesde, F-31000 Toulouse (France).
E-mail : lapeyre@cict.fr

INTRODUCTION

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ , indiqué dans le traitement de substitution de la dépendance aux opiacés. Ce produit, mis à disposition en médecine de ville en 1996, a permis aux patients dépendants de bénéficier d'un cadre de soins élargi. En parallèle, des problématiques de mésusage (détournement de voie d'administration avec pratique d'inhalation et d'injection avec réapparition du risque infectieux) et de polyconsommation (alcool, benzodiazépines) ont été mises en évidence [1, 2]. Or, la consommation associée de benzodiazépine potentialise l'effet dépressif nerveux central de la buprénorphine, aboutissant à une dépression respiratoire pouvant être fatale [3-8].

Les problèmes de polyconsommation et d'abus sont en partie liés à la possibilité d'obtenir plusieurs prescriptions simultanées par différents prescripteurs et de pratiquer le nomadisme médical ou officinal [9-14]. La mise en évidence de ces comportements a suscité la mise en place en 2004, du Plan d'action national par l'Assurance maladie visant à renforcer la surveillance et l'encadrement de la substitution (articles L.324-1, L.162-4-2 et L.315-2-1 du Code de la sécurité sociale) [15]. D'autre part, des modifications réglementaires ont porté sur certaines benzodiazépines afin de diminuer l'impact sanitaire de leur usage abusif [16]. En 2001, ces modifications ont concerné les modalités de prescription et de délivrance ainsi que la durée de prescription autorisée pour le flunitrazépam [17]. En 2005, le dosage à 50 mg de clorazépate dipotassique a été retiré du marché et le dosage à 20 mg a été soumis à la réglementation des stupéfiants [18].

De nombreuses études ont analysé la consommation de benzodiazépines chez des patients sous protocole de soin de la dépendance aux opiacés, sur des durées de suivi courtes ou ponctuelles [11-13, 19-21].

En Haute-Garonne, une étude réalisée à partir des bases de données de l'Assurance maladie portant sur les patients nouvellement substitués en médecine ambulatoire en 2000, avait permis d'identifier deux groupes d'usagers suivis pendant six mois : les sujets ayant eu recours à plus de deux prescripteurs ou plus de deux pharmaciens (Groupe A, qualifiés de « non rationnels » dans cette première analyse) ; et les sujets ayant eu recours à un ou deux prescripteurs ou pharmaciens différents (Groupe B, qualifiés de « rationnels ») [12]. Les sujets du groupe A consommaient plus fréquemment des substances psychoactives et notamment des benzodiazépines que les sujets du groupe B. Ces sujets étaient notamment plus souvent consommateurs de flunitrazépam, de clorazépate dipotassique, et ceci à des posologies significativement plus élevées que le groupe B.

Nous avons souhaité poursuivre cette évaluation de la consommation de benzodiazépines, à partir d'une nouvelle cohorte constituée en 2005, pour laquelle nous disposons d'un recul de deux ans, en fonction des groupes A et B selon la définition précisée plus haut.

MÉTHODES

1. Matériel

a) Population

Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective portant sur l'ensemble des patients affiliés au régime général de l'Assurance maladie en Haute-Garonne ayant bénéficié d'une primo-prescription de buprénorphine entre le 1^{er} janvier et le 31 octobre 2005. La primo-prescription était définie par l'absence de délivrance de buprénorphine dans une période d'au moins deux mois précédant la date d'inclusion. Cette période pouvait atteindre onze mois pour les derniers patients inclus dans la cohorte (en octobre 2005).

Les patients ayant bénéficié de délivrance de méthadone avant leur inclusion ou ayant reçu des délivrances concomitantes de méthadone et de buprénorphine étaient exclus. Par ailleurs, les six premiers mois de suivi ont été utilisés pour catégoriser les patients dans les groupes A et B. Cela nous a permis d'identifier des sujets pour lesquels l'exposition à la buprénorphine était sporadique (soit une seule délivrance pendant six mois, soit un délai supérieur à deux mois entre deux délivrances). Ces patients n'ont pas été inclus dans notre travail.

b) Sources des données

L'étude a porté sur les informations issues du Système d'information ERASME de l'Assurance maladie (SIAM) pour le département de la Haute-Garonne. Toutes les transmissions de délivrances de médicaments entre la date d'inclusion et pendant deux ans (soit jusqu'au 31 octobre 2007 pour les derniers patients inclus) ont été fournies par les services administratifs de la Caisse primaire d'assurance maladie de la Haute-Garonne. Les données concernant l'identification des patients, des prescripteurs et des officines ont été rendues anonymes à l'aide d'un numéro d'ordre. Les données concernant les affections de longue durée (ALD) ont été fournies par le service de l'Échelon médical de la Caisse primaire de l'assurance maladie de la Haute-Garonne.

c) Données étudiées

Nous avons recueilli l'âge des patients, le sexe, le nombre de prescripteurs et d'officines de recours, les

délivrances de l'ensemble des médicaments, la présence d'une affection de longue durée, le fait d'être bénéficiaire ou non de la Couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C). La nature de l'ALD a été précisée à partir de la Classification internationale des maladies (CIM). Les médicaments ont été identifiés à partir du code Club inter-pharmaceutique (CIP) et analysés selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC).

