



Evaluation du mésusage des benzodiazépines et de ses conséquences chez les patients atteints de pathologies psychiatriques

Arnaud Panes

► To cite this version:

Arnaud Panes. Evaluation du mésusage des benzodiazépines et de ses conséquences chez les patients atteints de pathologies psychiatriques. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2019. Français. NNT : 2019BORD0293 . tel-02498539

HAL Id: tel-02498539

<https://theses.hal.science/tel-02498539>

Submitted on 4 Mar 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE PRESENTEE POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITE DE BORDEAUX

Ecole Doctorale, Sociétés, Politique, Santé Publique

Pharmacologie option Pharmaco-épidémiologie, Pharmacovigilance

Par Arnaud PANES

**Evaluation du mésusage des benzodiazépines et de ses
conséquences chez les patients atteints de pathologies
psychiatriques**

Sous la direction de Marie TOURNIER

Soutenue publiquement le 2 décembre 2019

Membres du jury

M PARIENTE, Antoine	Professeur, Université de Bordeaux	Président
Mme CAPDEVIELLE Delphine	Professeure, Université de Montpellier	Rapporteuse
M AUTHIER Nicolas	Professeur, Université de Clermont-Ferrand	Rapporteur
Mme MICALLEF Joëlle	Professeure, Université d'Aix-Marseille	Examinatrice
M MOLIMARD Mathieu	Professeur, Université de Bordeaux	Examineur
Mme FOURRIER-REGLAT Annie	Maitre de conférences, Université de Bordeaux	Membre invité
Mme TOURNIER Marie	Professeure, Université de Bordeaux	Directrice

THESE PRESENTEE POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITE DE BORDEAUX

Ecole Doctorale, Sociétés, Politique, Santé Publique

Pharmacologie option Pharmaco-épidémiologie, Pharmacovigilance

Par Arnaud PANES

**Evaluation du mésusage des benzodiazépines et de ses
conséquences chez les patients atteints de pathologies
psychiatriques**

Sous la direction de Marie TOURNIER

Soutenue publiquement le 2 décembre 2019

Membres du jury

M PARIENTE, Antoine	Professeur, Université de Bordeaux	Président
Mme CAPDEVIELLE Delphine	Professeure, Université de Montpellier	Rapporteuse
M AUTHIER Nicolas	Professeur, Université de Clermont-Ferrand	Rapporteur
Mme MICALLEF Joëlle	Professeure, Université d'Aix-Marseille	Examinatrice
M MOLIMARD Mathieu	Professeur, Université de Bordeaux	Examinateur
Mme FOURRIER-REGLAT Annie	Maitre de conférences, Université de Bordeaux	Membre invité
Mme TOURNIER Marie	Professeure, Université de Bordeaux	Directrice

Remerciements

A monsieur le professeur Antoine PARIENTE, président.

Merci Antoine pour ton travail, ton aide et ta bonne humeur qui m'ont accompagné pendant ces cinq ans de collaboration. Merci également du soutien que tu m'as apporté dans mes choix professionnels. T'avoir comme président de mon jury est à la fois un plaisir et un honneur.

Aux membres de mon jury, madame la professeure Delphine CAPDEVIELLE, monsieur le professeur Nicolas AUTHIER, madame la professeure Joëlle MICALLEF, monsieur le professeur Mathieu MOLIMARD.

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous en remercie sincèrement, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A madame Annie FOURRIER-REGLAT, membre invité du jury.

Je ne peux vous remercier assez pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je n'aurais jamais entrepris tout ce travail et pris cette voie sans vous.

A madame la professeure Marie TOURNIER, directrice.

Merci Marie pour votre encadrement. Je suis ravi d'avoir pu travailler avec vous, votre soutien, votre implication et vos intuitions ont été indispensables à l'élaboration et au déroulement de ce travail.

A madame la professeure Hélène VERDOUX.

Merci Hélène pour vos conseils et votre travail. Vous avez été d'une aide précieuse ces trois dernières années.

A monsieur le docteur Driss BERDAI.

Merci Driss pour ta gentillesse et ton travail. Tes conseils toujours pertinents et le temps que tu m'as accordé sont des maillons essentiels de ce travail.

A Marie-Annick, Elodie, Mickaël, Allison, et toute l'équipe « médicaments et santé des populations ».

Merci pour les bons moments que j'ai passés en votre compagnie, votre soutien et votre aide, ont été précieuses. Ces cinq dernières années m'ont enrichi professionnellement et personnellement, et vous y avez contribué. Merci également à tous les gens qui m'ont aidé dans ce travail et que je n'ai pas cité ici.

A Nicolas, Delphine et Léonie.

Vous êtes la preuve que le travail peut être à l'origine d'une amitié profonde et sincère.

A Bastien, Fabien, Jean-Baptiste, Mathieu et Mathilde.

« Les performances individuelles, ce n'est pas le plus important. On gagne et on perd en équipe. ».

Zinédine Yazid Zidane.

A Claire.

Mon soutien éternel. Ton sourire et ton amitié m'ont accompagné avant, pendant et après cette thèse.

A ma mère, Thierry, Emeline et Alice.

Votre soutien et le bonheur que vous m'apportez tous les jours m'ont accompagné à chaque instant.

A mon père, à toute ma famille et mes amis, merci.

A Emilie

Résumé

Les benzodiazépines sont largement utilisées en population atteinte de pathologies psychiatriques, dû à leur indication dans le traitement de l'insomnie transitoire, et de l'anxiété. Le mésusage de ces médicaments semble fréquent, et peut potentiellement entraîner des effets indésirables graves, en particulier dans une population fragilisée par des morbidités psychiatriques. Il est pourtant peu exploré. L'objectif de ce travail de thèse était donc d'évaluer l'usage et le mésusage des benzodiazépines en population atteinte de pathologies psychiatriques en France.

Dans une première partie, nous avons montré dans une revue narrative de la littérature que dans cette population particulière, le mésusage des benzodiazépines semblait particulièrement fréquent, mais que sa balance bénéfice/risque et son impact était mal connus.

Dans une deuxième partie, nous avons montré, en explorant une base de données médico-administrative que le mésusage était associé d'une part à un mauvais état de santé général, et d'autre part à la présence d'un trouble psychiatrique. Nous avons également montré qu'il existait un sur-risque de mésusage indépendant du trouble psychiatrique.

Dans troisième partie, une étude menée sur dossiers patients d'un hôpital psychiatrique, nous a permis de montrer que même si le mésusage restait très fréquent, il semblait diminué par rapport à la population ambulatoire. Enfin nous avons montré que l'arrêt des benzodiazépines pendant un séjour hospitalier, même court semblait possible. Même si l'étude se heurtait à certaines limites méthodologiques, elle semblait invalider la nécessité d'élaborer des recommandations d'utilisation des benzodiazépines spécifiques à cette population.

Dans l'état des connaissances actuelles, les primo-prescriptions sont une cible privilégiée. Il est essentiel d'alerter, informer et former les cliniciens, les prescripteurs, les pharmaciens et même les patients sur les indications et l'importance de respecter les recommandations de bon usage des benzodiazépines, particulièrement chez les patients présentant un trouble psychiatrique.

Mots clés : Benzodiazépines, Mésusage, Pharmaco-épidémiologie, Etudes observationnelles, Base de données

Abstract

Benzodiazepines are widely used in populations with psychiatric disorders, due to their indication in the treatment of insomnia and anxiety. Misuse of these drugs appears to be frequent, and can potentially lead to serious adverse reactions, particularly in a population weakened by psychiatric morbidity. Yet it is little explored. The objective of this thesis work was therefore to evaluate the use and misuse of benzodiazepines in populations with psychiatric disorders in France.

In a first part, we showed in a narrative review of the literature that in this particular population, benzodiazepine misuse seemed particularly frequent, but that its benefit/risk balance and impact were poorly known.

In a second part, we showed, by exploring a medico-administrative database, that misuse was associated with poor general health on the one hand, and with the presence of a psychiatric disorder on the other. We have also shown that there is an over-risk of misuse independent of the psychiatric disorder.

In the third part, a study conducted on patient files from a psychiatric hospital showed that even if misuse remained very frequent, it seemed to decrease compared to the ambulatory population. Finally, we have shown that stopping benzodiazepines during a hospital stay, even for a short period of time, seems possible. Although the study had some methodological limitations, it appeared to invalidate the need to develop specific benzodiazepine use guidelines for this population.

In the current state of knowledge, first prescriptions are a privileged target. It is essential to alert, inform and train clinicians, prescribers, pharmacists and even patients on the indications and importance of following the guidelines for the proper use of benzodiazepines, particularly in patients with a psychiatric disorder.

Keywords: Benzodiazepines, Drug misuse, Pharmacoepidemiology, Observational study, Database

Liste des principales abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
ANSM	Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification system
CIM-10	Classification Internationale des Maladies 10 ^{ème} révision
CIP	Code d'Identification des Présentations
CMU-C	Couverture Maladie Universelle Complémentaire
CNAM-TS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
DDD	Defined Daily Dose
DDJ	Dose Définie Journalière
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition
EGB	Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
ICC	Individual Chronic Condition
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
IRDES	Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé
IRR	Incident Rate Ratio
MSA	Mutuelle Sociale Agricole
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odd Ratio
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RG	Régime Général
RR	Relative Risk
RSI	Régime Social des Indépendants
SNIR-AM	Système d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

Table des matières

Remerciements	1
Résumé	5
Abstract	6
Liste des principales abréviations	7
Table des matières.....	8
1 Introduction et contexte des travaux de thèse.....	11
1.1 Pharmacologie des benzodiazépines	11
1.1.1 Histoire	11
1.1.2 Pharmacologie	11
1.1.3 Pharmacocinétique.....	12
1.2 Indications et recommandations	14
1.3 Epidémiologie de l'usage des benzodiazépines en population générale.....	16
1.4 Risques associés à l'usage des benzodiazépines	18
1.5 Les patients avec une pathologie psychiatrique, une population particulièrement exposée, avec des risques spécifiques	20
2 Objectifs de nos travaux de thèse.....	21
3 Partie 1 : État des lieux de l'usage, du mésusage et de l'impact des benzodiazépines dans la population atteinte de pathologies psychiatriques chroniques	23
3.1 Usage, mésusage et impact des benzodiazépines dans la population atteinte de pathologies psychiatriques chroniques	24
3.2 Premier article : Usages et mésusages des benzodiazépines chez les patients souffrant de troubles psychiatriques	26
3.3 Discussion des résultats de l'article.....	27
3.3.1 Prévalence de l'usage des benzodiazépines	27
3.3.2 Prévalence du mésusage des benzodiazépines.....	29
3.3.3 Les risques associés à l'usage et au mésusage des benzodiazépines	32

4	Partie 2 : Les bases de données médico-administratives comme outil d'analyse de l'usage et du mésusage des benzodiazépines dans la population ambulatoire	33
4.1	Étude du mésusage des benzodiazépines en population générale en ambulatoire	34
4.1.1	Présentation de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires, avantages et inconvénients.....	34
4.1.2	Evaluation du mésusage des benzodiazépines en population générale traitée en ambulatoire et recherche de facteurs associés	38
4.1.3	Deuxième article : Mésusage des benzodiazépines et molécules apparentées et facteurs associés : étude en population générale	42
4.1.4	Discussion des résultats de l'article	43
4.2	Etude du mésusage des benzodiazépines en population souffrant de pathologies chroniques, psychiatriques et non psychiatriques, traitée en ambulatoire.....	45
4.2.1	Troisième article : Mésusage des benzodiazépines chez les patients atteints de pathologies chroniques psychiatriques et non-psychiatriques	50
4.2.2	Discussions des résultats de l'article.....	51
4.2.3	Discussion des avantages et limites de l'utilisation de l'EGB dans notre cas	52
5	Partie 3 : L'étude de terrain comme moyen d'accéder à des informations cliniques indispensables	53
5.1	Usage et mésusage des benzodiazépines en population atteinte de pathologies psychiatriques chroniques hospitalisée	54
5.1.1	Objectifs et méthode	56
5.2	Quatrième article : Mésusage des benzodiazépines, prévalence et impact en population de patients hospitalisés souffrant de pathologies psychiatriques.....	60
5.3	Discussion des résultats de l'article.....	61
6	Discussion générale et perspectives	65
6.1	Rappel et interprétation des principaux résultats de ce travail de thèse	65
6.2	Perspectives.....	69
	Références bibliographiques	72
	Annexe.....	84

Liste des publications et valorisations scientifiques	85
Articles.....	85
Communications orales.....	86
Communications affichées	87

1 Introduction et contexte des travaux de thèse

1.1 Pharmacologie des benzodiazépines

1.1.1 Histoire

Les benzodiazépines constituent une classe de composés chimiques formés d'un cycle benzénique (C_6H_6) fusionné à un cycle diazépine ($C_5H_6N_2$). Elles ont été découvertes par erreur au milieu des années 1950 par Leo Sternbach et Earl Reader, alors chercheurs chez Hoffmann-La Roche (1). La première molécule commercialisée sera la chlordiazépoxide (Librium®), en 1960, suivie du diazépam (Valium®) en 1963 (2). A partir des années 1970, l'utilisation des benzodiazépines va largement s'étendre compte tenu de leur profil d'effets indésirables considéré comme moins dangereux que celui des barbituriques (3), en particulier en raison des risques de surdosage importants. A la fin des années 1980, les molécules assimilées aux benzodiazépines, les imidazopyridines (zolpidem®), les cyclopyrrolones (zopiclone®) et les pyrazolopyrimidines (zaleplon®, non commercialisé en France) sont développés. Ces molécules non-benzodiazépiniques ont des structures chimiques proches de celles des benzodiazépines et donc les mêmes effets pharmacologiques et les mêmes indications que celles-ci, si bien qu'elles sont la plupart du temps considérée comme faisant partie de la famille des benzodiazépines (4).

1.1.2 Pharmacologie

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Son action pharmacodynamique se fait via les récepteurs ionotropiques GABA-A et les récepteurs métabotropiques GABA-B (5). Les récepteurs GABA-A sont des récepteurs-canaux transmembranaires constitués de cinq sous-unités parmi 19 sous-unités possibles, de types α , β , γ , δ , ϵ , π , ρ et θ . Chaque sous-unité peut comporter plusieurs isoformes : de $\alpha 1$ à $\alpha 6$, de $\beta 1$ à $\beta 4$, de $\gamma 1$ à $\gamma 3$ et de $\rho 1$ à $\rho 3$. Chez les mammifères, la plupart des récepteurs GABA-A sont formés de deux sous-unités α , deux sous-unités β , une sous-unité γ ou une sous-unité δ . Ces cinq sous-unités glycoprotéiques entourent un pore perméable aux anions chlore. L'ouverture de ce canal chlorique et l'entrée dans la cellule des ions Cl^- est initiée par la stimulation du récepteur par le GABA, entraînant une

hyperpolarisation de la membrane de la cellule, diminuant son potentiel d'action, ce qui explique l'action inhibitrice des agonistes du récepteur GABA-A. Les benzodiazépines se lient sur un site allostérique à l'interface des sous-unités α et γ du récepteur, augmentant l'affinité du GABA pour ses sites de liaison situés à l'interface des sous-unités α et β . C'est cette augmentation du passage des ions chloriques qui explique l'effet inhibiteur du système nerveux central des benzodiazépines.

Toutes les benzodiazépines partagent les mêmes propriétés pharmacologiques ; elles sont anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivantes, myorelaxantes et peuvent provoquer une amnésie antérograde. C'est principalement leurs différences d'affinité pour les différentes sous-unités du récepteur GABA-A et leurs pharmacocinétiques qui justifient la variété des indications entre ces molécules.

1.1.3 Pharmacocinétique

Après administration orale, les benzodiazépines ont une bonne absorption gastro-intestinale, généralement rapide. Cette absorption est accélérée par voie intraveineuse, et très dépendante de la molécule par voie intramusculaire. Par cette dernière voie d'administration, l'absorption du diazépam est lente et irrégulière alors que celle du lorazépam ou du midazolam est particulièrement rapide. Il est à noter que l'absorption sublinguale du lorazépam est bien meilleure que celle des autres benzodiazépines par cette voie (6). Quelle que soit la concentration sanguine, les benzodiazépines ont une forte affinité avec les protéines plasmatiques (fraction liée aux protéines à environ 85%). Comme toutes les molécules agissant sur le système nerveux central, elles sont lipophiles. Après oxydation par le cytochrome P450 et glucurono-conjugaison, elles sont quasiment exclusivement éliminées par voie rénale. Cependant, elles peuvent produire des métabolites actifs pouvant grandement augmenter la durée d'action de la molécule administrée. Ainsi, le midazolam a une courte demi-vie d'élimination, comprise entre 1h et 8h, et ne produit aucun métabolite actif, alors que le diazépam a une longue demi-vie d'élimination, comprise entre 20 et 100 heures, et produit notamment le desméthyldiazépam, métabolite actif dont la demi-vie d'élimination est comprise entre 36 et 200 heures (Tableau 1). La vitesse de métabolisation et d'élimination de ces molécules est donc très variable et justifie leur classification en molécules à demi-vie d'élimination courte (moins de 20 heures) ou longue (plus de 20 heures).

Tableau 1 : Caractéristiques générales des benzodiazépines ^a

Indication		Demi-vie d'élimination (Heures) [métabolite actif]
Benzodiazépines		
Alprazolam	Anxiolytique	6-12
Bromazépam	Anxiolytique	10-20
Chlordiazépoxide	Anxiolytique	5-30 [36-200]
Clobazam	Anxiolytique/Anticonvulsivant	12-60
Clonazépam	Anxiolytique/Anticonvulsivant	18-50
Clorazépate Potassique	Anxiolytique	[36-200]
Clotiazépam	Anxiolytique	6-18
Diazépam	Anxiolytique	20-100 [36-200]
Estazolam	Hypnotique	10-24
Flunitrazépam	Hypnotique	18-26 [36-200]
Flurazépam	Hypnotique	[40-250]
Halazépam	Anxiolytique	[30-100]
Kétazolam	Anxiolytique	30-100 [36-200]
Ethyle Loflazépate	Anxiolytique	50-100
Loprazolam	Hypnotique	6-12
Lorazépam	Anxiolytique	10-20
Lormétazépam	Hypnotique	10-12
Médazépam	Anxiolytique	36-200
Midazolam	Hypnotique	1-8
Nitrazépam	Hypnotique	15-38
Nordazépam	Anxiolytique	36-200
Oxazépam	Anxiolytique	4-15
Prazépam	Anxiolytique	[36-200]
Quazépam	Hypnotique	25-100
Témazépam	Hypnotique	8-22
Tétrazépam	Myorelaxant	3-26
Triazolam	Hypnotique	2
Molécules apparentées aux benzodiazépines		
Zaleplon	Hypnotique	2
Zolpidem	Hypnotique	2
Zopiclone	Hypnotique	5-6
Eszopiclone	Hypnotique	6

^a D'après Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. Drugs. juill 1994;48(1):25-40.

1.2 Indications et recommandations

D'après leurs profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, les benzodiazépines ont cinq indications thérapeutiques principales, dont deux majeures (l'effet anxiolytique et l'effet hypnotique) :

- L'effet anxiolytique. Les benzodiazépines sont indiquées dans le traitement à court terme de l'anxiété. Les recommandations du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) préconisent de ne pas dépasser un traitement de quatre semaines, insistant sur un meilleur rapport bénéfice/risque des antidépresseurs dans le traitement au long cours des troubles anxieux (7). En France, les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) recommandent de ne pas utiliser les benzodiazépines à indication anxiolytique plus de douze semaines consécutives.
- L'effet hypnotique. Les benzodiazépines accélèrent l'endormissement et allongent le temps de sommeil. Elles sont indiquées dans le traitement à court terme de l'insomnie transitoire. Les recommandations du NICE sont en accord avec celles des RCP et préconisent un traitement de quatre semaines maximum consécutives pour les benzodiazépines à indication hypnotique (8).
- L'effet anticonvulsivant. Les benzodiazépines sont particulièrement efficaces dans le traitement de la crise épileptique, en raison de leur effet inhibiteur du système nerveux central. Cependant, la tolérance pharmacologique dans cette indication les rend également incompatible avec un traitement à long terme de l'épilepsie.
- L'effet myorelaxant. Les benzodiazépines ont une efficacité démontrée dans la myorelaxation et ont été utilisées pour cette indication, notamment en France où le tétrazépam (Myolastan®) a été commercialisé jusqu'à l'été 2013. Le risque de syndromes de Stevens-Johnson, de Lyell, et d'hypersensibilité médicamenteuse ont conduit à une suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la molécule par l'Agence nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (9). Actuellement, il n'y a pas de benzodiazépine commercialisée en France pour une indication myorelaxante.
- L'amnésie antérograde. L'effet amnésiant de certaines benzodiazépines peut parfois être utilisé (souvent en synergie avec l'effet myorelaxant) dans l'anesthésie locale, c'est notamment le cas du midazolam en administration intraveineuse.