L'objectif de notre travail étant ciblé sur les benzodiazépines, nous les avons analysées dans cette étude, quelle que soit leur catégorie : N05BA anxiolytiques dérivés de la benzodiazépine, N05CD hypnotiques dérivés de la benzodiazépine, N05CF hypnotiques dérivés de la benzodiazépine (zopiclone et zolpidem) et N03AE antiépileptiques dérivés de la benzodiazépine.

2. Méthodes

a) Les groupes étudiés

La population étudiée a été classée d'après le type d'usage de buprénorphine au cours des six premiers mois après inclusion dans la cohorte, les sujets du groupe A ayant eu recours à trois prescripteurs ou plus, ou trois officines ou plus dans ces six premiers mois, les sujets du groupe B ayant eu recours au maximum à un ou deux prescripteurs ou une ou deux officines de délivrance.

b) Mesure du délai de rétention

Le délai de rétention, correspondant à la durée de suivi durant laquelle le patient avait bénéficié de délivrances de buprénorphine, a été mesuré pour chaque patient.

c) Calcul des quantités journalières moyennes de buprénorphine et de benzodiazépines

Pour chaque patient, nous avons calculé les posologies moyennes journalières de buprénorphine et des différentes benzodiazépines utilisées sur la durée de suivi. Le calcul des doses délivrées et potentiellement consommées a été effectué en divisant la dose totale par la durée réelle du traitement. La durée réelle du traitement était calculée en enlevant la somme des périodes d'interruption à la durée totale de traitement. De façon arbitraire, nous avons défini la période d'interruption comme un écart d'au moins trente jours entre deux délivrances consécutives de buprénorphine (durée de prescription maximale autorisée plus deux jours), règle que nous avons appliquée également aux benzodiazépines. Pour le flunitrazépam, la période d'interruption était définie comme un écart d'au moins quinze jours (durée de prescription maximale autorisée plus un jour).

d) Analyse

Nous avons comparé les groupes A et B pour les caractéristiques de consommation de buprénorphine et de benzodiazépines (en général et pour chaque principe actif). L'analyse statistique a utilisé les tests de χ^2 pour les variables qualitatives et de Student ou de Wilcoxon pour les variables quantitatives. Pour tous les tests, le seuil de significativité est fixé à 5 %.

Dans une deuxième partie, nous avons étudié l'association entre la consommation de benzodiazépines et les caractéristiques des patients sous buprénorphine.

Un modèle de régression logistique a été réalisé pour chaque benzodiazépine, incluant comme variables explicatives l'âge, le sexe, le groupe, la présence ou non d'une ALD d'origine psychiatrique et le nombre de prescripteurs consultés pour la délivrance de buprénorphine.

La loglinéarité a été vérifiée pour chaque facteur. L'ensemble des variables a été introduit dans le modèle multivarié. L'interaction entre la présence d'une ALD d'origine psychiatrique et le groupe a été recherchée dans chaque modèle.

L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.1.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

3. Aspects éthiques

Cette étude a obtenu l'avis favorable de la part du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé le 9 février 2006 (dossier 05.533) et de la part de la Commission nationale informatique et libertés (CNIL) le 11 avril 2006 (avis n° 1157884), complété en mai 2007 pour l'accès aux données diagnostiques (code CIM 10) pour le motif des ALD.

RÉSULTATS

1. Caractéristiques de la population

Entre janvier et octobre 2005, 438 patients ont reçu une *primo*-prescription de buprénorphine en Haute-Garonne selon la définition retenue. Notre étude a porté sur les 320 patients ayant eu au moins deux délivrances de buprénorphine au cours des six premiers mois de suivi, soit 104 usagers dans le groupe A (plus de deux prescripteurs et/ou officines différents pour la buprénorphine sur les six premiers mois de suivi) et 216 dans le groupe B (un ou deux prescripteurs ou officines différents sur les six premiers mois de suivi). La comparaison des caractéristiques de consommation de

Tableau I

Comparaison des caractéristiques selon le groupe initial (Groupe A : 3 prescripteurs/pharmacies ou plus pour la buprénorphine ; Groupe B : 1 à 2 prescripteurs/pharmacies au plus) de buprénorphine, Haute-Garonne (France), janvier 2005-octobre 2007. Données présentées en effectif (pourcentage) ou en moyenne \pm écart-type.

Caractéristiques	Groupe A (n = 104)	Groupe B (n = 216)	Valeur de p ^a
Hommes	76 (73,8)	154 (71,3)	0,74
Âge à l'inclusion (ans)	33,5 \pm 7,8	33,9 \pm 7,7	0,64
Patients bénéficiant d'une affection de longue durée pour diagnostic psychiatrique	21 (20,2)	23 (10,6)	0,02
Patients bénéficiant d'une affection de longue durée pour pathologies infectieuses	12 (11,5)	21 (9,7)	0,62
Nombre de patients bénéficiaires de la CMU-C ^b	84 (80,7)	128 (59,3)	< 0,0001
Nombre de patients sous régime pénitentiaire	4 (3,8)	12 (5,6)	0,51
Délai de rétention (mois)	16,4 \pm 8,2	15,9 \pm 9,4	0,71
Dose moyenne de buprénorphine (mg/24 h)	12,5 \pm 22,3	6,5 \pm 4,9	0,0002
Nombre moyen de délivrances de buprénorphine	35,0 \pm 5,3	27,0 \pm 3,8	0,27
Nombre moyen total de prescripteurs de buprénorphine	4,8 \pm 2,3	2,2 \pm 1,4	< 0,0001
Nombre moyen d'officines pour la délivrance de buprénorphine	4,0 \pm 2,3	1,9 \pm 1,2	< 0,0001

^a Test du χ^2 pour la comparaison de pourcentages et test de Student pour la comparaison de moyennes (ou test de Wilcoxon en cas d'effectifs < 30 ou de non-homogénéité des variances).

^b CMU-C : couverture maladie universelle complémentaire.

buprénorphine en fonction du groupe est décrite dans le tableau I. Les patients étaient âgés à l'inclusion de 18 à 56 ans (moyenne de 33,5 ans) et 72 % étaient des hommes. La proportion de patients encore suivis dans la cohorte à 24 mois s'élevait à 73 %. À l'inclusion, 20,6 % des patients bénéficiaient d'une ALD. La proportion de patients bénéficiant d'une ALD psychiatrique était plus importante dans le groupe A que dans le groupe B (20,7 % *versus* 9,8 %, $p = 0,02$).

La quantité moyenne de buprénorphine s'élevait à 12,5 mg par jour dans le groupe A et à 6,5 mg par jour dans le groupe B ($p = 0,0002$). En raison de la définition initiale des groupes, le nombre de prescripteurs de buprénorphine consultés pendant les deux ans de suivi était significativement plus important dans le groupe A (moyenne de 4,8) que dans le groupe B (moyenne de 2,2 ; $p < 10^{-4}$).

2. Consommation de benzodiazépines

La prévalence de consommation d'au moins une benzodiazépine dans la période de deux ans était de 63,7 %. Les différentes benzodiazépines retrouvées dans cette étude sont présentées dans le tableau II. Le nombre de prescripteurs et d'officines de recours pour la délivrance de benzodiazépines était significativement plus important dans le groupe A. Les sujets du groupe A étaient plus fréquemment consommateurs de bromazépam et de clonazépam. Par ailleurs, la posologie

moyenne était également significativement plus élevée pour le clonazépam et le diazépam. Moins de 7 % de sujets avaient obtenu une prescription de flunitrazépam dans la période de deux ans, sans différence notable entre les groupes.

3. Facteurs associés à la consommation de benzodiazépines

Le tableau III présente les facteurs associés à la consommation de benzodiazépines de façon générale, de bromazépam et de clonazépam. On retrouve principalement comme facteurs associés le nombre de prescripteurs de buprénorphine au cours du suivi (plutôt que le groupe A ou B) de même que la présence d'une affection de longue durée de type psychiatrique.

DISCUSSION

Cette étude nous a permis d'analyser la consommation médicamenteuse à partir d'une cohorte de patients bénéficiaires de l'Assurance maladie dans le département de la Haute-Garonne, nouvellement substitués à la buprénorphine, suivis pendant deux ans. La consommation d'au moins une benzodiazépine avait concerné près des deux-tiers de la population d'étude. Les usagers du groupe A consommaient plus fréquemment ces benzodiazépines, la présence d'une ALD d'origine psychiatrique étant associée à cette consommation.

Tableau II
 Comparaison de la consommation de benzodiazépines selon le groupe initial
 (Groupe A : 3 prescripteurs/pharmacies ou plus pour la buprénorphine ; Groupe B : 1 à 2 prescripteurs/pharmacies au plus)
 en Haute-Garonne (France), janvier 2005-octobre 2007.
 Données présentées en effectif (pourcentage) ou en moyenne \pm écart-type.