Il existe d'autres indications des benzodiazépines, notamment le traitement aigu du trouble panique, la prévention du delirium tremens ou la sédation lors des agitations psychomotrices ou les troubles psychotiques aigus.

Au-delà des durées de traitement recommandées, les agences publiques et les sociétés savantes ont édité un certain nombre de recommandations. Les RCP insistent également sur l'importance de ne pas utiliser plusieurs benzodiazépines en même temps et de respecter les posologies indiquées. La Haute Autorité de Santé (HAS) a rappelé à plusieurs reprises l'importance de ne pas utiliser de benzodiazépines à demi-vie d'élimination longue (plus de 20 heures) chez le sujet âgé et/ou polypathologique (10,11). Ces guides de bonne pratique indiquent également une prescription discontinue chez les personnes plus âgées et la notification au patient et dans le dossier médical de la date d'arrêt du traitement dès son introduction.

Conformément à la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en particulier dans le champ des substances psychoactives, l'utilisation d'une substance en-dehors de son cadre légal, mais aussi en dehors des recommandations médicales constituent une situation de mésusage (12). Cette définition a également été rappelée par une revue systématique portant sur les définitions de l'abus et du mésusage des médicaments (13). Ainsi, dans la suite de ce manuscrit, toute situation ne respectant pas les recommandations de bon usage décrites dans ce paragraphe sera considérée comme un mésusage.

Les benzodiazépines sont donc des outils performants du traitement à court terme d'un certain nombre de symptômes ou de troubles, avec un rapport bénéfice/risque probablement positif lors d'une utilisation conforme aux recommandations existantes. Cependant, son utilisation en dehors de ces recommandations n'a pas montré d'efficacité, voire semble associée à certains effets indésirables décrits dans la suite de cette thèse.

1.3 Epidémiologie de l'usage des benzodiazépines en population générale

La prévalence de l'usage des benzodiazépines en population générale varie géographiquement, mais est toujours élevée, depuis de nombreuses années. Elle a été décrite en France, notamment par plusieurs rapports successifs de l'ANSM, en 2012 (14), 2013 (15) et 2017 (16). Malgré une tendance à la baisse, la prévalence d'utilisation des benzodiazépines restait élevée, avec environ un français sur cinq qui avait consommé au moins une fois une benzodiazépine dans l'année 2012. En 2015, le taux de prévalence d'utilisation des benzodiazépines en France était de 13,4% (17) (environ 10% pour les benzodiazépines à indication anxiolytique et 6% pour les benzodiazépines à indication hypnotique). La proportion de Français initiant un nouveau traitement par benzodiazépine dans l'année était de 5,4%. Ces traitements étaient initiés par un médecin généraliste dans 82% des cas. La prévalence d'utilisation, toutes indications confondues, était plus élevée chez les femmes (16,6%) que chez les hommes (9,7%) dans toutes les catégories d'âge et augmentait avec celui-ci. Ainsi, la prévalence maximale était observée chez les femmes de plus de 80 ans (38,3%).

Ces rapports montraient également qu'en 2015, la France était le deuxième pays le plus consommateur de benzodiazépines en Europe après l'Espagne, même si entre 2012 et 2015, la consommation de benzodiazépine avait baissé de 5% en Europe et de 10% en France. La prévalence d'utilisation des benzodiazépines en population générale était élevée dans d'autres pays, notamment en Europe. Ainsi, en Espagne, en 2006, 15,7% des sujets de plus de 15 ans et 24,1% des sujets de plus de 65 ans avaient consommé au moins une benzodiazépine dans les 15 jours précédant l'enquête (18). En Italie, une enquête réalisée chez plus de 10 000 personnes âgées de plus de 65 ans en 2001 montrait une prévalence de l'usage d'au moins un traitement par benzodiazépine de 21,5%. Au Pays-Bas, l'usage des benzodiazépines a fortement diminué depuis la fin des années 1990. Une étude réalisée sur une base de données de prescription de médicaments (*Inter-Action Database*) chez 382 000 sujets âgés de 20 à 84 ans entre 1998 et 2008 retrouvait que la prévalence d'utilisation était passée de 5,4% à 4,5% chez les hommes et de 10,7% à 8,5% chez les femmes (19). Le rapport précédemment cité de l'ANSM notait que les pays les moins consommateurs d'Europe pour les traitements par benzodiazépine étaient l'Allemagne et le Royaume-Uni (16). Ainsi, au Royaume-Uni, dans une enquête menée chez presque 5 000 sujets âgés de plus de 15 ans, en 1994, moins de 1% des sujets interrogés consommaient une benzodiazépine anxiolytique et moins de 2% une benzodiazépine hypnotique. Les médecins généralistes britanniques prescrivaient couramment des antidépresseurs dans les troubles du sommeil et dans l'anxiété (20). En Allemagne, à la fin

des années 1990 et au début des années 2000, la prévalence de l'usage des benzodiazépines était plus faible que dans les autres pays européens (21). Ainsi, dans une étude menée dans le nord de l'Allemagne entre 1997 et 2001, la prévalence de l'usage des benzodiazépines la semaine précédant l'inclusion dans l'étude était d'environ 2% quelle que soit l'indication de la benzodiazépine ; cette prévalence était de 3,5% chez les femmes (22). Enfin, en Norvège, dans une base de données d'environ 59 000 sujets représentatifs de la population générale norvégienne, 23% des sujets avaient utilisé au moins une fois une benzodiazépine entre 2004 et 2008 (23). Plusieurs études de grande ampleur ont cherché à évaluer la prévalence de l'usage des benzodiazépines en Amérique du Nord. Dans une étude réalisée sur une base de données exhaustive des délivrances de 60% des pharmacies des Etats-Unis, 5,2% des sujets âgés de 18 à 80 ans avaient consommé au moins une benzodiazépine en 2008 (24). Au Canada, dans une étude réalisée sur une base de données médico-administrative regroupant presque 4 millions de sujets résidant en Colombie Britannique, 8,4% des sujets avaient reçu au moins une benzodiazépine en 2006, et cette prévalence allait jusqu'à 23,1% des sujets âgés de plus de 65 ans (25). En Asie, une étude menée dans les bases de données de l'assurance maladie taiwanaise montrait qu'entre 2002 et 2009, la prévalence d'utilisation des benzodiazépines était supérieure à 20% (26).

Finalement, les benzodiazépines sont des molécules largement utilisées dans tous les pays, en particulier en France, qui est le deuxième pays le plus consommateurs d'anxiolytiques, et le troisième pays le plus consommateur d'hypnotiques en Europe.

1.4 Risques associés à l'usage des benzodiazépines

De nombreux risques sont associés à l'utilisation des benzodiazépines en population générale. Le risque d'accidents, et notamment d'accidents de la route, a été évalué dans une étude canadienne incluant près de 230 000 nouveaux consommateurs de benzodiazépines. Elle s'est intéressée à l'association entre l'initiation d'un traitement par benzodiazépines et les hospitalisations suite à un accident de la route (27). Cette étude avait montré de fortes associations entre l'initiation d'un traitement par benzodiazépine et l'augmentation du risque d'accidents de la route dans les quatre semaines suivant l'introduction, avec des odds ratios (OR) significatifs de 3,9 (IC95% 1,9-8,3) pour les benzodiazépines hypnotiques et 2,5 (IC95% 1,2-5,2) pour les benzodiazépines anxiolytiques. Ce risque était augmenté avec un OR supérieur à 5 quelle que soit l'indication dans les deux semaines suivant l'initiation du traitement, et un OR d'environ 10 dans la semaine suivant l'initiation.

Le risque de chutes a également été évalué, notamment en France, où une étude menée chez plus de 7 600 personnes âgées de plus de 65 ans avait montré une association entre la prise de benzodiazépines et l'occurrence d'une chute avec un Incident Rate Ratio (IRR) à 1,65 (IC95% 1,37-1,98). L'utilisation de clobazam (IRR=2,54 ; IC95% 1,06-6,12) et de prazépam (IRR=1,63 ; IC95% = 1,04-2,57) était associée à une récurrence des chutes (28).

Le risque de fractures est également accru en cas d'utilisation de benzodiazépines. Dans une étude néerlandaise de 2008, réalisée dans une cohorte de presque 8 000 personnes âgées, la prise de benzodiazépines à une dose supérieure aux recommandations était fortement associée à un risque de fractures (OR 3,45 ; IC95% 1,38-8,59) (29). En France, ce risque a également été montré grâce à la cohorte PAQUID. Dans cette cohorte de sujets âgés, suivis pendant 10 ans, une association avec un OR de 2,2 avait été trouvée entre la prise de benzodiazépine et une fracture ayant nécessité une hospitalisation (30). Il était estimé que les benzodiazépines étaient potentiellement responsables de près de 1 800 décès par an chez les sujets de plus de 80 ans, suite à une fracture ou une chute grave.

Bien que parfois recherchée, notamment au cours d'interventions chirurgicales locales (31), l'amnésie antérograde a été rapportée comme un effet indésirable, particulièrement retrouvé avec les molécules ayant une forte affinité pour les récepteurs GABA-A ou une demi-vie d'élimination longue, et chez le sujet âgé (32). De nombreuses études ont montré une association entre la prise de benzodiazépines et des troubles ou dysfonctionnements cognitifs. Ces dysfonctionnements cognitifs seraient souvent attribuables à la sédation induite par le

traitement, mais il existerait une diminution de la capacité de mémorisation, qui régressait la plupart du temps avec la diminution des doses, voire l'arrêt du traitement (33). Le caractère temporaire de ces troubles cognitifs semble contredit par une méta-analyse ayant cherché la persistance des troubles cognitifs après l'arrêt d'un traitement par benzodiazépine, et montrait que six mois après l'arrêt d'un traitement par benzodiazépine chez des anciens consommateurs au long cours, ceux-là avaient des troubles cognitifs par rapport à un groupe contrôle, en particulier pour la mémoire et la vitesse motrice (34). De plus, certaines benzodiazépines, en particulier le lorazépam, semblaient plus à risque de produire ces effets (35).

Le risque de démence lors d'une utilisation prolongée a été exploré dans plusieurs études (36–42). La plupart décrivent une association positive entre une exposition aux benzodiazépines et l'apparition d'une démence. Cependant, un biais protopathique imparfaitement maîtrisé pourrait modérer les résultats de ces études. Ce biais signifie dans le cas présent que la prescription de benzodiazépines pourrait être une conséquence de la démence (prescription en raison de signes précoces de type anxiété, insomnie, dépression). Plusieurs études tentaient cependant de minimiser ce biais, notamment une étude menée dans la cohorte PAQUID qui permettait de suivre pendant 15 ans l'exposition aux benzodiazépines de sujets âgés non atteints de démence, avec un ajustement sur la dépression (37). Elle concluait à une augmentation du risque de démence de presque 50% chez les sujets exposés plusieurs années aux benzodiazépines. Une autre étude française, réalisée sur les données de l'assurance maladie québécoise entre 2000 et 2009, comparait près de 2000 sujets atteints de maladie d'Alzheimer et plus de 7 000 témoins sans démence, et explorait leurs consommations de benzodiazépines (43). Une augmentation du risque de démence de presque 40% était retrouvée au-delà de trois mois d'exposition, après ajustement sur l'anxiété, le sommeil et la dépression. La force de cette association était supérieure pour les produits à longue demi-vie. Ces deux études retrouvaient une relation de type dose-effet.

Ainsi l'utilisation de benzodiazépines comporte des risques à l'initiation et lors de traitements prolongés, notamment avec des posologies fortes. Compte tenu de ces risques et du risque important de dépendance chez les personnes vulnérables aux troubles addictifs (44) mais aussi de la tolérance pharmacologique et du manque d'efficacité sur les troubles du sommeil et l'anxiété retrouvé après quelques semaines de traitement (45,46), des recommandations de bon usage (voir Partie 1.2) de ces médicaments ont été édictées et sont régulièrement rappelées aux prescripteurs par les autorités sanitaires.

1.5 Les patients avec une pathologie psychiatrique, une population particulièrement exposée, avec des risques spécifiques

Les pathologies psychiatriques chroniques représentent une proportion importante des pathologies chroniques en France. En effet, on peut estimer cette prévalence par la proportion de patients présentant un statut d’Affection de longue durée (ALD) n°23 (Affections psychiatriques de longue durée). Il s’agissait en 2017 de la troisième ALD la plus fréquente en prévalence, avec près de 1 400 000 personnes bénéficiaires de l’ALD 23, après les tumeurs malignes et les diabètes (47). C’était également la quatrième ALD la plus fréquente en incidence avec près de 160 000 nouvelles ALD 23 déclarées dans l’année (48). La prévalence des pathologies psychiatriques en France peut également être estimée par des enquêtes réalisées en population générale, notamment l’Enquête sur la Santé et la Protection Sociale de l’IRDES qui évaluait en 2014 à 7,1 % la proportion de la population française de plus de 15 ans souffrant d’un trouble dépressif actuel (49). On peut également citer le Baromètre Santé de l’INPES qui après avoir interrogé près de 30 000 sujets entre 15 et 75 ans estimait que presque 8 % d’entre eux avaient eu au moins un épisode dépressif dans l’année passée, entre 2005 et 2010 (50). Cette proportion augmentait à 9,8% entre 2010 et 2017 (51). La prévalence importante des troubles psychiatriques était également retrouvée ailleurs qu’en France. L’OMS a ainsi estimé que les troubles psychiatriques et neurologiques affectaient une personne sur quatre dans le monde (52).

Compte tenu des indications hypnotique et anxiolytique des benzodiazépines ainsi que de la fréquence de ces pathologies, la population souffrant de troubles psychiatriques pourrait représenter une part non négligeable des consommations de benzodiazépines observées dans la population générale. Peu d’études ont concerné un état des lieux des prescriptions chez ces patients. C’est ce constat qui nous a amené vers notre sujet de thèse de pharmaco-épidémiologie : « Evaluation du mésusage des benzodiazépines et de ses conséquences chez les patients atteints de pathologies psychiatriques ».

2 Objectifs de nos travaux de thèse

L'objectif général de ce travail de thèse est de décrire l'usage et le mésusage des benzodiazépines chez les patients atteints de pathologies psychiatriques au regard des recommandations en vigueur, d'identifier les facteurs associés et les potentielles conséquences de leur mésusage dans cette population.

Pour répondre à ces objectifs, la première étape a été de réaliser une revue de la littérature concernant l'usage et le mésusage des benzodiazépines dans la population atteinte de pathologies psychiatriques, ainsi que les risques associés à leur utilisation hors recommandations dans cette population, afin d'identifier des particularités propres.

La deuxième étape a été de réaliser une première étude sur une base de données administrative de remboursement du Régime général de l'Assurance Maladie française, en population ambulatoire générale recevant des benzodiazépines. L'objectif de cette étude était d'évaluer la fréquence du mésusage des benzodiazépines dans cette population ainsi que les facteurs de risque sociodémographiques et médicaux associés à ce mésusage, afin d'identifier des premiers marqueurs d'un lien entre augmentation du risque de mésusage et pathologies psychiatriques.

La troisième étape a été de réaliser une deuxième étude sur base de données administrative de remboursement du Régime général de l'Assurance Maladie française, en population ambulatoire générale recevant des benzodiazépines. L'objectif de cette étude de cohorte était d'évaluer la fréquence du mésusage des benzodiazépines dans différentes cohortes de patients souffrant de pathologies chroniques (dont les pathologies psychiatriques), ainsi qu'identifier les facteurs sociodémographiques et médicaux associés à ce mésusage dans cette population. Ainsi, cette étude longitudinale comparait le mésusage dans différentes pathologies chroniques afin de déterminer si sa fréquence variait selon la pathologie et si des spécificités existaient, notamment dans les pathologies psychiatriques chroniques.

La quatrième étape a été de réaliser une étude de terrain conduite dans les services de soins psychiatriques, à partir des dossiers patients informatisés, au Centre hospitalier Charles Perrens, à Bordeaux. L'objectif de cette étude de terrain était de décrire et quantifier l'usage et le mésusage des benzodiazépines chez des patients hospitalisés en psychiatrie, ainsi qu'identifier les caractéristiques sociodémographiques et cliniques associées au mésusage en fonction des diagnostics psychiatriques chez ces patients. Cette étude a également évalué l'impact du mésusage des benzodiazépines dans cette population, en termes d'événements

médicaux indésirables déjà décrits dans la littérature comme associés à l'usage des benzodiazépines.

Ces études ont fait l'objet de quatre articles scientifiques, dont deux publiés dans des revues internationales à comité de relecture, un publié dans une revue française à comité de relecture, et un en cours de soumission dans une revue internationale à comité de relecture. Ces derniers ont également fait l'objet de plusieurs communications orales et écrites dans des congrès nationaux et internationaux. Les articles publiés et les manuscrits soumis sont présentés dans la suite ce mémoire. La liste des communications orales et affichées est présente en annexe de ce mémoire.

3 Partie 1 : État des lieux de l'usage, du mésusage et de l'impact des benzodiazépines dans la population atteinte de pathologies psychiatriques chroniques

3.1 Usage, mésusage et impact des benzodiazépines dans la population atteinte de pathologies psychiatriques chroniques

Malgré les données scientifiques et les multiples publications que nous avons citées, une proportion importante des prescriptions de benzodiazépines ne respectent pas les règles de bon usage, ce qui constitue un mésusage.

Ce mésusage des benzodiazépines a déjà été exploré en population générale, notamment en France. Une étude menée sur les bases de remboursement de l'Assurance Maladie française, en 2013, montrait que la prévalence d'utilisation des benzodiazépines était de 13,8%, de 10,6% pour les benzodiazépines à indication anxiolytique et 6,1% pour les benzodiazépines à indication hypnotique (17). Cette importante prévalence d'utilisation était associée à un fort taux d'incidence (54/1 000) et à un mésusage important dès l'initiation du traitement, puisque 14% des nouveaux utilisateurs avait une durée de traitement supérieures aux durées recommandées (16).

Ce mésusage en population générale a également été étudié dans d'autres pays, la plupart du temps en considérant comme critère de mésusage une durée d'utilisation trop importante. Ainsi, en Australie, la proportion de sujets adultes utilisant des benzodiazépines plus de huit mois était de 23,6% (53). Aux Etats-Unis, la proportion de sujets utilisant des benzodiazépines plus de quatre mois augmentait avec l'âge, allant de 14,7% pour la classe d'âge 18-35 ans à 31,4% pour les plus de 64 ans (54). En Finlande, la proportion d'utilisateurs en situation de mésusage a également été estimée à 39% des utilisateurs de benzodiazépine ; ils consommaient plus de 180 doses définies journalières (DDJ) dans l'année (55). Une étude a également été menée avec les données de la *Longitudinal Aging Study Amsterdam* aux Pays-Bas, sur deux échantillons de presque 1 000 sujets âgés de 55 à 64 ans. Même si la prévalence de l'usage était stable entre 1992 et 2002 et moins élevée qu'en France (respectivement 7,8% et 7,9%), le pourcentage de sujets avec une utilisation plus longue que les recommandations était très important, avec 70% de mésusage en 1992 et 80% en 2002 (56). Enfin, dans une étude japonaise conduite entre 2005 et 2014 chez près de 85 000 consommateurs incidents de benzodiazépines, la proportion de sujets avec un traitement de plus de trois mois était de 35,8% et 15,2% des sujets inclus consommaient des benzodiazépines plus d'un an (57).

Compte tenu de leurs indications dans l'anxiété et les troubles du sommeil (deux symptômes retrouvés dans la plupart des troubles psychiatriques), les benzodiazépines sont

particulièrement susceptibles d'être utilisées chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques. En raison de la durée des épisodes aigus et de la fréquente chronicité de ces troubles, ces traitements pourraient se prolonger au-delà des durées recommandées. De même, l'intensité des symptômes pourrait entraîner des doses excessives. Ainsi, une partie du mésusage observé en population générale pourrait leur être attribuée. En effet, les troubles psychiatriques représentant une proportion importante des pathologies chroniques en France, ils pourraient représenter une part non négligeable des consommations de benzodiazépines.