	Groupe A (n = 104)	Groupe B (n = 216)	Valeur de p ^a
Patients ayant eu au moins une délivrance de benzodiazépines	78 (75)	126 (58)	0,003
Nombre de délivrances de benzodiazépines	13,3 \pm 20,6	14,2 \pm 10,0	0,017
Nombre de prescripteurs de benzodiazépines	5,2 \pm 4,6	2,9 \pm 3,8	0,0001
Nombre d'officines pour les benzodiazépines	4,7 \pm 1,9	3,0 \pm 3,8	0,0009
Bromazépam patients	40 (38,5)	51 (23,6)	0,005
dose mg/24 h	20,8 \pm 37,7	11,0 \pm 12,2	0,08
Clonazépam patients	29 (27,8)	39 (18,1)	0,04
dose mg/24 h	9,7 \pm 7,7	4,5 \pm 2,8	0,0002
Zolpidem patients	21 (20,2)	39 (18,1)	0,64
dose mg/24 h	11,8 \pm 6,6	15,6 \pm 7,7	0,06
Diazépam patients	20 (19,2)	36 (16,7)	0,57
dose mg/24 h	29,2 \pm 21,3	20,4 \pm 10,4	0,04
Zopiclone patients	22 (21,1)	32 (14,8)	0,15
dose mg/24 h	15,6 \pm 10,9	11,2 \pm 4,9	0,05
Clorazébate patients	16 (15,4)	21 (9,7)	0,13
dose mg/24 h	51,1 \pm 34,5	34,7 \pm 24,8	0,10
Oxazépam patients	17 (16,3)	20 (9,3)	0,06
dose mg/24 h	110,5 \pm 100,0	72,9 \pm 54,6	0,15
Alprazolam patients	15 (14,4)	21 (9,7)	0,21
dose mg/24 h	1,4 \pm 1,2	1,2 \pm 1,0	0,60
Flunitrazépam patients	11 (10,6)	11 (5,1)	0,06
dose mg/24 h	1,3 \pm 0,5	1,5 \pm 0,5	0,25
Lormétazépam patients	10 (9,6)	13 (6,0)	0,24
dose mg/24 h	2,5 \pm 1,2	3,3 \pm 0,9	0,08

^a χ^2 pour la comparaison de pourcentages et test de Student pour la comparaison de moyennes (ou test de Wilcoxon en cas d'effectifs < 30 ou de non-homogénéité des variances).

Tableau III
 Résultats du modèle de régression logistique pour la consommation de benzodiazépines (n = 226), bromazépam (n = 90),
 clonazépam (n = 69) en fonction des caractéristiques de patients sous buprénorphine en Haute-Garonne (France),
 janvier 2005-octobre 2007.

Caractéristiques	Benzodiazépines Rapport de cotes [intervalle de confiance à 95 %]	Bromazépam Rapport de cotes [intervalle de confiance à 95 %]	Clonazépam Rapport de cotes [intervalle de confiance à 95 %]
Âge \geq 35 ans (référence : < 35 ans)	1,45 [0,89 ; 2,37]	1,02 [0,62 ; 1,72]	1,03 [0,58 ; 1,81]
Sexe (référence : hommes)	1,11 [0,65 ; 1,88]	1,07 [0,61 ; 1,88]	0,58 [0,29 ; 1,13]
Groupe A (référence B)	1,17 [0,62 ; 2,25]	1,38 [0,73 ; 2,59]	1,02 [0,52 ; 2,05]
Présence d'une affection de longue durée d'origine psychiatrique	3,63 [1,46 ; 9,04]	1,41 [0,70 ; 2,84]	2,14 [1,05 ; 4,35]
Nombre de prescripteurs de buprénorphine	1,25 [1,06 ; 1,50]	1,13 [1,01 ; 1,30]	1,19 [1,03 ; 1,38]

1. Limites de l'étude

L'étude a été limitée à la population bénéficiant d'une protection sociale par le régime général de l'Assurance maladie et dont les délivrances sont transmises au Système d'information de l'Assurance maladie (SIAM). Les assurés sociaux dépendants de régimes particuliers (mutualité agricole, professions indépendantes, cheminots, etc.) n'ont pas été pris en compte. Dans un département comme la Haute-Garonne, où plus de 70 % de la population dépend du régime général, l'impact du manque d'exhaustivité est limité.

Nous avons considéré comme « *primo* substitué » tout patient n'ayant pas bénéficié de remboursement de buprénorphine dans les deux mois précédant la période d'inclusion en Haute-Garonne. Nous ne pouvons pas exclure pour certains patients que cette notion de *primo*-substitution correspondait plutôt à une entrée dans la base qu'une véritable initiation de traitement par buprénorphine. En effet, certains patients pouvaient avoir eu au préalable un traitement par méthadone dans un CSST ou une hospitalisation de longue durée. De même certains patients pouvaient avoir déménagé, ou bien avoir changé de régime récemment. Cependant, pour être inclus dans l'étude de suivi, les patients devaient être présents dans la base pendant la période de deux mois nécessaire à définir leur *primo*-traitement, et pour les patients inclus en octobre 2005, ce délai pouvait aller jusqu'à onze mois. Ces éléments nous permettent de penser que notre définition de *primo*-substitution par la buprénorphine est vraisemblablement peu biaisée, seul un traitement par méthadone en centre de soins spécialisés ne pouvant être exclu par notre démarche.

Les quantités prises en compte dans les bases de données de l'Assurance maladie sont les quantités remboursées aux patients. Nous avons fait l'hypothèse que les quantités délivrées correspondaient aux quantités prescrites et qu'elles avaient été consommées. Les quantités de buprénorphines ou de benzodiazépines obtenues par vol ou falsification d'ordonnances ne pouvaient être considérées que comme « prescrites » par le médecin victime de l'infraction. Les quantités obtenues par fraude sont considérées comme faibles dans l'ensemble des délivrances de buprénorphine et concernent en grande partie les usagers dits non réguliers [10-12, 19]. Les usagers non réguliers n'ayant pas été inclus, nous pouvons faire l'hypothèse que ce biais était peu important dans notre étude.

Bien que les perdus de vue soient peu nombreux dans notre étude (73 % de l'échantillon de départ continuaient à recevoir des remboursements de soins au bout de deux ans de suivi), nous ne pouvons pas écarter la possibilité d'avoir conclu à tort à un arrêt de la buprénorphine.

Ainsi, pour les 27 % de sujets concernés, l'arrêt de buprénorphine pourrait correspondre à un changement de caisse ou à une hospitalisation dans le secteur public.

2. Consommation de buprénorphine

La buprénorphine remplace les substances opioïdes et doit être administrée initialement à dose suffisante afin d'éviter les symptômes de sevrage et la recherche compulsive d'opioïdes. La posologie est ensuite stabilisée en fonction des besoins et de la tolérance du sujet. Le seuil de 16 mg par jour constitue la posologie maximale recommandée par l'autorisation de mise sur le marché du médicament. L'adaptation des doses et le suivi sont confiés aux médecins généralistes en France. Face à la relative facilité d'obtention du produit, on a pu observer des pratiques de détournement où les patients parvenaient à se procurer des doses importantes de buprénorphine en consultant plusieurs médecins [10-14, 20, 23].

Aussi, en 2004, l'Assurance maladie a instauré de nouvelles dispositions pour diminuer l'abus de buprénorphine et limiter ses conséquences néfastes pour la santé. Ce dispositif consiste à inciter les patients à n'avoir recours qu'à un médecin et un pharmacien pour l'obtention de buprénorphine. D'après l'article L.324-1, lorsqu'un patient est suspect de détournement, il est susceptible d'être convoqué par le médecin-conseil de l'Assurance maladie. L'article L.324-1 prévoit, après désignation du médecin et du pharmacien qui suivront le bénéficiaire, la mise en place d'un protocole de prise en charge. Un contrat de soins est alors passé entre le patient, le médecin-conseil et le médecin traitant. Une coopération se met en place afin de définir les médicaments à mettre en œuvre et leur posologie. Cette coopération a été élaborée afin de fournir une aide au patient pour lui permettre de se stabiliser au mieux à une posologie correspondant à l'AMM, ou d'effectuer un changement thérapeutique avec la méthadone [24].

La mesure de la quantité moyenne de buprénorphine consommée quotidiennement constitue un indicateur de déviance. La méthode de mesure pour cet indicateur varie selon les études et les quantités obtenues sont généralement divisées par le délai de rétention ou la durée de l'étude [11-14]. Nous avons tenu compte de périodes d'interruption évaluées de façon arbitraire à trente jours afin d'obtenir une estimation plus précise des doses délivrées. Ainsi, nous avons retrouvé 10 % des sujets dont la consommation pouvait être considérée comme supérieure à la dose maximale recommandée. Cette proportion apparaît inférieure aux 14 % de sujets observés en 2000 [12], de même que ceux rapportés dans les études réalisées avant la mise en place du plan national d'action de l'Assurance maladie [13, 19, 20, 23].

Ces résultats suggèrent l'efficacité des mesures mises en place par l'Assurance maladie en 2004 [24-25], tout au moins en Haute-Garonne.