Pourtant, il manque de recommandations spécifiques à cette population pour la prescription de benzodiazépines, en l'absence desquelles les recommandations existantes en population générale semblent devoir s'appliquer. De même, peu d'études ont concerné un état des lieux des prescriptions chez ces patients.

La première étude de cette thèse a consisté en une revue narrative de la littérature afin d'évaluer l'état des connaissances actuelles sur l'usage, le mésusage et les risques associés à l'usage des benzodiazépines en population atteintes de pathologies psychiatriques, publiée dans La Presse Médicale.

3.2 Premier article : Usages et mésusages des benzodiazépines chez les patients souffrant de troubles psychiatriques

Usages et mésusages des benzodiazépines chez les patients souffrant de troubles psychiatriques

Use and misuse of benzodiazepines in patients with psychiatric disorders

Arnaud Panes¹, Annie Fourrier-Réglat^{1,2}, Hélène Verdoux^{1,3}, Marie Tournier^{1,3}

1. Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Pharmacoepidemiology research team, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
2. Centre hospitalier universitaire de Bordeaux, F-33000 Bordeaux. France
3. Centre Hospitalier Charles Perrens. F-33000 Bordeaux. France

**Usages et mésusages des benzodiazépines chez les patients souffrant de troubles
psychiatriques**

Use and misuse of benzodiazepines in patients with psychiatric disorders

Arnaud Panes¹, Annie Fourrier-Réglat^{1, 2}, Hélène Verdoux^{1, 3}, Marie Tournier^{1, 3}

1. Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center,
Pharmacoepidemiology research team, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
2. Centre hospitalier universitaire de Bordeaux, F-33000 Bordeaux. France
3. Centre Hospitalier Charles Perrens. F-33000 Bordeaux. France

Les auteurs n'ont pas de lien d'intérêt pour le présent article

Cet article est financé par les ressources internes du CR Inserm 1219.

Nombre de signes : 20 639

Correspondance :

Marie Tournier, MD PhD

Centre hospitalier Charles Perrens, 121 rue de la Béchade, 33076 Bordeaux cedex

mtournier@ch-perrens.fr, Tel : 05 56 56 17 71, Fax : 05 56 56 35 46

Points essentiels

- La population psychiatrique est non seulement particulièrement exposée aux benzodiazépines ; elle pourrait être également plus vulnérable vis à vis de leurs effets indésirables.
- Les benzodiazépines font l'objet d'un mésusage fréquent chez les patients souffrant de troubles psychiatriques, que ce soit en termes de durée, de doses et de nombres de médicaments prescrits de manière concomitante.
- Il n'existe pas de démonstration de l'efficacité des benzodiazépines sur la plupart des troubles psychiatriques, y-compris la dépression et le risque suicidaire.
- Plusieurs études ont montré, chez des patients souffrant de troubles psychiatriques, des associations entre l'utilisation de benzodiazépines et l'aggravation de la dépression, l'augmentation de la désinhibition, du risque suicidaire, de l'anxiété, de l'agressivité, voire de la mortalité.
- Malgré l'utilisation courante des médicaments benzodiazépiniques par les cliniciens, les études de grande taille et de bonnes qualités méthodologiques manquent pour documenter les modes d'utilisation des benzodiazépines en population souffrant de troubles psychiatriques, ainsi que leurs risques spécifiques chez ces patients.
- On ne sait pas s'il est légitime d'appliquer les recommandations de bonne pratique concernant les benzodiazépines chez les patients souffrant de troubles psychiatriques sévères.

Key points

- The psychiatric patients are not only particularly exposed to benzodiazepines; they may also be more vulnerable to their side effects than general population.
- Benzodiazepines are frequently misused in psychiatric patients in terms of duration, doses and number of concomitant medications.
- There is no evidence that benzodiazepines are effective against most psychiatric disorders, including depression and suicidal risk.
- Several studies have shown associations between benzodiazepine use and depression worsening, increased disinhibition, suicide risk, anxiety, aggression, and even mortality in patients with psychiatric disorders.
- Despite the common use of benzodiazepine drugs by clinicians, large and methodologically sound studies are lacking to document the patterns of benzodiazepine use in populations with psychiatric disorders and their specific risks in these patients.
- It is not known whether it is legitimate to apply the good practice recommendations for benzodiazepines in patients with severe psychiatric disorders.

Introduction

Les benzodiazépines et apparentés (zolpidem et zopiclone) sont des molécules principalement indiquées dans le traitement des troubles du sommeil et des troubles anxieux. Leur utilisation est largement répandue dans la population générale [1]. Une littérature abondante décrit les risques pour lesquels il est établi une association avec l'usage de benzodiazépines dans la population générale, particulièrement la population âgée (troubles cognitifs, psychomoteurs, chute, accidents de la route, tolérance pharmacologique et difficultés de sevrage, dépendance), ainsi que des risques suspectés comme la démence ou la maladie de Parkinson. Pour prendre en compte ces risques, et plus particulièrement la tolérance pharmacologique qui entraîne une perte d'efficacité rapide et des difficultés de sevrage, des recommandations françaises existent. Elles sont données par le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), et prônent des durées de traitement maximales de quatre semaines pour les benzodiazépines à indication hypnotique, et douze semaines pour les benzodiazépines à indication anxiolytique, y-compris une éventuelle période de décroissance. Elles sont plus larges que les recommandations internationales qui généralement limitent le traitement à quatre semaines pour toutes les benzodiazépines [2]. Elles déconseillent également d'associer plusieurs benzodiazépines ensemble. La Haute Autorité de Santé (HAS) préconise d'éviter les benzodiazépines à demi-vie d'élimination longue chez les personnes âgées (plus de 65 ans et polypathologique, ou plus de 75 ans) [3]. Une utilisation ne respectant pas l'ensemble de ces recommandations constitue un mésusage.

La population atteinte de pathologies psychiatriques est nombreuse ; l'ALD 23 (affections psychiatriques de longue durée) était en 2016 la troisième plus fréquente en prévalence (environ 1 350 000 cas) et la quatrième plus fréquente en incidence (environ 180 000 nouvelles exonérations dans l'année). Comme les benzodiazépines sont indiquées dans le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil et que ces symptômes sont fréquents au

cours des troubles psychiatriques, ces patients y sont particulièrement exposés. En plus des risques déjà énoncés, ils pourraient présenter des risques particuliers du fait de leurs troubles psychiatriques mais également en raison des perturbations cognitives et des importantes comorbidités somatiques, notamment respiratoires, qui sont associées à ces pathologies et leurs traitements. Pourtant, il n'existe aucune recommandation française sur leur utilisation dans cette population particulièrement vulnérable, les recommandations de la population générale s'appliquent donc a priori également à la population psychiatrique.

Cette revue narrative de la littérature a pour objet l'évaluation de l'usage et du mésusage des benzodiazépines dans la population atteinte de pathologies psychiatriques, ainsi que des risques associés à leur utilisation dans cette population, afin d'identifier des particularités propres.

Usage et mésusage des benzodiazépines

L'usage et le mésusage des benzodiazépines en population atteinte de pathologies psychiatriques sont documentés dans 14 des études que nous avons sélectionnées [4–17]. La plupart des études décrivant l'usage des benzodiazépines ont été menées sur des populations cliniques de patients hospitalisés; environ un tiers des patients sortaient d'une hospitalisation en psychiatrie avec une prescription de benzodiazépine [4,5]. Cette proportion de prescription de benzodiazépine à la sortie d'hospitalisation était de 81,9% dans une étude incluant 1047 patients hospitalisés dans neuf hôpitaux, en Serbie, Croatie et Macédoine [18].

Usage

L'usage de benzodiazépine dans la population atteinte de pathologies psychiatriques a été décrit dans une population néozélandaise de 293 patients hospitalisés entre le 1^{er} janvier et le 30 juin 2002, à Auckland, dans deux unités de soins psychiatriques pour patients adultes en phase aiguë [5]. La grande majorité de ces patients avaient au moins une dispensation de

benzodiazépine pendant l'hospitalisation (83%) et 65 % d'entre eux bénéficiaient d'une prescription discontinuée, dispensée en « cas de besoin ». La proportion d'utilisateurs prévalents de benzodiazépines était encore plus grande chez les sujets âgés de 65 ans et plus (90%), dans une étude française menée à Bordeaux, et incluant 117 patients hospitalisés en phase aiguë dans des unités de psychiatrie générale et de gériopsychiatrie [8]. Le rythme d'administration était discontinu pour 33% des prescriptions.

De nombreuses études ont évalué la fréquence d'utilisation de benzodiazépines chez des patients présentant des diagnostics psychiatriques précis [6,7,9,10,13–17]. Bien qu'elles montraient des disparités régionales, toutes les populations décrites étaient fréquemment traitées par benzodiazépines. Ainsi, dans le trouble bipolaire, cet usage allait de 25 % aux Etats-Unis, dans une population de 1365 sujets présentant un trouble bipolaire de types I ou II, en rémission (issue de la cohorte *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*, STEP-BD) à 66 % en Suède, chez 7354 patients inclus dans le *Swedish National Quality Assurance Register for bipolar disorder* (BipolärR) [6,9], avec des valeurs intermédiaires décrites par le projet européen *Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie* (AMSP) qui recueille les données de consommation de psychotropes et des effets indésirables associés dans 55 hôpitaux, principalement en Allemagne, Suisse et Autriche : 30% chez les 2195 patients inclus et 44% chez 1650 patients en phase aiguë de manie [7,10]. La population atteinte de schizophrénie était très exposée avec près de quatre cinquième (79%) d'utilisateurs de benzodiazépines dans une étude menée chez 3690 patients identifiés en 2005 dans la base de données de l'assurance maladie taïwanaise [15]. Mais il était moindre aux Etats-Unis dans une étude de cohorte rétrospective menée sur la base de données Medicaid entre 2006 et 2013 chez 18 953 patients ayant reçu un diagnostic de schizophrénie [19]. Près des trois quarts d'entre eux (72,5%) ne recevaient pas de benzodiazépine, 18,3% étaient traités par benzodiazépines sans antipsychotique et 9,2% par une association de benzodiazépine et

antipsychotique. Cet usage était élevé, et en augmentation chez les patients atteints de troubles anxieux, passant de 23 % d'utilisateurs prévalents en 2004 à 31 % en 2009 aux États-Unis, dans des données recueillies auprès du *Medical Expenditure Panel Survey* (MEPS), un ensemble d'enquêtes réalisées auprès de la population ambulatoire américaine, notamment sur leur consommation de soins [16]. Plus de la moitié (55%) des troubles paniques étaient traités en première ligne par benzodiazépines, dans une cohorte de 443 patients atteints de trouble panique avec ou sans agoraphobie interrogés pendant 10 ans sur leur usage de psychotropes, alors que ces médicaments sont réservés à la troisième voire quatrième lignes de traitement et que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont recommandés en première intention [14]. Enfin, une étude décrivant l'utilisation incidente d'antidépresseurs et de benzodiazépines dans une base de données privée de remboursement de soins américaine menée chez 765 130 patients ambulatoires initiant un antidépresseur a montré que 10.6 % d'entre eux initiaient également une benzodiazépine [20]. Cette proportion d'utilisation de benzodiazépine concomitamment à antidépresseur était en augmentation entre 2001 (6.1 %) et 2014 (11,3 %). La proportion d'utilisateurs dans le trouble dépressif a été décrite dans une population de 128 029 vétérans américains non-hospitalisés, et identifiés dans le *VA National Registry for Depression*, en 2000 [13] ; un tiers d'entre eux (36%) avait un traitement par benzodiazépine en cours au moment de l'étude.

Mésusage

Le mésusage des benzodiazépines dans la population psychiatrique a fait l'objet d'études, difficilement comparables, tant la définition du mésusage ne fait l'objet d'aucun consensus et les diagnostics des populations étudiées varient, allant d'un trouble précis à l'ensemble des pathologies psychiatriques. Le mésusage doit être considéré en miroir du « bon usage » qui a fait l'objet de très nombreux rapports en France concernant les psychotropes et les benzodiazépines en particulier.

Le mésusage peut être tout d'abord défini comme une durée de traitement supérieure aux recommandations (variables selon le pays). Le mésusage varie alors de 8,3 % d'utilisateurs chroniques en Allemagne dans une étude menée chez 236 843 patients ambulatoires atteints de dépression et identifiés dans une base de données de remboursement de soins regroupant plus de 7 500 000 allemands [17], à 63 % à Taiwan (également en population ambulatoire) [15], voire 78 % aux Etats-Unis (chez des vétérans américains, traités en ambulatoire) [13]. Ce mésusage semble particulièrement préoccupant dans la population atteinte de schizophrénie (91% des patients) comme l'a montré une étude finlandaise menée chez 2588 patients âgés de 16 à 65 ans, hospitalisés pour la première fois pour schizophrénie entre 2000 et 2007 et identifiés dans le *Finnish National Hospital Discharge Register*, registre exhaustif des consommations de soins des résidents finlandais [21].

L'utilisation de plusieurs benzodiazépines simultanément est également considérée comme un mésusage. A notre connaissance, peu d'études ont cherché à décrire ce type de mésusage dans la population psychiatrique. Cependant, en population hospitalisée en psychiatrie en Nouvelle-Zélande, 39 % des consommateurs de benzodiazépines recevaient également du zopiclone, en prescription discontinue et dispensée en « cas de besoin » dans 84 % des cas [5]. En sortie d'hospitalisation, en Europe de l'Est, la proportion de patients recevant une prescription de deux benzodiazépines simultanément était de 22,2 %, et 0,9 % recevaient trois benzodiazépines concomitamment [18].

Le mésusage peut enfin être défini comme l'utilisation d'une benzodiazépine à demi-vie d'élimination longue (plus de 20 heures) chez le sujet âgé. On note alors que ce mésusage était présent chez 27 % des utilisateurs de benzodiazépines âgés de plus de 65 ans hospitalisés en psychiatrie en France [8].

L'utilisation de benzodiazépines à des doses plus élevées que la posologie maximale stipulée dans les RCP de chaque spécialité peut également être considérée comme un mésusage.

L'absence de recommandations spécifiques à la population psychiatrique rend ce mésusage difficile à évaluer. On peut cependant noter que dans une population hospitalisée d'Europe de l'Est (Serbie, Croatie et Macédoine), plus des deux tiers des patients (70,6 %) recevaient une prescription de benzodiazépine à la sortie d'une hospitalisation supérieure à 2 doses définies journalières (DDJ) en équivalent lorazépam [18]. Une étude menée spécifiquement chez le sujet âgé hospitalisé, montrait que près d'un tiers d'entre eux (35,7 %) avait un traitement par benzodiazépine dont les doses ne respectaient pas les recommandations du RCP de diminuer la posologie usuelle par deux chez le sujet âgé [8].

Toutes ces études montrent donc que les benzodiazépines sont largement utilisées dans la population psychiatrique, et font également l'objet d'un mésusage fréquent.

Risques associés

Parmi les études sélectionnées, 10 d'entre elles [11,15,21–28] trouvaient des risques associés à l'utilisation de benzodiazépines en population psychiatrique. Le risque le plus fréquemment retrouvé était l'aggravation de la sévérité de la dépression, ou une plus grande chimiorésistance de la dépression. Cette association était rapportée par une augmentation du score total de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) ainsi que du score de sa partie « affect » dans une étude menée chez 203 patients ambulatoires nord-américains souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire [11]. Cette augmentation du score de la partie « affect » augmentait avec le temps d'exposition aux benzodiazépines, mesuré de l'initiation à 72 mois de traitement. Une méta-analyse de la *Cochrane Collaboration*® analysant 34 essais cliniques regroupant 2657 patients atteints de schizophrénie décrit également un risque accru de dépression chez les patients exposés [24]. Dans une revue de la littérature [25], 18 études montraient une efficacité inférieure des benzodiazépines par rapport aux antidépresseurs sur la dépression, et 17 études ne montraient pas de différence entre les deux classes de médicaments. Peu d'études prospectives et de bonne qualité ont évalué le risque de dépression

chez des patients recevant des benzodiazépines dans les troubles anxieux et dépressifs. Cependant, la revue précédemment citée rapporte de nombreux cas ou séries de cas publiés en ce sens [25]. Un essai clinique randomisé a comparé l'alprazolam et un placebo chez 154 patients souffrant de trouble panique avec agoraphobie et retrouvé un risque accru de dépression sous benzodiazépine [29]. On retrouvait également une telle association dans une population de 482 patients présentant un trouble bipolaire de types I ou II non-hospitalisés appartenant à la cohorte *Bipolar CHOICE* rassemblant les patients de 11 hôpitaux psychiatriques américains [26], ainsi que dans une cohorte de 922 patients souffrant de dépression, non-hospitalisés, et recrutés dans un regroupement de cliniques américaines, entre 2008 et 2013 [28].

Le deuxième risque qui apparaît concerne une désinhibition comportementale et/ou un accroissement du risque suicidaire. Tout d'abord, l'absence d'efficacité des benzodiazépines dans la prévention du risque suicidaire a été suggérée dans la revue systématique de la littérature précédemment citée [25]. Elle montrait également une désinhibition importante chez 5 à 10 % de la population souffrant d'une dépression traitée par benzodiazépines, cette désinhibition était définie comme une augmentation de l'anxiété, de la colère, de l'hostilité, de la violence, des conduites suicidaires ou de la désinhibition sexuelle. Une augmentation du risque suicidaire était retrouvée dans la cohorte de patients *Bipolar CHOICE* [26]. Le risque de suicide était également accru, près de quatre fois plus important chez les patients souffrant de schizophrénie traités par benzodiazépines par rapport aux patients n'en recevant pas, quels que soient les traitements associés, dans l'étude menée à partir des registres d'hospitalisation finlandais précédemment citée (HR=3,83) [21]. En revanche, de manière notable, un traitement par antidépresseur n'était pas associé au risque de décès par suicide dans cette étude. Enfin, une étude réalisée dans la base de données de l'assurance maladie taïwanaise incluant 184 509 patients ambulatoires atteints de pathologies psychiatriques, montrait une

augmentation des tentatives de suicides par intoxication (aOR=2,44, ajusté sur l'âge, le sexe, l'anxiété, les troubles du sommeil, la dépression, la schizophrénie et les antécédents d'auto-intoxication) [30]. Il semble donc que l'association entre benzodiazépines et conduites suicidaires n'était pas médiée par l'existence d'un trouble dépressif.

Cette étude taïwanaise montrait une augmentation de la mortalité toute cause, près de deux fois supérieure chez les patients souffrant de schizophrénie et recevant des benzodiazépines (HR=1,91). Ce risque était également retrouvé par le même auteur en Suède (HR=1,74), chez 21 492 adultes recrutés dans les registres nationaux d'hospitalisation, ainsi que chez 27 633 patients également recrutés dans les registres nationaux d'hospitalisation au Danemark [23,27]. L'utilisation de benzodiazépines était aussi associée à une augmentation de l'anxiété dans deux études américaines précédemment citées, aussi bien dans une population psychiatrique générale, que dans la cohorte *Bipolar CHOICE* [11,26]. Enfin, l'utilisation de benzodiazépines était associée à une augmentation de l'agressivité dans une étude menée chez 331 patients présentant une schizophrénie et inclus dans le programme de la Fondation FondaMental [22]. Cette augmentation de l'agressivité était mesurée par une augmentation du score au *Buss-Perry Aggression Questionnaire* (BPAQ).

Discussion

Des études évaluant l'usage des benzodiazépines dans la population psychiatrique ont été réalisées dans un nombre conséquent de pays (France, Allemagne, Suisse, Autriche, Suède, Etats-Unis, Nouvelle-Zélande, Taïwan). Malgré des disparités nationales, elles montraient toutes que les benzodiazépines étaient largement utilisées chez les patients souffrant de troubles psychiatriques, quels qu'en soient le ou les diagnostics. Cet usage était le plus élevé chez les patients souffrant de schizophrénie, avec une proportion d'utilisateurs à long-terme dans cette population particulièrement préoccupante.