Le principe de la prise en charge de la dépendance est d'arrêter durablement les opiacés et les injections pour minimiser le risque de rechute. Le médicament de substitution est instauré dans le cadre d'une prise en charge globale, pour une longue période : on parle de maintenance. L'efficacité de la prise en charge est habituellement évaluée en termes de taux de rétention et de réduction de consommation de substances illicites. À partir de données de remboursement, il n'est pas possible d'aborder cet aspect de l'évaluation de l'efficacité, mais il est possible indirectement d'estimer le taux de rétention. Peu d'études ont évalué le délai de rétention sous buprénorphine en France sur des durées d'observation supérieures à un an [26, 27]. Les résultats de l'étude SPESUB retrouvaient à deux ans un taux de rétention de 55 %, largement supérieur au pourcentage de 27 % observé globalement dans notre étude (correspondant à un délai moyen sous traitement continu de seize mois), mais le schéma de l'étude, fondé sur un recrutement par des médecins prescripteurs volontaires pour participer à une étude menée sur le long terme, ne permet pas d'écarter un biais de sélection important. Il convient cependant de noter que dans notre étude, sur les 320 patients inclus initialement, 10 sont passés sous méthadone au cours du suivi.

L'étude du nombre de prescripteurs et d'officines de délivrance a permis d'évaluer si les nouveaux substitués respectaient les recommandations de bon usage de buprénorphine préconisant un seul prescripteur et un seul pharmacien. L'étude réalisée en 2000 considérait comme pertinent le seuil de deux praticiens pour une durée de six mois de suivi, car le recours à un autre praticien peut être nécessaire en cas de déplacement géographique, d'absence du praticien habituel, d'un relai entre deux praticiens, une situation de dépannage, etc. [12]. En 2000, nous avons retrouvé 28 % de sujets ayant eu recours à plus de deux prescripteurs et/ou plus de deux officines différents durant les six premiers mois de traitement par buprénorphine, alors qualifiés de « non rationnels ». Ces sujets avaient obtenu des posologies quotidiennes moyennes de buprénorphine significativement plus importantes. L'étude renouvelée selon le même schéma en 2005 avait pour objectif de mettre en évidence une diminution significative de ce type de comportement, suite au plan d'action mis en place en 2004. En fait, la proportion (26 %) de sujets « non rationnels » observés en 2005, selon la même définition, ne permettait pas de conclure à une diminution significative. En poursuivant l'analyse sur deux ans, nous avons pu observer une persistance du nombre élevé de prescripteurs différents, allant jusqu'à 12 prescripteurs différents pour certains patients.

3. Consommation de benzodiazépines

Dans une population sous médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés, les effets des médicaments psychoactifs ou les associations avec d'autres morphiniques sont susceptibles d'être recherchés pour faire face aux difficultés liées au sevrage ou en situation de manque. Nous avons choisi de nous intéresser plus particulièrement aux benzodiazépines en raison de la forte prévalence de consommation connue dans la population prise en charge pour la dépendance aux opiacés et du risque de dépression respiratoire lié à cette utilisation [5-7]. Par ailleurs, de nombreuses données recueillies notamment par le système français d'évaluation de la pharmacodépendance, mettent en évidence la place importante des benzodiazépines dans le phénomène d'abus médicamenteux en France [9, 16, 28-31].

La consommation de benzodiazépines dans notre étude était particulièrement élevée, si on la compare à ce qui est observé habituellement en population générale en France [28]. Bien que la plupart des études concernent des durées de suivi courtes (moins de six mois), rendant difficile la comparaison, nous retrouvons une proportion d'utilisateurs de benzodiazépines très élevée dans une étude norvégienne récente [21].

Dans la cohorte initiée en 2000, l'exposition aux benzodiazépines était particulièrement marquée dans le groupe d'utilisateurs « non rationnels » notamment pour le flunitrazépam et le clorazépate dipotassique dosé à 50 mg [12]. Nous retrouvons en 2005 une consommation de clonazépam et de bromazépam plus importante dans le groupe A, tendance opposée à celle observée en 2000 [12]. Nous avons également retrouvé le flunitrazépam peu consommé, et l'usage de clorazépate dipotassique a fortement diminué depuis 2000, montrant l'efficacité des mesures mises en place en 2001 et 2005 visant à réduire l'abus de ces produits. Ces résultats sont cohérents avec ceux du rapport de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), mettant le bromazépam en tête des benzodiazépines fréquemment consommées par les usagers de buprénorphine, alors que le flunitrazépam n'était plus consommé que par une très faible proportion de patients [25]. Face à ces restrictions, les patients se sont tournés vers des produits plus facilement accessibles, et pour lesquels les professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens) pouvaient être moins sensibilisés au risque d'abus.

Le nombre de prescripteurs de benzodiazépines était supérieur à celui des prescripteurs de buprénorphine (respectivement 4,8 et 5,2 en moyenne dans le groupe A, et 2,2 et 2,9 dans le groupe B). Ceci était observé aussi pour le nombre de pharmacies (4,7 et 4 en moyenne

dans le groupe A, 3 et 1,9 dans le groupe B). Les prescripteurs de médicaments de substitution étant informés de la dangerosité d'associer des benzodiazépines lors de l'utilisation de buprénorphine, sont réticents à les prescrire, notamment chez les sujets suspectés de comportements déviants. Ces patients auraient ainsi recours à la polyprescription et au nomadisme médical ou officinal pour obtenir ces produits.

Peu d'études ont envisagé la présence de pathologies associées pouvant expliquer un comportement d'usage particulier de médicaments de substitution. Dans ce travail, la fréquence de patients pour lesquels était enregistrée une affection de longue durée correspondant à un diagnostic psychiatrique était plus importante dans le groupe A. Les patients avec comorbidités psychiatriques présenteraient des personnalités complexes susceptibles d'induire des ruptures thérapeutiques avec leur prescripteur habituel, des échecs successifs ou le recours à d'autres substances psychoactives. Ceci pourrait constituer une explication au caractère déviant de l'usage de la buprénorphine ou d'autres médicaments. Il nous semblait donc nécessaire d'évaluer la consommation de benzodiazépines en tenant compte de la présence de ce type d'ALD d'origine psychiatrique. Pour le clonazépam, le nombre de prescripteurs apparaissait associé, de même que la présence d'une ALD psychiatrique. Ceci peut être en partie expliqué par l'utilisation croissante au début des années 2000 du clonazépam en psychiatrie, notamment pour la prise en charge du sevrage aux benzodiazépines ou à l'alcool, favorisant la diffusion de ce produit, officiellement indiqué comme anticonvulsivant, chez les patients les plus à risque d'abus [29-30]. Ce résultat souligne l'intérêt d'une approche multidisciplinaire de ces patients difficiles, avec une prise en charge adaptée à la fois sur un plan psychologique et addictologique. Il souligne aussi la prudence nécessaire lors de la prescription des benzodiazépines à ce type de patients.

CONCLUSION

Les patients sous buprénorphine ont recours à des substances psychoactives ayant des propriétés pharmacologiques et des potentiels d'abus variables. Les dispositions mises en place par l'Assurance maladie en 2004 s'avèrent efficaces sur le délai de rétention et la posologie moyenne consommée pour la buprénorphine. Cependant, le recours à plusieurs prescripteurs ou officines de délivrance perdure. Le suivi des usagers connus pour leur nomadisme et des patients bénéficiant d'une prise en charge d'affection de longue durée pour un diagnostic psychiatrique doit être particulièrement attentif afin d'éviter l'usage abusif ou détourné de benzodiazépines.

Remerciements

Les auteurs remercient le Docteur Jacques Bez, médecin-conseil à l'échelon médical auprès de la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM-31), ainsi que l'ensemble des membres du Comité de suivi des traitements de substitution de Haute-Garonne pour leur avoir donné la possibilité de mener à bien cette étude, ainsi que Mesdames Maryse Grau et Anne-Marie Cau (CPAM 31) pour leur aide technique et l'extraction des données. Marie Biboulet a obtenu, pour la réalisation de ce travail, une allocation de recherche dans le cadre du troisième appel à candidatures pour l'attribution de bourses de Master 2 Recherche de la CNAMTS pour l'année universitaire 2007-2008 (« Devenir à deux ans des patients sous médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés »).

RÉFÉRENCES

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés. Paris : ANAES, Recommandations pour la pratique clinique ; juin 2004.
2. Barrau K, Thirion X, Micallef J, Chuniaud-Louche C, Bellemin B, San Marco JL. Comparison of methadone and high dosage buprenorphine users in French care centres. *Addiction*. 2001;96:1433-41.
3. Kay B. Letter to the editor. *Anaesthesia*. 1984;39:491-3.
4. Lintzeris N, Mitchell TT, Bond A, Nestor L, Strang J. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *J. Clin Psychopharmacol*. 2006;26:274-83.
5. Tracqui A, Kintz P, Ludes B. Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France: a report on 20 fatalities. *J. Anal. Toxicol*. 1998;22:430-4.
6. Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci Int*. 2001;121:65-9.
7. Kintz P. A new series of 13 buprenorphine-related deaths. *Clin Biochem*. 2002;35:513-6.
8. Boyd J, Randell T, Luurila H, Kuisma M. Serious overdoses involving buprenorphine in Helsinki. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:1031-3.
9. Boeuf O, Lapeyre-Mestre M. Survey of forged prescriptions to investigate risk of Psychoactive Medications Abuse in France. Results of OSIAP survey. *Drug Saf*. 2007;3: 265-76.