Un certain nombre d'éléments attirent notre attention sur un mésusage relativement fréquent dans cette population. Les sujets âgés de 65 ans et plus hospitalisés étaient quasiment tous traités par benzodiazépines, et presque un tiers d'entre eux recevaient des molécules à demi-vie longue, alors que celles-ci sont contre-indiquées dans cette tranche d'âge, notamment à cause de l'augmentation du risque de chutes traumatiques et de fractures de la hanche [3]. Elles étaient largement utilisées en première intention dans le trouble panique alors qu'elles ne sont indiquées qu'en troisième voire quatrième ligne de traitement pour ce diagnostic. Même si l'usage des benzodiazépines en population psychiatrique est bien documenté, que ce soit en population ambulatoire ou en population hospitalisée, leur mésusage reste assez peu étudié alors même qu'il paraît fréquent. Par ailleurs, il existe plusieurs définitions du mésusage des benzodiazépines (utilisation à long terme, utilisation concomitante de plusieurs benzodiazépines, utilisation à des posologies trop élevées, utilisation de molécules à demi-vie longues chez le sujet âgé), et l'exploration de tous ces critères de mésusage n'a pas encore été réalisée.

Pourtant leur usage et, a priori à plus forte raison, leur mésusage semblent associés à des risques spécifiques dans cette population. Ainsi plusieurs études ont montré des associations entre l'utilisation de benzodiazépines et l'aggravation de la dépression, l'augmentation de la désinhibition, du risque suicidaire, de l'anxiété, de l'agressivité, voire de la mortalité. Ces études sont pourtant peu nombreuses, et incluent pour la plupart des effectifs de petite taille. De plus, les études cherchant à évaluer les risques associés à l'utilisation des benzodiazépines réalisées chez des utilisateurs prévalents sont susceptibles de contenir un biais protopathique. Celui-ci est craindre lorsqu'il est difficile d'établir que l'exposition au médicament a bien précédé la survenue de l'événement. En effet, la benzodiazépine peut avoir été prescrite du fait des symptômes correspondant au début de l'événement étudié, l'exposition n'est alors qu'un marqueur précoce du début de l'événement et non sa cause.

Des essais cliniques randomisés et comparatifs pourraient nous aider dans l'étude des risques associés aux benzodiazépines dans cette population vulnérable. Cependant, il conviendrait que ces essais soient de durée suffisante et menés sur des patients représentatifs des populations traitées en pratique quotidienne. Des études prospectives pourraient fournir davantage d'informations cliniques que les études issues de registres administratifs et permettraient d'établir un lien de causalité entre l'utilisation de benzodiazépines et ces risques. Il serait également important qu'elles n'incluent que des sujets débutant un traitement par benzodiazépines afin de minimiser le biais protopathique, qu'elles soient fondées sur des données cliniques de terrain ou sur des bases de données médico-administratives. Des essais pragmatiques, durant lesquels les patients sont randomisés puis suivis en conditions réelles, pourraient apporter une solution satisfaisante.

Conclusion

Cette revue de la littérature montre que malgré l'utilisation courante des médicaments benzodiazépiniques par les cliniciens, des études prospectives de grande ampleur sont nécessaires pour mieux documenter les facteurs associés à leur mésusage, ainsi que les risques spécifiques liés à leur utilisation. Ces travaux serviraient de fondement à la création de recommandations particulières de bon usage des benzodiazépines dans la population psychiatrique qui pourrait être non seulement particulièrement exposée à ces médicaments mais également plus vulnérable vis à vis de leurs effets indésirables.

Références

- [1] Bénard-Larivière A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, et al. Trends in incident use of benzodiazepines and Z-drugs in France from 2006 to 2012: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:162–9.
- [2] Lader M. Benzodiazepine harm: How can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:295–301.
- [3] Haute Autorité de Santé (HAS). Amélioration de la prescription chez le sujet âgé : les indicateurs d’alerte et de maîtrise de la iatrogénie. Benzodiazépine à demi vie longue chez le sujet âgé 2011.
- [4] Peters SM, Knauf KQ, Derbidge CM, Kimmel R, Vannoy S. Demographic and clinical factors associated with benzodiazepine prescription at discharge from psychiatric inpatient treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37:595–600..
- [5] Wheeler A, Kairuz T, Sheridan J, McPhee E. Sedative-hypnotic treatment in an acute psychiatric setting: comparison with best practice guidance. *Pharm World Sci* 2007;29:603–10.
- [6] Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Smoller JW, Dennehy EB, Cowperthwait C, et al. Benzodiazepine Use and Risk of Recurrence in Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:194–200.
- [7] Bridler R, Häberle A, Müller ST, Cattapan K, Grohmann R, Toto S, et al. Psychopharmacological treatment of 2195 in-patients with borderline personality disorder: A comparison with other psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:763–72.
- [8] Etchepare F, Pambrun E, Bégaud B, Verdoux H, Tournier M. Compliance of

- psychotropic drug prescription with clinical practice guidelines in older inpatients. *Fundam Clin Pharmacol* 2016;30:82–92.
- [9] Karanti A, Bobeck C, Osterman M, Kardell M, Tidemalm D, Runeson B, et al. Gender differences in the treatment of patients with bipolar disorder: a study of 7354 patients. *J Affect Disord* 2015;174:303–9.
 - [10] Kleimann A, Schrader V, Stübner S, Greil W, Kahl KG, Bleich S, et al. Psychopharmacological treatment of 1650 in-patients with acute mania-data from the AMSP study. *J Affect Disord* 2016;191:164–71.
 - [11] Brunette MF, Noordsy DL, Xie H, Drake RE. Benzodiazepine Use and Abuse Among Patients With Severe Mental Illness and Co-occurring Substance Use Disorders. *Psychiatr Serv* 2003;54:1395–401.
 - [12] Clark RE, Xie H, Brunette MF. Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. *J Clin Psychiatry* 2004;65:151–5.
 - [13] Valenstein M, Taylor KK, Austin K, Kales HC, McCarthy JF, Blow FC. Benzodiazepine Use Among Depressed Patients Treated in Mental Health Settings. *Am J Psychiatry* 2004;161:654–61.
 - [14] Bruce SE, Vasile RG, Goisman RM, Salzman C, Spencer M, Machan JT, et al. Are Benzodiazepines Still the Medication of Choice for Patients With Panic Disorder With or Without Agoraphobia? *Am J Psychiatry* 2003;160:1432–8.
 - [15] Wu C-S, Lin Y-J, Liu S-K. Benzodiazepine Use Among Patients With Schizophrenia in Taiwan: A Nationwide Population-Based Survey. *Psychiatr Serv* 2011;62:908–14.
 - [16] Wu C-H, Wang C-C, Katz AJ, Farley J. National trends of psychotropic medication use among patients diagnosed with anxiety disorders: Results from Medical Expenditure

- Panel Survey 2004–2009. *J Anxiety Disord* 2013;27:163–70.
- [17] Wiegand HF, Sievers C, Schillinger M, Godemann F. Major depression treatment in Germany—descriptive analysis of health insurance fund routine data and assessment of guideline-adherence. *J Affect Disord* 2016;189:246–53.
 - [18] Maric NP, Latas M, Andric Petrovic S, Soldatovic I, Arsova S, Crnkovic D, et al. Prescribing practices in Southeastern Europe - focus on benzodiazepine prescription at discharge from nine university psychiatric hospitals. *Psychiatry Res* 2017;258:59–65.
 - [19] Fontanella CA, Campo J V., Phillips GS, Hiance-Steelesmith DL, Sweeney HA, Tam K, et al. Benzodiazepine Use and Risk of Mortality Among Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2016;77:661–7.
 - [20] Bushnell GA, Stürmer T, Gaynes BN, Pate V, Miller M. Simultaneous Antidepressant and Benzodiazepine New Use and Subsequent Long-term Benzodiazepine Use in Adults With Depression, United States, 2001-2014. *JAMA Psychiatry* 2017;74:747–55.
 - [21] Tiihonen J. Polypharmacy With Antipsychotics, Antidepressants, or Benzodiazepines and Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:476.
 - [22] Fond G, Boyer L, Favez M, Brunel L, Aouizerate B, Berna F, et al. Medication and aggressiveness in real-world schizophrenia. Results from the FACE-SZ dataset. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233:571–8.
 - [23] Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, Alexanderson K, Tanskanen A. Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. *Am J Psychiatry* 2016;173:600–6.
 - [24] Dold M, Li C, Tardy M, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for

schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD006391.

- [25] Youssef NA, Rich CL. Does acute treatment with sedatives/hypnotics for anxiety in depressed patients affect suicide risk? A literature review. *Ann Clin Psychiatry* 2008;20:157–69.
- [26] Bobo W V, Reilly-Harrington NA, Ketter TA, Brody BD, Kinrys G, Kemp DE, et al. Complexity of illness and adjunctive benzodiazepine use in outpatients with bipolar I or II disorder: results from the Bipolar CHOICE study. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:68–74.
- [27] Baandrup L, Gasse C, Jensen VD, Glenthoj BY, Nordentoft M, Lublin H, et al. Antipsychotic Polypharmacy and Risk of Death From Natural Causes in Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010;71:103–8.
- [28] Parker GB, Graham RK. Determinants of Treatment-Resistant Depression: The Salience of Benzodiazepines. *J Nerv Ment Dis* 2015;203:659–63.
- [29] O’Sullivan GH, Noshirvani H, Başoğlu M, Marks IM, Swinson R, Kuch K, et al. Safety and side-effects of alprazolam. Controlled study in agoraphobia with panic disorder. *Br J Psychiatry* 1994;165:79–86.
- [30] Shih H-I, Lin M-C, Lin C-C, Hsu H-C, Lee H-L, Chi C-H, et al. Benzodiazepine therapy in psychiatric outpatients is associated with deliberate self-poisoning events at emergency departments—a population-based nested case-control study. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;229:665–71.

3.3 Discussion des résultats de l'article

Cette revue narrative de la littérature nous a apporté plusieurs informations d'intérêt pour répondre aux objectifs de ce travail de thèse, qui sont cohérentes avec d'autres études existantes.

3.3.1 Prévalence de l'usage des benzodiazépines

Dans un premier temps, elle a permis de confirmer que la population atteinte de pathologies psychiatriques est particulièrement exposée aux benzodiazépines. Comme pour la population générale, des disparités géographiques parfois importantes sont présentes, auxquelles se rajoutent des disparités selon le diagnostic psychiatrique. Globalement, la prévalence d'usage des benzodiazépines est importante pour toutes les pathologies psychiatriques, aussi bien en ambulatoire qu'en hospitalisation.

Parmi les patients atteints de troubles de l'usage de substance, le taux de prévalence d'usage de benzodiazépine était évalué à 26% au Danemark (58), dans une cohorte plus de 33 000 patients âgés de 18 à 67 ans. Il était augmenté à 43% chez les consommateurs d'opioïdes. Une étude israélienne suivant près de 800 consommateurs d'opioïdes sur 20 ans a montré que, selon les années, la proportion de consommateurs de benzodiazépines variait entre 35 et 40% environ (avec un minimum à 25% et un maximum à 61%) (59). Enfin, en Inde, dans une cohorte d'environ 1 000 patients consommateurs de benzodiazépines, la proportion de diagnostics de troubles de l'usage de substances a été évaluée, ainsi, 18% de ces consommateurs de benzodiazépines avaient un trouble de l'usage de substances diagnostiqué, majoritairement d'alcool ou d'opioïdes. Chez ces patients, l'alprazolam (51%) et le nitrazépan (24%) étaient les molécules les plus consommées (60). L'usage de benzodiazépines est difficile à caractériser chez les patients souffrant déjà d'un trouble de l'usage de substance ; en effet, l'effet dépressur du système nerveux central et addictogène des benzodiazépines entraîne une proportion non négligeable d'usage à but non-médical (61).

Dans les troubles anxieux, l'usage des benzodiazépines en ambulatoire avait été évalué à 23% des patients au Canada, dans un échantillon de plus de 700 patients remplissant les critères de trouble anxieux généralisé, de trouble panique ou d'anxiété sociale du DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) dans les douze mois passés (62). Cet usage a également été évalué dans une cohorte historique de presque 65 000 vétérans américains souffrant d'un trouble anxieux entre 2003 et 2010 ; le pourcentage de patients avec un traitement par

benzodiazépine évoluait de 25 à 27% pour les hommes et de 31 à 39% pour les femmes (63). Enfin, au Japon, 70% de 800 patients avec un trouble anxieux avaient un traitement par benzodiazépine (64).

Dans la dépression, une étude menée dans des bases de données de délivrance de pharmacie aux Etats-Unis a rapporté que 10% des patients d'une cohorte de plus de 750 000 personnes initiant un traitement par antidépresseurs débutaient également un traitement par benzodiazépine le même jour (65). Toujours aux Etats-Unis, 36% de 130 000 patients vétérans avaient un traitement par benzodiazépines (66). Une étude néerlandaise menée chez près de 3 000 patients avec un trouble anxieux ou dépressif montrait que 15% d'entre eux avaient un traitement par benzodiazépine et que l'usage d'une benzodiazépine était associé à un diagnostic de dépression (OR 1,95 ; IC95% 1,29-2,93) ou un traitement concomitant par antidépresseur (OR 2,44 ; IC95% 1,64-3,62) (67).

Chez les patients atteints de schizophrénie, encore une fois, des disparités géographiques importantes existaient. Ainsi, une étude menée dans la base de données américaine Medicaid, chez près de 19 000 patients avec un diagnostic de schizophrénie montrait que 28% d'entre eux avaient un traitement par benzodiazépine. Par ailleurs, 18% des patients avec un trouble schizophrénique avaient un traitement par benzodiazépine sans antipsychotique et, chez ces patients, la mortalité était augmentée par rapport à ceux ayant à la fois un traitement par benzodiazépine et un traitement par antipsychotique (HR 3,08; IC95% 2,63-3,61 vs HR 1,48; IC95% 1,15-1,91) (68). Une étude chinoise menée chez plus de 500 patients avec un diagnostic de schizophrénie montrait également que 30% d'entre eux avaient un traitement par benzodiazépine, et en Chine (69). Cette prévalence de l'usage était beaucoup plus élevée dans une étude menée dans les bases de données de l'assurance maladie taiwanaise, chez plus de 3 500 patients avec un trouble schizophrénique ; 79% des patients avaient eu au moins un traitement par benzodiazépine dans l'année passée (70).

Dans les troubles bipolaires, la proportion d'utilisation des benzodiazépines variait également fortement dans la population ambulatoire selon le pays d'étude. Ainsi, des données de la cohorte STEP-BD (*Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*), une cohorte américaine de patients présentant un trouble bipolaire suivis entre 1999 et 2005 montraient que 26% d'entre eux étaient traités par benzodiazépines (71). En Allemagne, pendant un épisode maniaque, 44% des patients avaient un traitement par benzodiazépines (72). En Suède, les données du *Swedish National Quality Assurance Register for bipolar disorder (BipoläR)* ont

permis de montrer, chez plus de 7 000 patients, que deux tiers (66%) des patients avec un trouble bipolaire avaient un traitement par benzodiazépine (73).

Deux éléments importants de ces études concernent la difficulté à évaluer l'usage des benzodiazépines en population atteinte de pathologies psychiatriques. Tout d'abord, la grande variabilité de l'usage des benzodiazépines déjà décrite précédemment en population générale existe aussi en population atteinte de pathologies psychiatriques. De plus, les études sont souvent menées sur une pathologie psychiatrique particulière, ne permettant pas d'évaluer l'usage des benzodiazépines dans la population atteinte de troubles psychiatriques dans sa globalité. Cependant, toutes les études montrent un usage des benzodiazépines important et plus élevé que dans la population générale quelle que soit la pathologie et le pays d'étude.

3.3.2 Prévalence du mésusage des benzodiazépines

Il apparaît également que, dans la population atteinte de troubles psychiatriques, le mésusage des benzodiazépines était particulièrement fréquent. Le type de mésusage le plus étudié était l'utilisation au long cours des benzodiazépines. Comme pour l'usage, le mésusage n'a pas fait l'objet d'études sur l'ensemble de la population présentant une pathologie psychiatrique, mais dans différentes pathologies psychiatriques considérées séparément.

Dans la dépression, la prévalence de l'utilisation prolongée était très variable. Ainsi, en Allemagne, dans une base de données médico-administrative de remboursement de médicaments couvrant plus de 7 500 000 patients, dont plus de 230 000 avec un trouble dépressif, 8% de ces sujets avaient un traitement par benzodiazépines plus long que les durées recommandées (74). Dans une étude chinoise menée dans dix centres de soins de la santé mentale incluant près de 1 200 patients avec un diagnostic de trouble dépressif majeur, 36% d'entre eux avaient un traitement par benzodiazépine d'une durée excessive (75). Plusieurs études américaines ont évalué le mésusage des benzodiazépines chez les patients avec un trouble dépressif, avec des résultats variables. Ainsi, dans une base de données de remboursement de médicaments, chez plus de 750 000 patients initiant un traitement par antidépresseur et par benzodiazépines en même temps, 12% consommaient des benzodiazépines pendant plus de 6 mois (65). Dans un registre de suivi des vétérans américains avec un trouble dépressif suivant plus de 128 000 patients, 78% avaient un traitement par benzodiazépines de plus de 90 jours et 61% de plus de 180 jours (66). Enfin, toujours aux Etats-Unis, une autre base de données de suivi de vétérans a montré que, sur

près de 44 000 sujets avec un diagnostic de dépression, 76% recevaient un traitement de plus 30 jours, 29% de plus de 180 jours et 14% avaient un traitement continu pendant un an (76). Enfin, aux Pays-Bas, dans une cohorte de sujets avec un trouble anxieux ou dépressif, 83% des consommateurs de benzodiazépines avaient un traitement d'une durée supérieure aux recommandations (67).

Une utilisation plus longue que les recommandations était particulièrement répandue dans les troubles anxieux. Ainsi, dans une étude américaine menée chez près de 65 000 vétérans avec un trouble anxieux, en 2010, 61% des patients avait un traitement par benzodiazépine de plus de 90 jours (63). La proportion d'utilisateurs au long cours avait également été évaluée au Canada, chez 740 patients avec un trouble anxieux généralisé, un trouble panique ou un trouble de l'anxiété sociale et 88% d'entre eux consommaient des benzodiazépines pendant plus de douze semaines (62).

Dans la schizophrénie, une étude menée dans les bases de données de l'assurance maladie taiwanaise, chez près de 3 700 patients suivis pendant un an, montrait que 63% d'entre eux avaient un traitement par benzodiazépines pendant plus de 180 jours cumulés sur l'année de suivi (70).

Enfin, dans le trouble bipolaire, un registre suédois suivant les sujets avec un diagnostic de trouble bipolaire ou de trouble maniaque montrait que près de 20% des nouveaux utilisateurs de benzodiazépines initiaient un traitement de plus de six mois continus (77).

La grande variabilité des résultats de ces différentes études pouvait en partie s'expliquer par l'hétérogénéité des populations selon le pays d'étude, les diagnostics psychiatriques considérés et la prise en charge de ceux-ci (ambulatoire ou hospitalière). Elle met également en lumière un obstacle important de l'étude du mésusage des benzodiazépines. En effet, la définition de l'utilisation au long cours est particulièrement variable d'une étude à l'autre, allant de plus de quatre semaines à plus de quatre ans. Même si la plupart des études définissent une utilisation chronique comme supérieure à six mois (65,66,70,77–79) ou un an (76,80,81), le manque d'homogénéité des définitions et la difficile interprétation des études en résultant ont déjà été décrits dans une revue de la littérature de 41 études (82). Cette revue montrait que l'absence d'harmonisation des définitions de l'utilisation au long cours était problématique. Ainsi, selon les études, la durée d'une utilisation considérée comme problématique allait d'un mois à plusieurs années. Les études incluses évaluaient l'usage au long cours des benzodiazépines en population générale entre 6% et 76%. Cette variabilité importante était en partie due aux différentes définitions de l'utilisation trop longue. Cette étude concluait également au manque

d'évaluation des autres critères de mésusage des benzodiazépines, comme l'utilisation concomitante de plusieurs molécules, de posologies trop élevées, ou l'utilisation de molécules à demi-vie d'élimination longue chez le sujet âgé.