10. Pradel V, Thirion X, Ronfle E, Masut A, Micallef J, Bégau B. Assessment of doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in a French region: development of a new method for prescription database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13:473-81.
11. Micallef J, Pradel V, Thirion X, Jolliet P, Lapeyre-Mestre M. Utilisation des bases de données de l'Assurance maladie par les Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance : exemples, intérêts et perspectives. *Thérapie.* 2004;59:581-8.
12. Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Llau ME, Gony M, Navel AM, Bez J, et al. Opiate maintenance with buprenorphine in ambulatory care: a 24-week follow-up study of new users. *Drug Alcohol Depend.* 2003;72:297-303.
13. Thirion X, Lapiere V, Micallef J, Ronfle E, Masut A, Pradel V, et al. Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region. *Drug Alcohol Depend.* 2002;65:197-204.
14. Bouchez J, Vigneau J. The French experience – the pharmacist, general practitioner and patient perspective. *Eur Addict Res.* 1998;4 (Suppl.1):19-24.
15. Arrêté du 20 septembre 1999 relatif au fractionnement de la délivrance de certains médicaments à base de buprénorphine. *JORF.* 222:14231.
16. Baumevielle M, Daveluy A, Maurain C, Bégau B, Haramburu F. Medicines submitted to narcotics regulations in France, 1992-2007. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009;23:345-9.
17. Arrêté du 7 février 2001 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale. *JORF.* 32:2073 .
18. Arrêté du 23 septembre 2003 portant application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de clorazépate dipotassique administrés par voie orale. *JORF.* 6:723.
19. Mancini J, Thirion X, Masut A, Ronfle E, Coudert C, Pradel V, et al. Prescriptions de buprénorphine haut dosage. Évolutions entre 1999 et 2001. *Ann Med Interne.* 2003; 154;Spec No:1S7-14.
20. Damon MN, Claroux-Belloc D, Degre A. Traitement de substitution par buprénorphine – haut-dosage en médecine de ville en Aquitaine. *Rev Med Ass Maladie.* 2001;32:311-8.
21. Bramness JG, Kornor H. Benzodiazepine prescription of patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug Alcohol Depend.* 2007; 90:203-9.
22. Dif C, Winter G. Buprénorphine haut-dosage : suivi de 285 patients pendant 3 ans. *Rev Med Ass Maladie.* 2005;36(2):143-51.
23. Cholley D, Gachot P, Gainet JM, Osterman M, Rempp R, De Saint Léger C, et al. Traitement de substitution par buprénorphine-haut-dosage : quel rôle pour l'Assurance maladie ? *Rev Med Ass Maladie.* 2001;32,4:295-303.
24. Pradel V, Frauger E, Thirion X, Ronfle E, Lapiere V, Masut A, et al. Impact of a prescription monitoring program on doctor-shopping for high dosage buprenorphine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Jan;18(1):36-43.
25. Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT). Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. Paris : OFDT ; 2009.
26. Fhima A, Henrion R, Lowenstein W, Charpak Y. Suivi à 2 ans d'une cohorte de patients dépendants aux opiacés traités par buprénorphine haut-dosage (Subutex®). Résultats de l'étude SPESUB (suivi pharmaco-épidémiologique du Subutex® en médecine de ville). *Ann Med Interne.* 2001;152 Suppl 3:IS26-36.
27. Duburcq A, Charpak Y, Blin P, Madec L. Suivi à 2 ans d'une cohorte de patients sous buprénorphine haut dosage. Résultats de l'étude SPESUB (suivi pharmaco-épidémiologique du Subutex® en médecine de ville). *Rev Epidemiol Sante publique.* 2000;48:363-73.
28. Pradel V, Delga C, Rouby F, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Assessment of abuse potential of benzodiazepines in prescription database with doctor shopping indicator. *CNS Drugs.* 2010;24:611-20.
29. Frauger E, Pradel V, Natali F, Thirion X, Reggio P, Micallef J. Détournement d'usage du clonazépam (Rivotril®) : tendances récentes. *Thérapie.* 2006;61:49-55.
30. Frauger E, Pauly V, Thirion X, Natali F, Pradel V, Reggio P, et al. Estimation of clonazepam abuse liability: a new method using a reimbursed drug database. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009;24:318-24.
31. Micallef J, Jolliet P, Victorri-Vigneau C, Mallaret M, Richard N, Haramburu F, et al. Premières journées nationales de pharmacodépendance (CEIP). Place de la pharmacodépendance dans l'évaluation du médicament. *Thérapie.* 2008;63:55-65.
32. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Bégau B, Verdoux H, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:523-9.
33. Boeuf-Cazou O, Lapeyre-Mestre M, Niezbora M, Montastruc JL. Evolution of drug consumption in a sample of French workers since 1986: the "Drugs and Work" study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:335-43.