Les autres critères de mésusage, comme l'utilisation de plusieurs benzodiazépines en même temps, de doses trop élevées ou de molécules à demi-vie d'élimination longue chez le sujet âgé et fragile, ont été peu étudiés en comparaison de l'utilisation au long cours. On peut cependant noter que la prévalence de l'utilisation concomitante de plusieurs benzodiazépines par des patients atteints de pathologies psychiatriques était assez homogène. Ainsi, dans une étude menée dans plusieurs hôpitaux psychiatriques d'Europe de l'Est, 22% des patients avaient deux traitements par benzodiazépines concomitants, et 1% en avaient trois (83). En Nouvelle-Zélande, une étude menée sur deux hôpitaux psychiatriques évaluait à 38% la prévalence de patients avec deux benzodiazépines concomitantes pendant leur séjour hospitalier (84). Cette utilisation concomitante de plusieurs molécules a également été étudiée en population ambulatoire. Ainsi, en Allemagne, 22% des personnes âgées de plus de 65 ans souffrant d'un trouble anxieux généralisé identifiées dans une base de données de médecins généralistes consommaient plusieurs benzodiazépines simultanément (85). L'utilisation de doses trop élevées était particulièrement peu étudiée. Cependant, elle était de 35% chez des patients traités en ambulatoire pour un trouble de l'usage de substances au Danemark, dans une cohorte suivant plus de 33 000 patients âgés de 18 à 67 ans (58). En France, une étude conduite au Centre hospitalier Charles Perrens de Bordeaux a montré que, chez 117 patients de plus de 65 ans hospitalisés en psychiatrie, 36% avaient des posologies qui n'étaient pas en accord avec les recommandations existantes (86). Enfin, une étude menée en milieu hospitalier dans plusieurs pays d'Europe de l'Est, précédemment citée, montrait que 71% des patients hospitalisés avaient des posologies de traitement supérieures aux recommandations (83). L'utilisation de benzodiazépines à demi-vie d'élimination longue a été très peu explorée ; on peut noter qu'elle concernait 27% de sujets âgés hospitalisés étudiés au Centre hospitalier Charles Perrens de Bordeaux (86).

3.3.3 Les risques associés à l'usage et au mésusage des benzodiazépines

Cette revue a également montré l'absence d'efficacité des benzodiazépines au long cours, que ce soit dans les troubles anxieux (87–90), dans le risque suicidaire (91), la dépression (80,92–94), l'état de stress post-traumatique (95) ou encore les symptômes psychotiques (96,97). Au contraire, chez les patients atteints de pathologies psychiatriques, l'utilisation des benzodiazépines à court terme et à long terme était associée à une augmentation de la sédation (94,98), de la gravité de la dépression (79,80,99,100), de la mauvaise observance des antidépresseurs (75,101), de la désinhibition (91,98), du risque suicidaire (91,102–104), de l'anxiété (105) et de la mortalité toute cause (103,104).

En conclusion de cette première partie, de nombreuses études insistent sur le manque de données concernant l'usage, le mésusage et l'impact des benzodiazépines dans la population atteinte de troubles psychiatriques (87,95,106–109). Ceci peut être expliqué en partie par l'hétérogénéité des définitions de l'usage et du mésusage des benzodiazépines, ainsi que de la population atteinte de troubles psychiatriques. La banalisation de l'utilisation des benzodiazépines et leur ancienneté sur le marché, notamment en France, peuvent expliquer le manque d'études de grande taille et de bonne qualité méthodologique pour documenter les modes d'utilisation des benzodiazépines et leurs conséquences, spécifiques ou non, en population souffrant de troubles psychiatriques.

Ces lacunes ont notamment pour conséquence de nous interroger sur la pertinence d'une fréquence du mésusage aussi élevée. En effet, le manque de données, en particulier en France, ne permet pas d'apprécier la légitimité d'appliquer les mêmes recommandations de bon usage des benzodiazépines en population générale et chez les patients souffrant de troubles psychiatriques sévères.

Pour apporter des réponses aux questions que soulève cette revue de la littérature, il est nécessaire de conduire des études ambitieuses dans cette population, aussi bien en population hospitalisée qu'en population ambulatoire.

C'est pourquoi nous avons décidé de mener plusieurs études sur l'usage, le mésusage et l'impact des benzodiazépines en population atteinte de pathologies psychiatriques en France.

4 Partie 2 : Les bases de données médico-administratives comme outil d'analyse de l'usage et du mésusage des benzodiazépines dans la population ambulatoire

4.1 Étude du mésusage des benzodiazépines en population générale en ambulatoire

4.1.1 Présentation de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires, avantages et inconvénients

L'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) est un échantillon permanent des bénéficiaires de soins constitué par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) dans le but de connaître et comprendre le recours aux soins, les trajectoires de soins et les dépenses de santé des assurés sur de longues périodes de temps (110). Sa création a été décidée par l'arrêté du 30 juin 2005 relatif à la mise en œuvre du système d'informations inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM) (111) et prévoit que « Un échantillon généraliste [...] représentatif des personnes protégées des régimes est constitué, afin d'assurer le suivi de la consommation de soins et des taux de recours au soin. Sa durée de conservation est de vingt ans au-delà de l'année en cours ». Son principe général est d'associer dans une base de données anonymisée les informations sociodémographiques individuelles des bénéficiaires contenues dans les bases de données des différents régimes de sécurité sociale et leurs données de remboursement de soin extraites du SNIIR-AM.

Le SNIIR-AM est un système d'informations médicales mis en œuvre à partir de 2003 par la CNAM-TS (112). Il constitue une base de données anonymisée, individualisée, et exhaustive de toutes les dépenses de santé des différents régimes d'assurance maladie. Cependant, les données n'y sont théoriquement conservées que deux ans au-delà de l'année en cours et ne concernent que les personnes consommatrices de soins. C'est pour pallier ces deux inconvénients que l'EGB a été créé, en incluant des bénéficiaires consommateurs ou non de soins, avec des données de remboursement conservées vingt ans au-delà de l'année en cours.

L'EGB résulte d'un sondage au 1/97ème sur le numéro de sécurité sociale des bénéficiaires de l'Assurance Maladie française, qu'ils aient ou non perçu des remboursements de soins (113). Il regroupe actuellement plus de 780 000 bénéficiaires du régime des travailleurs salariés (Régime Général), de la Mutuelle Sociale Agricole (MSA) (depuis 2011), du Régime Social des Indépendants (RSI) (également depuis 2011), et du régime des fonctionnaires et des étudiants (Sections Locales Mutualistes) (depuis 2015). Ainsi constitué, cet échantillon est représentatif de 94,5 % de la population française affiliée à la sécurité sociale. Les données sont conservées

sur une période de 20 ans à partir de 2003 pour le régime général, à partir de 2011 pour le RSI et MSA et à partir de 2015 pour les Sections Locales Mutualistes.

Le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) est issu de la loi du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière et imposant aux établissements de santé, publics et privés, de procéder à l'analyse de leur activité (article L. 710-5) (114): « Dans le respect du secret médical et des droits du malade, [les établissements de santé] mettent en œuvre des systèmes d'information qui tiennent compte notamment des pathologies et des modes de prise en charge en vue d'améliorer la connaissance et l'évaluation de l'activité et des coûts et de favoriser l'optimisation de l'offre de soins ». Grâce à un identifiant anonyme, commun au SNIIR-AM et au PMSI, le parcours hospitalier d'un patient peut être reconstitué et les informations peuvent être appariées aux données de remboursements de l'EGB.

Les données de l'Assurance Maladie comprennent des informations précises sur les remboursements des médicaments délivrés en ambulatoire, des actes médicaux et paramédicaux réalisés en ambulatoire, les prescripteurs de ces médicaments ou actes.

Ainsi, les principales informations disponibles dans cette base, regroupant EGB et PMSI, sont les suivantes :

- les caractéristiques démographiques : sexe, année de naissance, régime d'affiliation (RG, MSA, RSI), département de résidence, mois et année de décès, affiliation à la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-c, une complémentaire santé gratuite, destinée aux personnes résidant en France, avec de faibles ressources);
- les données de remboursement individualisées par bénéficiaire (soin remboursé, date de remboursement, montant remboursé) portant sur la médecine de ville (médecins généralistes, médecins spécialistes), les établissements de santé ou médico-sociaux et les cliniques privées (mais pas les établissements hospitaliers publics) ;
- le code d'Identification des Présentations (CIP) et le code ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical classification system*) des médicaments remboursés, les codes détaillés des actes de biologie (TNB), des dispositifs médicaux (LPP) et des actes médicaux techniques (CCAM), ainsi que la date de réalisation de ces actes ;
- les données d'Affection Longue Durée (ALD), avec le code de l'ALD concernée, les codes CIM-10 (Classification Internationale des Maladies 10^{ème} révision) associés, les dates de début et de fin de mise en ALD;
- les données hospitalières du PMSI de 2005 à 2017, avec dates d'hospitalisation et durées de séjours en établissements publics et privés de type MCO (Médecine,

Chirurgie, Obstétrique), ainsi que les codes CIM-10 des diagnostics principal, relié et associé de ces hospitalisations. Les séjours en Soins de Suite et Réadaptation (SSR) et en hôpital psychiatrique ne sont pas inclus dans l'EGB.

Depuis la loi de modernisation du système de santé de janvier 2016 (115), les structures suivantes bénéficient d'un accès permanent pour leur personnel formé et autorisé :

- La Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques, la Direction générale de la Santé et la Direction générale de l'Offre de Soins, la Direction de la sécurité sociale, la Direction du budget et le Service de santé des armées
- Les Agences régionales de santé
- Les Caisses nationales des régimes de l'Assurance Maladie obligatoire, les organismes locaux et régionaux de l'assurance maladie obligatoire
- La Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie
- La Haute Autorité de santé
- L'Autorité de sûreté nucléaire
- L'Agence nationale de santé publique
- L'Agence nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- L'Agence de biomédecine
- L'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
- L'Institut national du cancer
- L'Etablissement français du sang
- L'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
- L'Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux
- L'Institut national des données de santé
- L'Institut de recherche et documentation en économie de la santé
- L'Institut national d'études démographiques
- L'Observatoire français des drogues et toxicomanies
- Le Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie
- Le Fonds de financement de la couverture maladie universelle
- Les observatoires régionaux de la santé
- Les unions régionales de professionnels de santé
- Les équipes de recherche de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale

- Les équipes de recherche des centres hospitaliers universitaires et des centres de lutte contre le cancer
- Les équipes de recherche et de formation de l'Ecole des hautes études en santé publique.

L'EGB offre de nombreux avantages, tout d'abord, la possibilité d'avoir accès à des données de soins pour des échantillons de grande taille, ce qui est prérequis important pour la qualité d'une étude, notamment en pharmaco-épidémiologie. Les données disponibles sont exhaustives en termes de consommation de soins et de dates des soins remboursés. En effet, les informations disponibles dans les bases de données administratives concernent l'intégralité des soins médicaux, médicaments, hospitalisations (via un chaînage avec le PMSI) et actes biologiques remboursés. L'historique de ces soins est décrit selon des classifications validées, ATC pour les médicaments, CIM-10 pour les motifs d'hospitalisation, CCAM pour les actes biologiques. Il contient également toutes les déclarations de statut d'ALD passées ou en cours, permettant l'identification des pathologies chroniques d'intérêt pour les études suivantes.

En revanche, l'EGB connaît les trois mêmes limites que tous les systèmes d'informations de l'Assurance Maladie. D'abord, il ne contient aucune autre donnée sociodémographique que l'âge, le sexe, la date de décès, la caisse d'affiliation et l'affiliation à la CMU-C. Le niveau d'études, le niveau de revenus ou la catégorie socio-professionnelle des assurés, dont l'influence sur la consommation de soins est connue (116), sont absents de l'EGB. De plus, l'échantillon ne contient que des informations concernant les soins effectivement remboursés ; ni l'automédication, ni la consommation de médicaments prescrits mais non remboursés ne peuvent être mesurées. De même, il est impossible d'évaluer l'observance réelle du traitement remboursé mais non consommé par le patient. Enfin, même si ces bases de données comportent certaines informations de nature médicale, elles ne contiennent aucune information clinique (examen du malade par le médecin, résultats d'examens biologiques ou d'imagerie médicale) ou de potentiels facteurs de confusion concernant le statut tabagique ou la consommation d'alcool.

4.1.2 Evaluation du mésusage des benzodiazépines en population générale traitée en ambulatoire et recherche de facteurs associés

Comme décrit précédemment, la prévalence d'utilisation des benzodiazépines dans la population atteinte de troubles psychiatrique est très élevée, que ce soit en ambulatoire ou en milieu hospitalier, et cette population constitue une proportion importante de la population générale.

Comme nous l'avons vu précédemment (section 1.3), l'utilisation des benzodiazépines en population générale française a été évaluée dans plusieurs études. Au début des années 2000, elle était estimée à 8% de la population générale (117). Depuis, elle a fait l'objet d'un suivi régulier, notamment via plusieurs rapports successifs, d'abord de l'AFSSAPS en 2012 (14), puis de l'ANSM en 2013 (15) et 2017 (16).

En 2015, environ 13% de la population générale ambulatoire française avaient reçu au moins une délivrance de benzodiazépine dans l'année (17). Même si la consommation de benzodiazépine en France avait diminué de 10% entre 2010 et 2015 (contre 5,1% pour le reste de l'Europe), la prévalence d'utilisation restait donc importante et 5,4% de la population initiait un nouveau traitement par benzodiazépine en 2015. Ce même rapport montrait qu'en population générale, les benzodiazépines étaient très majoritairement (82%) prescrites par des médecins généralistes et qu'elles étaient majoritairement prescrites à des femmes, quel que soit l'âge, et que la prévalence d'utilisation augmentait avec l'âge. Par ailleurs, il rappelait les risques de l'utilisation des benzodiazépines, en termes d'amnésie antérograde, d'altération des fonctions psychomotrices, de troubles du comportement, de chutes, d'accidents de la route, de démence, mais aussi de dépendance. Il décrivait également un mésusage fréquent puisque, environ 14% des nouveaux utilisateurs ne respectaient pas les durées maximales de traitement recommandées en France, quatre semaines consécutives pour les benzodiazépines à indication hypnotique et douze semaines pour les indications anxiolytiques.

Ce rapport, bien que très informatif sur l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, n'apportait que des éléments descriptifs et notamment pas de recherche de facteurs associés à l'usage ou au mésusage de ces molécules. De plus, bien qu'il décrivait la proportion d'utilisateurs de benzodiazépines au long cours, il ne s'intéressait pas aux autres critères de mésusage. Enfin, il évaluait l'usage des benzodiazépines en population générale uniquement. Or, comme nous l'avons montré précédemment, la population atteinte de pathologies psychiatriques est particulièrement importante en prévalence et en incidence, et

potentiellement plus largement exposée aux benzodiazépines que la population générale. Ce manque de connaissances sur une population potentiellement très exposée et pour laquelle la balance bénéfice/risque d'utilisation des benzodiazépines (en particulier en-dehors des recommandations) est incertaine justifiait les études suivantes.

L'objectif de la première étude sur base de données médico-administrative était (i) d'évaluer le mésusage des benzodiazépines en population générale française, dans l'EGB entre 2007 et 2012, selon des critères de durée de traitement et de concomitance de plusieurs traitements et (ii) de chercher les facteurs associés à ce mésusage, notamment en termes de santé générale et psychiatrique.

Pour répondre à ces objectifs, nous avons réalisé une cohorte de nouveaux utilisateurs de benzodiazépines en France entre 2007 et 2012. Sur cette période d'étude, tous les sujets ayant un remboursement d'une benzodiazépine ou d'une molécule apparentée et n'ayant pas reçu de remboursement d'une benzodiazépine dans l'année précédente étaient considérés comme des utilisateurs incidents. Cette sélection permettait d'éviter ou minimiser un biais de déplétion des susceptibles ou sujets à risque (118). En effet, en incluant des utilisateurs prévalents (c'est à dire l'ensemble des utilisateurs sur une période donnée), le risque est de sélectionner un groupe particulier de patients chez lesquels le traitement est conservé en raison de son efficacité et de l'absence d'effet indésirable (119). La date du premier remboursement d'une benzodiazépine constituait la date de référence à partir de laquelle les patients étaient suivis pendant 90 jours s'ils recevaient une benzodiazépine à indication hypnotique, ou 150 jours s'ils initiaient une benzodiazépine à indication anxiolytique. Ces durées de suivi étaient suffisantes pour identifier une exposition des benzodiazépines plus longue que les durées recommandées en France.

Les critères de mésusage ont été définis selon les recommandations françaises existantes. Elles préconisent de limiter la durée du traitement à quatre semaines consécutives maximum pour les benzodiazépines hypnotiques et à douze semaines consécutives maximum pour les benzodiazépines anxiolytiques. De plus, nous avons considéré qu'un intervalle d'au moins deux mois était nécessaire entre deux périodes de traitement par benzodiazépines lorsque la première période de traitement atteignait la durée maximale recommandée, pour considérer un remboursement suivant comme un nouvel épisode de traitement. La durée du traitement et les doses journalières n'étaient pas disponibles dans l'EGB. Pour les calculer, nous avons tenu compte du nombre de boîtes de médicament distribuées pendant la période de traitement et du nombre de comprimés par boîte. Nous avons également choisi une hypothèse de

consommation identique entre les benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques. Ainsi, la période de couverture du traitement a été calculée en supposant la consommation d'un comprimé par jour.

Ces éléments ont permis de définir trois critères de mésusage. Un patient remplissant au moins un des trois critères était considéré comme en situation de mésusage. Le premier critère était celui d'une consommation concomitante de deux traitements par benzodiazépine, c'est-à-dire le remboursement d'au moins deux benzodiazépines différentes dans les 30 jours suivant la date de référence. Le deuxième critère était la consommation d'une benzodiazépine hypnotique couvrant plus de quatre semaines consécutives de traitement, ou la consommation d'une benzodiazépine anxiolytique couvrant plus de douze semaines consécutives de traitement. Le dernier critère était l'absence d'une période d'au moins deux mois sans traitement par benzodiazépine après la fin d'un traitement qui correspondait à la durée maximale recommandée.

La base de données EGB étant exhaustive pour les variables considérées, il n'y avait pas de valeurs manquantes. Les nouveaux utilisateurs de benzodiazépines ont été décrits selon le sexe, l'âge à la date à l'initiation du traitement (date de référence) et les caractéristiques médicales au cours des six mois précédant cette date. Les caractéristiques médicales comprenaient la présence d'au moins une hospitalisation, d'au moins une visite médicale chez un médecin spécialiste et de la présence d'une ALD, ainsi que l'utilisation d'un autre médicament psychotrope (antiépileptique, antiparkinsonien, psycholéptique et psychoanaleptique). La spécialité du premier prescripteur de benzodiazépines a également été décrite (médecin généraliste, psychiatre libéral ou autre). L'ALD étant un statut administratif qui peut ne pas correspondre à la date réelle de début du trouble, dans cette étude, nous n'avons pas considéré l'ALD 23 (Affections psychiatriques de longue durée) comme un marqueur a priori de la présence d'une pathologie psychiatrique. Nous avons considéré dans un premier temps qu'un antécédent d'hospitalisation et la présence d'une ALD étaient les marqueurs d'un mauvais état de santé générale. Ensuite, une première prescription de benzodiazépine par un psychiatre libéral et l'usage d'autres traitements psychotropes ont été considérés comme un marqueur d'une pathologie psychiatrique.

La fréquence du mésusage des benzodiazépines a été décrite globalement (c.-à-d. au moins un critère de mésusage) et séparément pour chaque critère en distinguant les anxiolytiques et les hypnotiques. Le nombre de critères de mésusages différents par sujet a également été calculé.

Les sujets ayant au moins un critère de mésusage, indépendamment de l'indication de la benzodiazépine, ont été comparés à ceux sans critère de mésusage grâce à des modèles de régression logistique multivariée avec pas-à-pas descendant, stratifiés sur l'indication de la benzodiazépine initiée. Les covariables incluses dans les modèles étaient le sexe, l'âge à la date de référence, au moins un antécédent d'hospitalisation, une ALD, l'utilisation d'un autre médicament psychotrope dans les six mois précédant la date de référence et la spécialité du premier prescripteur (psychiatre privé ou toute autre spécialité).

Les résultats de cette étude sont présentés dans l'article suivant, publié dans *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*.

4.1.3 Deuxième article : Mésusage des benzodiazépines et molécules apparentées et facteurs associés : étude en population générale

Use of Benzodiazepines and z-drugs not compliant with guidelines and associated factors: a population-based study

Arnaud Panes¹, Antoine Pariente^{1,2}, Anne Bénard-Larivière¹, Régis Lassalle³, Caroline Dureau-Pournin³, Simon Lorrain³, Marie Tournier^{1,4}, Annie Fourrier-Réglat^{1,2,3}

Affiliations:

1. Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
2. CHU Bordeaux, Pôle de santé publique, Service d'information médicale, F-33000 Bordeaux, France,
3. CIC1401, Bordeaux, France; ADERA, F-33600 Pessac, France
4. Centre Hospitalier Charles Perrens, F-33000 Bordeaux, France

Use of Benzodiazepines and z-drugs not compliant with guidelines and associated factors: a population-based study

Arnaud Panes¹, Antoine Pariente^{1,2}, Anne Bénard-Larivière¹, Régis Lassalle³, Caroline Dureau-Pournin³, Simon Lorrain³, Marie Tournier^{1,4}, Annie Fourier-Réglat^{1,2,3}

Affiliations:

1. Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
2. CHU Bordeaux, Pôle de santé publique, Service d'information médicale, F-33000 Bordeaux, France,
3. CIC1401, Bordeaux, France; ADERA, F-33600 Pessac, France
4. Centre Hospitalier Charles Perrens, F-33000 Bordeaux, France

Financial disclosures

This is independent research funded in-house by INSERM U1219, a public research unit, and by the French Medicines Agency (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, ANSM, ansm.sante.fr; grant number: 2013-S081).

Acknowledgement

The authors thank Ray Cooke for copyediting the manuscript.

Arnaud Panes is a recipient of an award from the University of Bordeaux to fund his PhD.

Correspondence to: Arnaud Panes, INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, Team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, Université de Bordeaux, Bordeaux, France, arnaud.panes@u-bordeaux.fr,
Phone: +33 5 57 57 15 92, Fax: +33 5 57 57 95 11

Abstract

Background: Benzodiazepines and z-drugs are primarily indicated for the treatment of sleep disorders and anxiety symptoms. Their frequent long-term use contrasts with the international guidelines that limit treatment duration to a maximum of 4 weeks. The objective of this study was to assess the frequency of their use that was not in accordance with guidelines in the French general population between 2007 and 2012 and associated characteristics.

Methods: A cohort of 67,550 benzodiazepine new users was set up in an exhaustive database for healthcare reimbursements and representative of the French population. Benzodiazepine use not in accordance with guidelines was defined as the concomitant dispensation of several benzodiazepines, the dispensation of treatment over a period longer than recommended, or a new dispensing within the two months following the end of a previous treatment of maximum recommended duration, considering that French recommendations distinguish between hypnotic (4 weeks) and anxiolytic benzodiazepines (12 weeks).

Results: Benzodiazepine use not in accordance with guidelines was high, concerning about 30% of new hypnotic users and 20% of new anxiolytic users. Its frequency was stable over the study period. Associated characteristics were similar for new hypnotic or anxiolytic users, i.e. older age, treatment initiation by a psychiatrist, presence of a chronic disease, hospitalization, or another psychotropic treatment.

Conclusion: These findings provide a solid basis for establishing a public health policy to reduce benzodiazepine use not compliant with guidelines. They should be further explored in patients most at risk in the present study, e.g. patients treated by a psychiatrist.

Keywords: Benzodiazepines; Z-drugs, Drug Misuse, Health Insurance Claims Database; Cohort Studies

Introduction

Benzodiazepines and related z-drugs (zolpidem and zopiclone) are mainly indicated to treat sleep disorders and anxiety symptoms. Their use is widespread; 13.8% of the French population had at least one benzodiazepine dispensation in 2013 [1]. Recently, while anxiolytic benzodiazepine use decreased by 15%, the incidence of hypnotic benzodiazepine use remained stable between 2000 and 2012 [2]. Despite the short-lived demonstrable activity of benzodiazepines and z-drugs, their long-term use is frequent especially in the elderly [3–5]. Chronic benzodiazepine use has been associated with the risk of withdrawal symptoms, cognitive impairment and dementia [6–8]. Benzodiazepines have other serious adverse effects mainly related to their pharmacological properties such as respiratory depression, sedation, impairment of driving skills and increased risk of injury from falls, notably in elderly people [9–11]. Based on the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommendations, many countries have published guidelines to prevent chronic benzodiazepine use [12, 13]. They recommend that, whatever the indication, benzodiazepine treatment should not exceed four consecutive weeks. In France, the duration of treatment is limited to four consecutive weeks for hypnotic benzodiazepines and z-drugs and to 12 consecutive weeks for anxiolytic indications. Despite these limitations, long-term use of benzodiazepines has been constantly noted in expert reports since the 1990s [14–16] but has received little attention [17]. To our knowledge, there are no studies describing the simultaneous use of several benzodiazepines.

We used the French nationwide healthcare insurance claims database between 2007 and 2012 to assess the frequency of benzodiazepine use not in accordance with guidelines and associated characteristics, defining use not in accordance with guidelines as a treatment duration longer than recommended in France or the simultaneous use of several benzodiazepines.

Methods

Study design and data sources

A cohort study was conducted using reimbursement data from the *Echantillon Généraliste de Bénéficiaires* (EGB) database. The EGB is a representative sample of the French population covered by the national healthcare insurance system (approximately 90% of the whole population, irrespective of socio-economic status) obtained by 1/97th random sampling. It was created by the public health insurance administration to allow longitudinal academic research. It contains basic demographic data such as sex, date of birth and year of death, and all outpatient healthcare reimbursements including drug dispensations with characteristics of the prescriber, date of reimbursement, the dose and the quantity of delivery units (e.g., tablets) dispensed. As this database does not contain information on stays in psychiatric hospitals nor on drug dispensing during any hospital stay, this study concerned only outpatient benzodiazepine dispensations. The specialty of prescribers was categorized as “general practitioners”, “private psychiatrists” and “others”. As the specialty of prescribing physicians was not available for salaried physicians (i.e. mainly hospital practitioners), they were incorporated in the “others” category. For each patient, registration with a recognized long-standing disease was available. Patients suffering from one of 30 recognized long-standing diseases, including psychiatric and non-psychiatric conditions, may benefit from long-standing disease status, an administrative status giving access to treatment free of charge for the disease concerned. The general practitioner determines eligibility for long-standing disease status by presenting the patient’s medical characteristics to the national health insurance consultant physician, who then decides whether the patient is eligible for full coverage. The EGB database is linked to a hospital discharge summary database used to assess economic hospital activity (*Programme de médicalisation des systèmes d’information*, PMSI) that contains hospital data such as diagnoses and medical, surgical, or biological acts. Hospital stays and long-standing disease status are associated with coded medical diagnoses using the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10).

In accordance with French regulations, ethics committee approval was not required for this observational study conducted on anonymized medico-administrative data.

Population Study

The present study was performed using the beneficiaries of the major public health insurance scheme for salaried workers for whom information on the health care consumption is exhaustively collected in the EGB since 2006; salaried workers represent nearly 77% of the French general population. Between 2007 and 2012, every subject contributing to the EGB with a first benzodiazepine dispensation (hypnotics including z-drugs, i.e. zopiclone,

zolpidem, and anxiolytics) and with at least one-year history and follow-up in the database was included in the study. Benzodiazepine initiation was defined as a first reimbursement without any reimbursement for hypnotics and anxiolytics over the preceding 12 months. The date of first dispensation was the index date. Each subject was followed-up over the 90 days and 150 days following the index date for new hypnotic users and new anxiolytic users, respectively.

In the EGB, benzodiazepine and z-drugs were identified *via* their ATC codes and categorized as hypnotics (lormetazepam, lorazepam, nitrazepam, estazolam, temazepam, flunitrazepam) or anxiolytics (alprazolam, bromazepam, clobazam, clorazepate, clonazepam, diazepam, ethyl loflazepate, lorazepam, nordazepam, oxazepam). Z-drugs (zolpidem, zopiclone) are hereafter termed hypnotic benzodiazepines like other hypnotic benzodiazepines. Owing to the low use of the oral forms of diazepam and prazepam in the outpatient population and the special indication for injectable forms, liquid forms were not considered in this study. Moreover, liquid forms did not allow treatment duration to be computed.

Definition of benzodiazepine use not in accordance with guidelines

Benzodiazepine use not in accordance with guidelines was defined as a use not in accordance with guidelines with respects to treatment duration and number of products. It conflicts with “proper use” by the prescriber and the patient. As such, our term implied an inappropriate use by the patient and an inappropriate prescription from the physician. To be consistent with our study population, we considered the French recommendations that are provided in the summary of product characteristics and the package leaflet. French recommendations distinguish between hypnotics and anxiolytics. They limit treatment duration to four consecutive weeks maximum for hypnotic benzodiazepines and 12 consecutive weeks maximum for anxiolytic benzodiazepines. Moreover, we considered that a gap of at least two months was needed between two periods of benzodiazepine treatment when the first treatment period totaled the maximum recommended duration. Treatment duration and daily doses were not available in the EGB. To compute treatment duration, we considered the number of packages dispensed over the treatment period and the number of tablets per package. To determine a harmonized consumption hypothesis between hypnotic and anxiolytic benzodiazepines, treatment coverage was calculated on the assumption of one tablet per day.

Use of hypnotic benzodiazepines not in accordance with guidelines was defined as the presence of at least one of the following three criteria: (i) concomitant dispensations of at least two hypnotic benzodiazepines, i.e. within 30 days after the index date; (ii) dispensations of hypnotic benzodiazepines covering more than four consecutive

weeks of treatment; (iii) absence of a gap of at least two months after the end of a treatment that totaled the maximum recommended treatment duration.

Use of anxiolytic benzodiazepines not in accordance with guidelines was defined as the presence of at least one of the following three criteria: (i) concomitant dispensations of at least two anxiolytic benzodiazepines, i.e. within 30 days after the index date; (ii) dispensations of anxiolytic benzodiazepines covering more than twelve consecutive weeks of treatment; (iii) absence of a gap of at least two months after the end of a treatment that totaled the maximum recommended treatment duration.

Data analysis

Quantitative variables were described in terms of arithmetic mean and standard deviation, and qualitative variables in terms of proportion. The EGB database being exhaustive for the variables considered, there were no missing values. New benzodiazepine users were described according to sex, age at index date, and medical characteristics within the six months preceding the index date. Medical characteristics included the presence of at least one hospitalization, of at least a medical visit, and of a chronic disease (long-standing disease status), as well as the use of another psychotropic medication (antiepileptic, antiparkinsonian, psycholeptic and psychoanaleptic). The specialty of the first benzodiazepine prescriber was also described (general practitioner, private psychiatrist or other). These analyses were performed for each year to assess their variations over time.

Frequency of benzodiazepine use not in accordance with guidelines was described globally (i.e. at least one criterion) and separately for each criterion by distinguishing anxiolytic and hypnotic drugs. The number of different criteria per subject was also calculated.

Subjects with at least one criterion of hypnotic or anxiolytic use not in accordance with guidelines throughout the study period were compared to those with a proper use using a backward stepwise multivariate logistic regression analysis stratified on the indication of benzodiazepine initiated. Covariates tested were sex, age at index date, the presence of at least one hospitalization, of a chronic disease, the use of another psychotropic medication within the six months preceding the index date, and the specialty of the first prescriber (private psychiatrist *versus* any other specialty).

Level of significance for tests was 0.05. Confidence intervals (95%CI) were computed using normal approximation. Statistical analyses were performed using SAS® software (SAS Institute, version 9.4, North Carolina, USA).

Results

Description of hypnotic benzodiazepine users

Between 2007 and 2012, the number of subjects identified in the EGB database as new users of hypnotic benzodiazepines varied from 10,734 to 11,512 (Table 1). Most hypnotic benzodiazepines prescribed were z-drugs (91.5%). Subjects were more often women with a sex-ratio varying between 0.67 and 0.70 according to the year of inclusion. Median age varied between 50 and 52 years with an interquartile interval (IQR) between 38-39 and 62-64 years. Within the six months before the index date, approximately four fifths of the subjects had not been hospitalized (79.1 to 80.3%), a quarter of them had been registered with a long-standing disease status (24.9 to 29.0%) and nearly all of them had visited a general practitioner or a specialist at least once (88.5 to 90.2%). Four fifths of treatments containing hypnotic benzodiazepines were initiated by a general practitioner (80.5 to 84.1%), 3.3 to 4.2% of them by a private psychiatrist, and 12.6 to 15.3% by another specialist (mainly cardiologists, rheumatologists and gynecologists from private practice).

Description of anxiolytic benzodiazepine users

Between 2007 and 2012, the number of subjects identified in the EGB database as new users of anxiolytic benzodiazepines varied from 17,527 to 18,940 (Table 2). Subjects were most often women with a sex-ratio varying between 0.53 and 0.55 according to the year of inclusion. Median age varied between 46 and 48 years with an IQR between 35-36 and 59-61 years. Within the six months before the index date, more than four fifths of the subjects initiating an anxiolytic benzodiazepine treatment had not been hospitalized (83.7 to 85.1%), only a fifth of them had been registered with a long-standing disease status (19.2 to 22.6%) and nearly all of them had visited a general practitioner or a specialist at least once (88.8 to 90.2%). Four fifths of the anxiolytic benzodiazepines were initiated by a general practitioner (82.9 to 84.4%), 2.9 to 3.5% of them by a psychiatrist, and 12.7 to 13.6% by another specialist (mainly private cardiologists, rheumatologists and gynecologists).

Description of use not in accordance with guidelines among new hypnotic benzodiazepine users

Among the new users of hypnotic benzodiazepine identified from 2007 to 2012, between 28.3% and 30.2% had at least one criterion of use not in accordance with guidelines according to the year of inclusion (Table 3). Concomitant dispensations of at least two different hypnotics within the 30 days following the index date varied between 4.3% and 5.8%; treatment coverage exceeding the 4-week recommended period varied between 14.5 and 15.9%; renewal of a hypnotic benzodiazepine treatment within the two months following the end of a previous treatment that lasted the maximum recommended duration varied between 19.4 and 21.9%.

Description of use not in accordance with guidelines among new anxiolytic benzodiazepine users

Among the new users of anxiolytic benzodiazepine, between 17.4% and 19.7% had at least one criterion of use not in accordance with guidelines according to the year of inclusion (Table 4). Concomitant dispensations of at least two different anxiolytics within the 30 days after the index date varied between 4.0% and 4.7%; treatment coverage exceeding the 12-week recommended duration of treatment varied between 11.2% and 13.1%; renewal of anxiolytic benzodiazepine treatment within the two months following the end of a previous treatment that lasted the maximum recommended duration varied between 10.5% and 12.2%.

Factors associated with benzodiazepine use not in accordance with guidelines

For patients who initiated a hypnotic or an anxiolytic treatment, female gender was less likely to be associated with benzodiazepine use not in accordance with guidelines. Elderly subjects were more likely to present with a use not in accordance with guidelines than younger patients. Presenting with a poor health status such as having a chronic disease, having been hospitalized or treated by a psychotropic treatment within the 6 months preceding the index date, was associated with more benzodiazepine use not in accordance with guidelines. It was also more frequent when the first prescription was given by a psychiatrist than by other physicians, i.e. mainly general practitioners (Table 5). Given the stability of the results over the years, the year of treatment initiation did not impact the frequency of use not in accordance with guidelines, so we did not investigate these variations through time series analyses.

Discussion

Use of benzodiazepines not compliant with guidelines was quite high, concerning about 30% of new hypnotic users and 20% of new anxiolytic users. These frequencies were stable over the 6-year study period. The foremost criterion among new hypnotic users was the renewal of treatment (19.4 to 22.5%) within the two months following a previous treatment period that totaled the maximum recommended duration. The difference between the frequencies of the various criteria was smaller for anxiolytic use not in accordance with guidelines.

These findings are difficult to compare with the previous literature owing to methodological differences. In most studies, benzodiazepines were considered globally without distinction between their hypnotic or anxiolytic indication; indeed, many countries (e.g. Canada, New Zealand, Ireland) recommend a maximum duration of four weeks for benzodiazepine treatments, whatever their indication [18–20].

In the present study, we considered it relevant to distinguish between these two indications of benzodiazepines because insomnia might be more transient than anxiety. Moreover, the study was conducted in France and French guidelines distinguish between hypnotics and anxiolytics because of a faster pharmacological tolerance for hypnotic effects than for anxiolytic effects [21].

The differences in frequency of use not in accordance with guidelines across studies may be due to the definition of long-term use, which varies greatly from one study to another [17]. Indeed, its proportion is lower when long-term use is defined as consumption exceeding six months; it was estimated at between 10 and 15% in a Taiwanese study [22] and about 16% in a German study [23]. When long-term use of benzodiazepines is defined as a shorter duration, the findings are similar to ours; in a Swedish study, 27% of adult benzodiazepine users had at least one prescription between the third and ninth months following a diagnosis justifying the use of benzodiazepine [24].

Characteristics associated with use not in accordance with guidelines were similar among new hypnotic and anxiolytic users, i.e. the presence of a chronic disease, hospitalization, or another psychotropic treatment. These medical characteristics can be considered as indicators of poor health status. This is consistent with previous studies showing that long-term benzodiazepine use is more likely among persons with somatic illness and chronic pain [25, 26]. As in other studies conducted on benzodiazepine use not in accordance with guidelines, older people were found to be more prone to it. In database studies of adults in Canada, long-term users were more often elderly people [27, 28]. A study conducted in a German database of elderly persons found such an association beyond the age of 70, the strength of the association increasing with each decade [23]. This

association was also found in other studies using European data [29], Swedish data [24], Taiwanese data [22], or specifically targeting z-drug consumption [30].

The association between a first prescription by a psychiatrist and use not in accordance with guidelines might be explained by more severe and chronic psychiatric conditions in psychiatric outpatients. Thus, they might be more likely to be prescribed a longer duration of benzodiazepine treatment, even beyond the recommended duration. Another explanation might be the propensity of these patients to develop substance dependency, which might lead to difficulties in quitting benzodiazepine treatments. These drugs might also be considered harmless by psychiatrists in patients with such severe conditions. A study conducted in an elderly population found that a prescription by a neurologist or a psychiatrist was associated with long-term benzodiazepine use [23]. Although no specific prescription rules have been laid down for patients with psychiatric disorders, their treatment seems more likely to last beyond the recommended duration.

In previous studies, an association of benzodiazepine use not in accordance with guidelines with sex was not consistently found: some did not find any difference [23, 31], while others found a lower frequency in males in Canadian [28], Swedish [24], and French populations [26]. The present findings are not in agreement although the difference is small, especially for hypnotic users.

The main strength of this study was the source of the population, a database representative of nearly 90% of the French population. This database exhaustively documents reimbursed treatment since benzodiazepines are not available over the counter in France. With more than 700,000 people, the EGB allowed new benzodiazepine users to be analyzed with sufficient statistical power.

Regardless of the exhaustiveness of the database, we had to make assumptions regarding the daily dosage of prescribed medications to compute treatment duration. Some people might have been identified as proper users but consumed less than one pill a day over a longer period. The hypothesis of consumption of one pill a day is a valid hypothesis for hypnotic use, as it is consistent with the recommendations. However, it is a weaker hypothesis for anxiolytics, which should be investigated in further studies. Anxiolytic use not in accordance with guidelines may have been underestimated if patients received more than one pill a day or overestimated if they received less than one pill a day or if medications were not used every day. Moreover, the number of pills dispensed and the number consumed may have differed, as in any observational study. Drug prescriptions were not available during hospitalizations, so the duration of treatment might have been underestimated. However, this bias was limited as we considered the cumulated number of tablets to compute treatment duration and that a

grace period of 7 days was accepted. Therefore, a hospitalization was considered as a treatment discontinuation only if it coincided with the end of the prescriptions and if it lasted at least 7 days after the end of the prescription. Finally, some factors associated with benzodiazepine use not in accordance with guidelines are not available in the EGB database so they were not assessed in the study. This study has provided a basis for subsequent studies that should assess some of the present findings in more detail, including the higher likelihood of use not in accordance with guidelines when benzodiazepines are prescribed by psychiatrists.

Conclusion

Using an exhaustive and representative nationwide database, we estimated the frequency of use not in accordance with guidelines among new benzodiazepine users over a 6-year period. More than a quarter of new hypnotic users (mostly z-drugs users) and about a fifth of new anxiolytic users had an inappropriate use of benzodiazepines according to guidelines within short-term follow-up after the first benzodiazepine dispensing, the proportion remaining stable over the six years. These findings will allow public health programs that aim at reducing benzodiazepine use not in accordance with guidelines in the general population to inform the prescribers about the characteristics of people who are more likely to receive inappropriate benzodiazepine prescriptions, in particular, patients with chronic diseases and patients treated by a psychiatrist. This finding needs to be explored further in order to consider diagnoses, mental illness severity if any and the impact of hospitalizations, and to identify potential specific patterns of use such as high-dosage consumption in these specific populations. Whether treatment of a longer duration is justified in these patients remains to be established.

Ethical standards and conflict of interests

The manuscript does not contain any clinical studies or patient data.

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Bénard-Laribi re A, Noize P, Pambrun E, et al (2016) Comorbidities and concurrent medications increasing the risk of adverse drug reactions: prevalence in French benzodiazepine users. *Eur J Clin Pharmacol* 72:869–876. doi: 10.1007/s00228-016-2044-y
2. Cavalie P, Richard N, Canarelli T, et al (2012) Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France. Agence Fr Secur Sanit des Prod sante
3. Sonnenberg CM, Biennali EJM, Deeg DJH, et al (2012) Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 47:293–301. doi: 10.1007/s00127-011-0344-1
4. Takeshima N, Ogawa Y, Hayasaka Y, Furukawa TA (2016) Continuation and discontinuation of benzodiazepine prescriptions: A cohort study based on a large claims database in Japan. *Psychiatry Res* 237:201–207. doi: 10.1016/j.psychres.2016.01.040
5. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues J-F, et al (2001) Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. *Eur J Clin Pharmacol* 57:419–425. doi: 10.1007/s002280100326
6. Lader M (2014) Benzodiazepine harm: How can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol* 77:295–301. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04418.x
7. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al (2014) Benzodiazepine use and risk of Alzheimer’s disease: case-control study. *BMJ* 349. doi: 10.1136/bmj.g5205
8. Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, et al (2012) Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *Bmj* 345:e6231–e6231. doi: 10.1136/bmj.e6231
9. Orriols L, Philip P, Moore N, et al (2011) Benzodiazepine-Like Hypnotics and the Associated Risk of Road Traffic Accidents. *Clin Pharmacol Ther* 89:595–601. doi: 10.1038/clpt.2011.3
10. Smink BE, Egberts ACG, Lusthof KJ, et al (2010) The Relationship between Benzodiazepine Use and Traffic Accidents. *CNS Drugs* 24:639–653. doi: 10.2165/11533170-000000000-00000
11. Pariente A, Dartigues JF, Benichou J, et al (2008) Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging* 25:61–70. doi: 2517 [pii]
12. National Institute for Clinical Excellence (2004). Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. Nice guideline (TA77). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta77>. Accessed 16 Apr 2018
13. National Institute for Health and Care Excellence (2011). Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Nice guideline (CG113). <https://www.nice.org.uk/guidance/CG113>. Accessed 16 Apr 2018
14. Legrain M (1990) Rapport du groupe de réflexion sur l’utilisation des hypnotiques et tranquillisants en France. Paris : SNIP, 1990. Syndicat National de l’Industrie Pharmaceutique (SNIP )
15. Zarifian E (1996) Mission générale concernant la prescription et l’utilisation des médicaments psychotropes en France. Odile Jacob, Paris
16. Verdoux H, Bégaud B Le bon usage des médicaments psychotropes. <https://www.senat.fr/rap/r05-422/r05-422.html>. Accessed 15 May 2018
17. Kurko TAT, Saastamoinen LK, Tähkäpää S, et al (2015) Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - A systematic review of register-based studies. *Eur. Psychiatry* 30:1037–1047
18. Cooperstock R, Hill J (1982) The effects of tranquilization: Benzodiazepine use in Canada

19. Smith A (1989) Benzodiazepines - Use & Abuse - A guide for prescribers
20. A consensus statement on the use of Benzodiazepines in specialist mental health services. EAP position paper. (2012). Dublin
21. Ashton H (2005) The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 18:249–255. doi: 10.1097/01.yco.0000165594.60434.84
22. Fang S-Y, Chen C-Y, Chang I-S, et al (2009) Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: a population-based study. *Drug Alcohol Depend* 104:140–146. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.04.017
23. Jacob L, Rapp MA, Kostev K (2017) Long-term use of benzodiazepines in older patients in Germany: a retrospective analysis. *Ther Adv Psychopharmacol* 7:191–200. doi: 10.1177/2045125317696454
24. Johnell K, Fastbom J (2009) The use of benzodiazepines and related drugs amongst older people in Sweden: associated factors and concomitant use of other psychotropics. *Int J Geriatr Psychiatry* 24:731–738. doi: 10.1002/gps.2189
25. Manthey L, Lohbeck M, Giltay EJ, et al (2012) Correlates of benzodiazepine dependence in the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Addiction* 107:2173–2182. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.03975.x
26. Rosman S, Le Vaillant M, Pelletier-Fleury N (2011) Gaining insight into benzodiazepine prescribing in General Practice in France: a data-based study. *BMC Fam Pract* 12:28. doi: 10.1186/1471-2296-12-28
27. Weymann D, Gladstone EJ, Smolina K, Morgan SG (2017) Long-term sedative use among community-dwelling adults: a population-based analysis. *C Open* 5:E52–E60. doi: 10.9778/cmajo.20160056
28. Cunningham CM, Hanley GE, Morgan S (2010) Patterns in the use of benzodiazepines in British Columbia: examining the impact of increasing research and guideline cautions against long-term use. *Health Policy* 97:122–129. doi: 10.1016/j.healthpol.2010.03.008
29. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, et al (2008) Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). *J Affect Disord* 110:84–93. doi: 10.1016/j.jad.2008.01.011
30. Andersen ABT, Frydenberg M (2011) Long-term use of zopiclone, zolpidem and zaleplon among Danish elderly and the association with sociodemographic factors and use of other drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 20:378–385. doi: 10.1002/pds.2104
31. Sjöstedt C, Ohlsson H, Li X, Sundquist K (2017) Socio-demographic factors and long-term use of benzodiazepines in patients with depression, anxiety or insomnia. *Psychiatry Res* 249:221–225. doi: 10.1016/j.psychres.2017.01.046

Table 1: Characteristics of new hypnotic benzodiazepine users from 2007 to 2012

	2007 n=11,392	2008 n=11,081	2009 n=11,489	2010 n=11,512	2011 n=11,342	2012 n=10,734
Socio-demographic characteristics, n (%)						
Female	6,735 (59.1)	6,604 (59.6)	6,819 (59.4)	6,890 (59.9)	6,683 (58.9)	6,370 (59.3)
Sex ratio	0.69	0.68	0.68	0.67	0.70	0.69
Age (mean, SD)	50.5 (17.0)	50.6 (17.0)	51.4 (17.3)	51.3 (17.2)	51.8 (17.6)	51.8 (17.5)
Medical characteristics, n (%)						
Hospitalization ^a	2,276 (20.0)	2,188 (19.7)	2,268 (19.7)	2,392 (20.8)	2,367 (20.9)	2,248 (20.9)
Chronic disease ^a	2,836 (24.9)	2,755 (24.9)	3,044 (26.5)	3,039 (26.4)	3,288 (29.0)	2,982 (27.8)
Medical visit ^a	10,268 (90.1)	9,995 (90.2)	10,163 (88.5)	10,325 (89.7)	10,211 (90.0)	9,579 (89.2)
Other psychotropic drugs ^{a,b}	7264 (63.8)	7246 (65.4)	7339 (63.9)	7491 (65.1)	7549 (66.6)	6998 (65.2)
Specialty of prescriber, n (%)						
General practitioner	9,583 (84.1)	9,263 (83.6)	9,552 (83.2)	9,547 (82.9)	9,280 (81.8)	8,641 (80.5)
Psychiatrist	370 (3.3)	385 (3.5)	394 (3.4)	400 (3.5)	421 (3.7)	446 (4.2)
Other	1,439 (12.6)	1,433 (12.9)	1,543 (13.4)	1,565 (13.6)	1,641 (14.5)	1,647 (15.3)

^a At least one ICD-10 code or dispensation occurrence within 6 months before index date; ^b antiepileptic, antiparkinsonian, psycholeptic and psychoanaleptic

Table 2: Characteristics of new anxiolytic benzodiazepine users from 2007 to 2012

	2007 n=17,870	2008 n=17,527	2009 n=18,306	2010 n=18,659	2011 n=18,371	2012 n=18,940
Socio-demographic characteristics, n (%)						
Female	11,667 (65.3)	11,355 (64.8)	11,996 (65.5)	12,084 (64.8)	11,990 (65.3)	12,232 (64.6)
Sex ratio	0.53	0.54	0.53	0.54	0.53	0.55
Age (mean, SD)	47.9 (17.0)	48.0 (16.9)	48.9 (17.4)	48.2 (17.1)	48.1 (17.4)	48.9 (17.7)
Medical characteristics, n (%)						
Hospitalization ^a	2,688 (15.0)	2,611 (14.9)	2,856 (15.6)	2,817 (15.1)	3,000 (16.3)	3,096 (16.3)
Chronic disease ^a	3,426 (19.2)	3,464 (19.8)	3,884 (21.2)	3,912 (21.0)	4,020 (21.9)	4,289 (22.6)
Medical visit ^a	16,115 (90.2)	15,781 (90.0)	16,256 (88.8)	16,703 (89.5)	16,549 (90.1)	17,053 (90.0)
Other psychotropic drugs ^{a,b}	11,470 (62.2)	11,356 (64.8)	11,763 (64.3)	12,089 (64.8)	11,904 (64.8)	12,371 (65.3)
Specialty of prescriber, n (%)						
General practitioner	15,081 (84.4)	14,640 (83.5)	15,363 (83.9)	15,635 (83.8)	15,300 (83.3)	15,693 (82.9)
Psychiatrist	515 (2.9)	546 (3.1)	547 (3.0)	588 (3.2)	567 (3.1)	669 (3.5)
Other	2,274 (12.7)	2,341 (13.4)	2,396 (13.1)	2,436 (13.0)	2,504 (13.6)	2,578 (13.6)

^a At least one ICD-10 code or dispensation occurrence within 6 months before index date; ^b antiepileptic, antiparkinsonian, psycholeptic and psychoanaleptic

Table 3: Use not in accordance with guidelines among new hypnotic benzodiazepine users from 2007 to 2012

	2007 n=11,392	2008 n=11,081	2009 n=11,489	2010 n=11,512	2011 n=11,342	2012 n=10,734
At least one criterion, n (%)	3,258 (28.6)	3,040 (27.4)	3,468 (30.2)	3,259 (28.3)	3,388 (29.9)	3,108 (29.0)
[95%CI]	[27.8; 29.4]	[26.6; 28.3]	[29.3; 31.0]	[27.5; 29.1]	[29.0; 30.7]	[28.1; 29.8]
Concomitance, n (%)	538 (4.7)	527 (4.8)	492 (4.3)	508 (4.4)	656 (5.8)	543 (5.1)
[95%CI]	[4.3; 5.1]	[4.4; 5.2]	[3.9; 4.7]	[4.0; 4.8]	[5.4; 6.2]	[4.6; 5.5]
Exceeding coverage, n (%) ^a	1,727 (15.2)	1,609 (14.5)	1,779 (15.5)	1,711 (14.9)	1,807 (15.9)	1,673 (15.6)
[95%CI]	[14.5; 15.8]	[13.9; 15.2]	[14.8; 16.1]	[14.2; 15.5]	[15.3; 16.6]	[14.9; 16.3]
Renewal of treatment, n (%) ^b	2,311 (20.3)	2,146 (19.4)	2,583 (22.5)	2,319 (20.1)	2,489 (21.9)	2,247 (20.9)
[95%CI]	[19.5; 21.0]	[18.6; 20.1]	[21.7; 23.2]	[19.4; 20.9]	[21.2; 22.7]	[20.2; 21.7]
Number of criteria, n (%)						
1	2,153 (18.9)	1,985 (17.9)	2,277 (19.8)	2,184 (19.0)	2,097 (18.5)	1,987 (18.5)
[95%CI]	[18.2; 19.6]	[17.2; 18.6]	[19.1; 20.5]	[18.3; 19.7]	[17.8; 19.2]	[17.8; 19.2]
2	892 (7.8)	868 (7.8)	996 (8.7)	871 (7.6)	1,018 (9.0)	887 (8.3)
[95%CI]	[7.3; 8.3]	[7.3; 8.3]	[8.2; 9.2]	[7.1; 8.0]	[8.4; 9.5]	[7.7; 8.8]
3	213 (1.9)	187 (1.7)	195 (1.7)	204 (1.8)	273 (2.4)	234 (2.2)
[95%CI]	[1.6; 2.1]	[1.4; 1.9]	[1.5; 1.9]	[1.5; 2.0]	[2.1; 2.7]	[1.9; 2.5]

^a Within first month after initiation

^b After recommended period (months 2 and 3)

Table 4: Use not in accordance with guidelines among new anxiolytic benzodiazepine users from 2007 to 2012

	2007 n=17,870	2008 n=17,527	2009 n=18,306	2010 n=18,659	2011 n=18,371	2012 n=18,940
At least one criterion, n (%)	3,118 (17.4)	3,104 (17.7)	3,574 (19.5)	3,464 (18.6)	3,431 (18.7)	3,731 (19.7)
[95%CI]	[16.9; 18.0]	[17.1; 18.3]	[18.9; 20.1]	[18.0; 19.1]	[18.1; 19.2]	[19.1; 20.3]
Concomitance, n (%)	720 (4.0)	771 (4.4)	867 (4.7)	865 (4.6)	863 (4.7)	885 (4.7)
[95%CI]	[3.7; 4.3]	[4.1; 4.7]	[4.4; 5.0]	[4.3; 4.9]	[4.4; 5.0]	[4.4; 5.0]
Exceeding coverage, n (%) ^a	2,008 (11.2)	2,047 (11.7)	2,397 (13.1)	2,266 (12.1)	2,270 (12.4)	2,488 (13.1)
[95%CI]	[10.8; 11.7]	[11.2; 12.2]	[12.6; 13.6]	[11.7; 12.6]	[11.9; 12.8]	[12.7; 13.6]
Renewal of treatment, n (%) ^b	1,940 (10.9)	1,847 (10.5)	2,236 (12.2)	2,130 (11.4)	2,110 (11.5)	2,250 (11.9)
[95%CI]	[10.4; 11.3]	[10.1; 11.0]	[11.7; 12.7]	[11.0; 11.9]	[11.0; 11.9]	[11.4; 12.3]
Number of criteria, n (%)						
1	1,777 (9.9)	1,776 (10.1)	1,910 (10.4)	1,935 (10.4)	1,894 (10.3)	2,106 (11.1)
[95%CI]	[9.5; 10.4]	[9.7; 10.6]	[10.0; 10.9]	[9.9; 10.8]	[9.9; 10.7]	[10.7; 11.6]
2	1,132 (6.3)	1,095 (6.2)	1,402 (7.7)	1,261 (6.8)	1,262 (6.9)	1,358 (7.2)
[95%CI]	[6.0; 6.7]	[5.9; 6.6]	[7.3; 8.0]	[6.4; 7.1]	[6.5; 7.2]	[6.8; 7.5]
3	209 (1.2)	233 (1.3)	262 (1.4)	268 (1.4)	275 (1.5)	267 (1.4)
[95%CI]	[1.0; 1.3]	[1.2; 1.5]	[1.3; 1.6]	[1.3; 1.6]	[1.3; 1.7]	[1.2; 1.6]

^a Within first month after initiation; ^b After recommended period (months 4 and 5)

Table 5: Multivariate analysis of factors associated with use not in accordance with guidelines among new hypnotic or anxiolytic users from 2007 to 2012.

	New hypnotic users (n=67,550)				New anxiolytic users (n=109,671)			
	OR _{adj}	95%CI	p value		OR _{adj}	95%CI	p value	
Socio-demographic characteristics								
Female	0.94	0.91	0.98	0.0009	0.82	0.79	0.84	0.0003
More than 65 years old	1.44	1.39	1.50	0.0001	1.08	1.03	1.12	0.0001
Medical characteristics at baseline								
Chronic disease ^a	1.83	1.76	1.91	0.0001	1.76	1.70	1.83	0.0001
Hospitalization ^a	1.32	1.27	1.38	0.0001	1.28	1.23	1.33	0.0001
Other psychotropic treatment ^{a,b}	1.16	1.11	1.20	0.0001	1.21	1.17	1.25	0.0001
Specialty of first prescriber								
Psychiatrist	1.78	1.62	1.96	0.0001	2.11	1.94	2.28	0.0001

^a At least one ICD-10 code or dispensation occurrence within 6 months before index date; ^b antiepileptic, antiparkinsonian, psycholeptic and psychoanaleptic

4.1.4 Discussion des résultats de l'article

Le mésusage des benzodiazépines était très fréquent en population générale ambulatoire, avec peu de différences selon les années. La proportion de patients présentant au moins un des critères de mésusage étudiés variait de 17,4% à 19,7% pour les nouveaux utilisateurs de benzodiazépines à indication anxiolytique, et de 28,3% à 30,2% des nouveaux utilisateurs de benzodiazépines à indication hypnotique. La proportion des nouveaux utilisateurs présentant une durée d'utilisation de benzodiazépines supérieure aux recommandations françaises variait de 14,5% à 15,9% pour les benzodiazépines à indication hypnotique et variait entre 11,2% et 13,1% pour les benzodiazépines à indication anxiolytique. Cette proportion de mésusage était cohérente avec celle retrouvée dans le rapport de 2017 précédemment cité de l'ANSM qui évaluait à 14% la proportion de nouveaux utilisateurs avec une durée de traitement trop longue. Cette étude a permis également d'évaluer un critère de mésusage peu étudié, l'utilisation concomitante de plusieurs benzodiazépines. Cette proportion de mésusage variait entre 4% et 4,7% pour les benzodiazépines à indication hypnotique et entre 4,3% et 5,8% pour les benzodiazépines à indication anxiolytique.

La recherche de facteurs associés au mésusage a mis en évidence deux éléments d'intérêt. Le premier est l'association entre un mésusage des benzodiazépines et l'utilisation concomitante de psychotropes et l'association entre ce mésusage et une première prescription par un psychiatre. L'association entre l'initiation d'un traitement par benzodiazépine par un psychiatre et un mésusage de ces molécules a déjà été décrite dans la littérature. En Allemagne, dans une cohorte de plus de 32 000 patients de plus de 65 ans, une durée de traitement par benzodiazépine supérieure à 6 mois était statistiquement associée à une prescription par un neurologue ou un psychiatre (HR 1,47 ; IC95% 1,23-1,76) (120).

Le second élément est l'association entre le mésusage des benzodiazépines et la présence d'une pathologie chronique et l'association entre le mésusage et la présence d'une hospitalisation en MCO dans les 6 mois précédant l'inclusion. Ces deux associations étaient retrouvées quelle que soit l'indication de la benzodiazépine. Ces deux critères ont été considérés ici comme des marqueurs d'un mauvais état de santé générale. L'association entre l'usage des benzodiazépines et un mauvais état de santé générale avait déjà été étudiée en France, dans la cohorte PAQUID, incluant près de 3 000 sujets âgés. L'utilisation des benzodiazépines était associée à un mauvais état de santé perçu (OR 1,63 ; IC95% 1,33-2,0) (121). De même, aux Pays-Bas, l'analyse d'une cohorte de près de 2 000 patients âgés de 55 à 64 ans suivis pendant 10 ans montrait que l'usage d'au moins une benzodiazépine était associée à la présence d'une

pathologie chronique (OR 1,86 ; IC95% 1,11-3,10) (122). Une association entre une utilisation au long cours des benzodiazépines et des morbidités somatiques avait été retrouvée dans la population générale française ; un score élevé de multimorbidité somatique était associé à une utilisation chronique des benzodiazépines (RR 4,88 ; IC95% 4,16-5,65) (123).

Il semble donc que le mésusage des benzodiazépines soit augmenté en présence d'une pathologie chronique, psychiatrique ou non psychiatrique. Les patients présentant une pathologie psychiatrique sont plus à risque de présenter également des comorbidités somatiques chroniques (124). Il est donc difficile avec cette seule étude de savoir si le mésusage des benzodiazépines est augmenté chez les patients souffrant d'une pathologie chronique quelle qu'elle soit (et donc potentiellement psychiatrique) ou s'il n'est augmenté que chez les patients avec une pathologie psychiatrique. Ainsi, il paraît nécessaire, pour répondre pertinemment aux objectifs de cette thèse, de comparer le mésusage des benzodiazépines en différenciant le risque selon les pathologies chroniques somatiques et les pathologies psychiatriques.

4.2 Etude du mésusage des benzodiazépines en population souffrant de pathologies chroniques, psychiatriques et non psychiatriques, traitée en ambulatoire

Comme montré dans l'étude précédente, en population ambulatoire, le mésusage des benzodiazépines semblait associé à la présence d'une pathologie psychiatrique, mais également à un mauvais état de santé générale. Cependant, la présence d'une pathologie psychiatrique et d'une pathologie chronique somatique sont fortement associées. En effet, le risque de comorbidités somatiques est augmenté chez les patients atteints de pathologies psychiatriques. Par exemple, une étude menée sur les bases de données de l'assurance maladie danoise, incluant plus de 5 400 000 personnes, montrait chez plus de 30 000 patients avec un trouble schizophrénique que le risque d'avoir une pathologie somatique quelle qu'elle soit était accru avec un HR supérieur à 2 (124). De même, l'association entre pathologie chronique somatique et comorbidités psychiatriques a été montrée dans plusieurs pathologies.

Tout d'abord, dans une étude menée dans les bases de données de l'assurance maladie taiwanaise et incluant plus de 27 000 patients avec un diagnostic de cancer colorectal, ceux-ci avaient un risque beaucoup plus élevé que les témoins (sans cancer colorectal) de développer un trouble de l'humeur (HR 3,05 ; IC95% 2,89-3,20) (125). Une étude menée dans les bases de données de l'assurance maladie norvégienne et dans le registre national des cancers norvégien montrait que les patients avec un cancer diagnostiqué il y a dix ans étaient plus exposés aux benzodiazépines (88,3 vs 77,9/1000) et aux molécules apparentées aux benzodiazépines (118,1 vs 97,4/1000) que la population générale (126). De plus, en France, dans une étude menée dans les bases de données de l'assurance maladie, la prévalence annuelle de consommation de benzodiazépines pendant plus d'un mois était de 40% chez les patients avec un cancer depuis plus de deux ans et de 35% dans la population sans diagnostic de cancer ($p < 0,01$) (127).

Dans le cadre des maladies cardiovasculaires, une étude anglaise a montré, chez près de 7 000 patients, que les maladies coronariennes (OR 1,92 ; IC95% 1,16-3,19) et des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires comme l'obésité (OR 1,47 ; IC95% 1,07-2,01), ou la consommation de tabac (OR 1,55 ; IC95% 1,19-2,04) étaient associés à une détresse psychique importante (128). De même, dans une étude réalisée dans sept hôpitaux allemands, sur plus de 300 patients avec une pathologie cardiaque, 40% présentaient un trouble dépressif dans l'année de suivi (129).

Dans le cadre du diabète, une revue systématique de la littérature décrivait une prévalence de la dépression plus de trois fois plus élevée chez les patients présentant un diabète de type 1 que dans la population générale (12% vs 3,2%) et deux fois plus élevée chez les patients avec un diabète de type 2 que dans la population générale (19,1% vs 10,7%) (130).

Enfin, dans les bases de données de l'assurance maladie taiwanaise, une cohorte a suivi pendant treize ans la consommation de benzodiazépines et molécules apparentées chez des patients infectés par le VIH. Ils avaient une fréquence d'utilisation de benzodiazépine très supérieure à celle de la population générale (OR 8,70 ; IC95% 6,82-10,97), ainsi qu'un risque accru d'utilisation au long cours (OR 5,06 ; IC95% 3,63-77,04) (131). Ces patients atteints d'une pathologie somatique chronique sont donc, comme les patients avec une pathologie psychiatrique, potentiellement plus exposés au mésusage des benzodiazépines. Il paraissait donc nécessaire, pour étudier le mésusage des benzodiazépines en population ambulatoire souffrant d'une pathologie psychiatrique de pouvoir le comparer au mésusage dans d'autres pathologies chroniques. En d'autres termes, il s'agissait de distinguer l'impact de toute pathologie chronique de celui d'une pathologie psychiatrique sur une utilisation des benzodiazépines hors recommandations.

Cette deuxième étude a donc été réalisée pour (i) évaluer le mésusage des benzodiazépines chez les patients atteints de pathologies chroniques, psychiatriques ou non psychiatriques, (ii) comparer le mésusage entre ces différentes populations, (iii) rechercher les facteurs de risque associés à ces différentes pathologies et (iv) estimer un sur-risque potentiellement dû à une pathologie somatique chez les patients souffrant déjà d'une pathologie psychiatrique.

Pour répondre à ces objectifs, six cohortes non mutuellement exclusives ont été créées dans l'EGB. Une cohorte à inclusion dynamique entre 2007 et 2014 a été créée, incluant tous les patients initiant un traitement par benzodiazépine sur cette période. Comme dans l'étude précédente, les sujets étaient considérés comme des nouveaux utilisateurs de benzodiazépine s'ils n'avaient eu aucun remboursement de benzodiazépine dans l'année précédant le début de leur traitement. Comme précédemment, l'inclusion des utilisateurs incidents uniquement visait à réduire le risque de biais de déplétion des susceptibles. La date d'initiation du traitement constituait la date de référence de notre étude. Les sujets étaient suivis pendant deux ans. Cette cohorte était ensuite stratifiée en six cohortes de patients présentant une des pathologies étudiées, non mutuellement exclusives.

Les patients atteints d'une pathologie psychiatrique étaient ceux présentant un trouble de l'usage de substances, un trouble psychotique, un trouble bipolaire, un trouble dépressif, un

trouble anxieux, un trouble de l'adaptation, un trouble du comportement alimentaire ou un trouble de la personnalité. Quatre groupes de pathologies chroniques somatiques ont été considérés dans cette étude. Tout d'abord, les pathologies cardiovasculaires étaient constituées d'un syndrome coronarien aigu ou chronique, une maladie coronarienne, un accident vasculaire cérébral ou des séquelles d'accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, une artériopathie obstructive des membres inférieurs, une arythmie, une maladie valvulaire ou une embolie pulmonaire. Les patients atteints de diabète étaient ceux présentant un diabète de type 1 ou 2. Les patients atteints de cancer étaient ceux présentant un cancer du sein, du côlon, du poumon ou de la prostate, en cours ou sous surveillance. Les patients avec une pathologie inflammatoire chronique étaient ceux avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, une arthrite rhumatoïde ou une spondylarthrite ankylosante. Les patients présentant plusieurs pathologies chroniques pouvaient donc être inclus dans plusieurs cohortes. Enfin, une cohorte a été constituée avec les patients n'ayant aucune pathologie chronique sur la période d'intérêt, qu'elle soit somatique ou psychiatrique.

Ces pathologies ont été sélectionnées pour être représentatives d'un potentiel risque vital à court terme perçu comme élevé (cancer et maladies cardiovasculaires) ou faible (diabète et maladies inflammatoires chroniques). En effet, la gravité perçue de la maladie pourrait être un facteur influençant le stress et l'anxiété et donc potentiellement l'usage de benzodiazépines. Cependant, la douleur chronique des maladies inflammatoires pourrait également influencer une telle utilisation de médicaments à visée anxiolytique ou hypnotique.

Pour identifier ces populations dans l'EGB, la cartographie des pathologies de la CNAM a été utilisée (132). Celle-ci présente des méthodes d'identification de 56 groupes de pathologies, non exhaustives, dont celles décrites précédemment. Ces algorithmes d'identification peuvent varier selon la pathologie d'intérêt mais reposent principalement, dans une année d'étude donnée, sur la présence d'une ALD avec le code CIM-10 d'intérêt en cours, et/ou une hospitalisation en MCO avec un diagnostic principal, relié ou associé avec le code CIM-10 d'intérêt.

L'exposition aux benzodiazépines a été identifiée par les remboursements avec les codes ATC correspondant aux molécules d'intérêts, classés comme hypnotiques ou anxiolytiques (Tableau 1) (133). Les recommandations françaises stipulant des durées maximales de traitement différentes pour les benzodiazépines à indication hypnotique ou anxiolytique, ces recommandations ont été prises en compte pour évaluer le mésusage des benzodiazépines. Cependant, pour faciliter la comparaison entre tous les groupes, les résultats ont été présentés

sans tenir compte de l'indication de la benzodiazépine. Comme la dose journalière consommée et la durée du traitement n'étaient pas disponibles dans l'EGB, nous avons dû approximer la durée de traitement par benzodiazépine. Elle a été calculée à partir des dates de remboursement de benzodiazépines renseignées dans l'EGB. Étant donné que la prescription d'une benzodiazépine par un médecin a une durée maximale de 28 jours, nous avons considéré que chaque remboursement d'une benzodiazépine initiait un épisode de traitement de 28 jours. L'interruption du traitement par benzodiazépine a été considérée comme ayant eu lieu en l'absence d'une ordonnance de renouvellement 56 jours après le dernier remboursement (c'est-à-dire la période de 28 jours suivant la fin présumée du dernier épisode de traitement). La durée de l'épisode de traitement a été calculée indépendamment du type de benzodiazépine prescrite, c'est-à-dire sans tenir compte d'un changement potentiel de molécule durant l'épisode.

Le mésusage des benzodiazépines a été défini en accord avec les recommandations françaises. Le premier critère de mésusage était une utilisation plus longue que les recommandations. Comme dit précédemment, les recommandations françaises font la distinction entre les benzodiazépines à indication hypnotique dont la durée de traitement maximale recommandée est de quatre semaines (28 jours) et les benzodiazépines à indication anxiolytique, dont la durée de traitement maximale recommandée est de douze semaines (84 jours). Le deuxième critère de mésusage étudié était l'utilisation d'une benzodiazépine à demi-vie d'élimination longue (plus de 20 heures) chez le sujet fragile, c'est à dire un sujet de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans avec des polymorbidités (au moins deux ALD déclarées ou en cours dans les six mois précédant la date de référence ou au moins cinq médicaments différents remboursés dans le mois précédant la date de référence). Les benzodiazépines à demi-vie d'élimination longue étaient le nitrazépam, le flunitrazépam, le bromazépam, le clobazam, le clorazépate potassique, le diazépam, le loflazépate, le nordazépam et le prazépam (Tableau 1). Le troisième critère de mésusage était l'utilisation concomitante de deux benzodiazépines ou plus. Il a été défini comme le remboursement d'au moins deux benzodiazépines différentes dans une même période de 28 jours. Enfin, le mésusage a aussi été défini globalement, comme la présence d'au moins un des critères précédents.

Les utilisateurs de benzodiazépines incidents ont été décrits selon le sexe, l'âge à la date de référence et les caractéristiques médicales au cours des six mois précédant l'inclusion. Les caractéristiques médicales comprenaient la présence d'au moins une hospitalisation au cours des six mois précédant la date de référence, la présence d'une des pathologies chroniques

concernées, l'état de santé globale calculé à l'aide d'un score d'évaluation des multimorbidités somatiques, *l'Individual Chronic Condition* (ICC score) (123). L'ICC score est calculé grâce aux remboursements d'un certain nombre de médicaments, identifiés par leurs codes ATC et considérés comme marqueurs de la présence d'une pathologie somatique chronique, selon la classification d'Huber (134). La spécialité du médecin prescripteur de la benzodiazépine a également été décrite, catégorisée en psychiatre libéral, praticien hospitalier (dont la spécialité est inconnue) et autres médecins (principalement des médecins généralistes). Cette classification permettait de tenir compte des habitudes de prescription potentiellement différentes des psychiatres par rapport aux autres spécialités, comme le suggérait l'article précédent.

Le mésusage a été décrit globalement et pour chaque critère dans toutes les pathologies étudiées, ainsi que dans le groupe n'ayant aucune pathologie chronique d'intérêt. Enfin, l'association entre une situation de mésusage et une pathologie psychiatrique ou non psychiatrique chronique a été évaluée grâce à des modèles multivariés de régression de Cox. Ces modèles étaient réalisés avec un pas de recueil des données tous les deux mois. Ainsi, différents modèles incluaient comme variable à expliquer la présence globale d'un mésusage ou un des critères de mésusage. Les principales variables explicatives étaient la présence d'une des pathologies d'intérêt à la date de référence ou apparue pendant le suivi de deux ans. Les modèles étaient tous ajustés sur l'âge (plus ou moins de 65 ans), le sexe, un antécédent d'hospitalisation dans les six mois précédant la date de référence, un ICC score élevé (au-dessus du 3^{ème} quartile de la population totale incluse dans l'étude), la spécialité du prescripteur du traitement par benzodiazépine et la délivrance d'antidépresseurs (à chaque recueil de données, un patient ayant reçu un remboursement d'un antidépresseur dans le mois passé était considéré comme consommateur d'antidépresseur). Les critères de censure de ces modèles étaient l'apparition d'un des critères de mésusage (variable pour chaque modèle), le décès du patient ou la fin du suivi (deux ans après la date de référence). Enfin, nous avons évalué un éventuel sur-risque de mésusage des benzodiazépines chez les patients avec une pathologie psychiatrique et une comorbidité non psychiatrique chronique. Pour cela, nous avons réalisé un modèle de régression de Cox spécifiquement chez les patients avec une pathologie psychiatrique, incluant les mêmes variables que les modèles précédents.

Les résultats de cette étude sont présentés dans l'article suivant qui est actuellement soumis pour publication.

4.2.1 Troisième article : Mésusage des benzodiazépines chez les patients atteints de pathologies chroniques psychiatriques et non-psychiatriques

Benzodiazepine misuse in patients with psychiatric and non-psychiatric chronic disorders

Arnaud Panes¹, Hélène Verdoux^{1,3}, Annie Fourrier-Réglat^{1,2}, Driss Berdai², Antoine Pariente^{1,2}, Marie Tournier^{1,3}

Affiliations:

1. Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
2. University hospital of Bordeaux, Public Health Department, Medical Pharmacology Unit, F-33000 Bordeaux, France
3. Hospital Charles Perrens, F-33000 Bordeaux, France

Benzodiazepine misuse in patients with psychiatric and non-psychiatric chronic disorders

Arnaud Panes¹, Hélène Verdoux^{1,3}, Annie Fourrier-Réglat^{1,2}, Driss Berdaï², Antoine Pariente^{1,2},
Marie Tournier^{1,3}

Affiliations:

1. Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
2. University Hospital of Bordeaux, Public Health Department, Medical Pharmacology Unit, F-33000 Bordeaux, France
3. Hospital Charles Perrens, F-33000 Bordeaux, France

Correspondence to:

Marie Tournier, MD PhD

mtournier@ch-perrens.fr

Bordeaux Population Health Research Center INSERM U1219

Case 121 ▪ PHARMACIE 4 ▪ 3ème étage

146 rue Léo Saignat ▪ 33076 Bordeaux cedex ▪ France

Tel: +33 5 57 57 15 92, Fax: +33 5 57 57 95 11

Abstract

Objective: This study aimed at quantifying benzodiazepine misuse in patients with psychiatric and non-psychiatric chronic diseases and assessing the risk of misuse associated with these diseases.

Method: A cohort study was conducted in the French health insurance databases, including 254,488 new benzodiazepine users between 2007 and 2014. Psychiatric, cardiovascular, cancer, diabetes and inflammatory diseases were identified. Patients were followed for 2 years. Benzodiazepine misuse was defined as excessive treatment duration, use of long half-life drugs in older patients and concomitant use of several benzodiazepines. Cox models identified the factors associated with benzodiazepine misuse.

Results: Misuse was very frequent, ranging from 44.9% to 68.1%. Each chronic disease was independently associated with benzodiazepine misuse, with a slight increase in patients with chronic inflammatory disease (HR=1.07; 95%CI 1.03-1.13) or diabetes (HR=1.09; 1.06-1.12), a higher risk in those with chronic cardiovascular disease (HR=1.34; 1.31-1.37) or cancer (HR=1.30; 1.25-1.35) and the highest risk in those with psychiatric disease (HR=2.04; 2.00-2.09).

Conclusion: Patients with chronic disease have a high risk of benzodiazepine misuse leading to a higher exposure than recommended. Prescribers should be aware of the need to comply with the recommendations, especially in these patients who are the most frail and vulnerable to adverse events.

Keywords

Highlights

Misuse of benzodiazepines was very frequent in all populations

All chronic diseases were associated with an excessive exposure to benzodiazepines

Misuse was more frequent in psychiatric diseases than in non-psychiatric ones

The increase in benzodiazepine misuse was uneven across non-psychiatric diseases

1 Background

Long-term use of benzodiazepines has been shown to be associated with an increase in several risks, including withdrawal syndromes, cognitive decline or dementia and a decreased efficacy for anxiety and sleep disturbances [1–3]. In addition, the pharmacological action of benzodiazepines exposes users to an increased risk of respiratory distress, sedation and falls, particularly in the elderly [4–6]. To prevent adverse events and chronic use of these molecules, many countries have published practice guidelines based on those of the National Institute for Health and Care Excellence [7,8]. They recommend that use should not exceed four weeks and that drugs should not be combined.

Misuse of benzodiazepines is defined as a use not compliant with recommendations. Misuse that leads to an excessive exposure to these drugs, such as a too long duration of treatment, a too high daily dosage and the combination of at least two drugs, could pose additional safety problems in populations with chronic diseases. Such patients might be more prone to both misuse and some specific risks related to misuse. Patients with psychiatric chronic disorders are particularly high users of benzodiazepines, which are frequently prescribed to alleviate anxiety and insomnia [9,10]. Moreover, they might be more likely to present with benzodiazepine misuse due to the severity of these symptoms. It was previously shown that long-term benzodiazepine treatments are more frequent when prescribed by a psychiatrist [11]. The need for treatment recommendations specific to this population is questioned. However, the type of disease, psychiatric or not, might not be the only risk factor of misuse since chronicity and severity might also impact the risk of benzodiazepine misuse. Indeed, patients with non-psychiatric chronic diseases such as cancer [12–14], cardiovascular diseases [15–17] or diabetes [18–20] use benzodiazepines more often than the general population [21–24]. It is therefore questionable whether the risk of misuse is increased in these particularly vulnerable populations with

psychiatric or non-psychiatric conditions, and whether the increase in this risk is similar across these different chronic diseases.

The main objective of the study was to investigate the frequency of benzodiazepine misuse in patients with psychiatric and non-psychiatric chronic diseases and to assess the risk of misuse specifically associated with each of them. Secondary objectives were to identify (i) criteria of misuse specifically associated with each chronic disease; and (ii) an over-risk of benzodiazepine misuse in users with chronic psychiatric disorders due to the existence of non-psychiatric comorbid chronic disorders.

2 Methods

2.1 Study design and data sources

A cohort study was conducted using reimbursement health data from the Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) database. The EGB is a representative sample of the French population covered by the national healthcare insurance system (approximately 90% of the whole population, irrespective of socio-economic status) obtained by 1/97th random sampling. It was created by the public health insurance administration to allow longitudinal academic research. It contains basic demographic data such as sex, date of birth and year of death, and all outpatient healthcare reimbursements including drug dispensing with characteristics of the prescriber, date of reimbursement, the dosage and the quantity of dispensed units (e.g., tablets). It does not provide medical diagnoses associated with outpatient healthcare. However, diagnosis is available for some patients suffering from one of 30 recognized long-standing diseases, including psychiatric and non-psychiatric conditions, as they may benefit from long-standing disease status, an administrative status giving access to treatment free of charge for the disease concerned. The EGB database is linked to the national hospital discharge summary database which is used to assess economic hospital activity (Programme de médicalisation des systèmes d'information, PMSI) and contains hospital data such as diagnoses and medical, surgical, or biological acts, but

not drug treatments. The PMSI covers all public and private French hospitals except for psychiatric and military hospitals. Medical diagnoses are available through the hospital discharge database and long-standing disease status, and are coded using the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10).

A cohort was formed from these French healthcare claim databases with dynamic inclusion between 2007 and 2014 of all subjects with a first benzodiazepine dispensing. The date of first dispensing of benzodiazepines was considered as the index date. Subjects were followed up for two years after the index date. This observational study on anonymized medico-administrative data was conducted in accordance with French ethics regulations.

2.2 Study population

The study population comprised all people with at least one benzodiazepine dispensing between 2007, January 1st and 2014, December 31st, with no benzodiazepine dispensing over the previous year, in order to include only subjects with a new benzodiazepine treatment and to minimize the depletion of susceptibles effect. The population was stratified in sub-groups according to their chronic disease: (i) patients with a psychiatric disorder (i.e. substance use, psychotic, bipolar, depressive, anxiety, adjustment, eating and personality disorders); (ii) patients with cardiovascular diseases (i.e. acute coronary syndrome, chronic coronary artery disease, stroke, stroke sequelae, acute heart failure, chronic heart failure, obliterative arteriopathy of the lower limbs, arrhythmia, valve disease or pulmonary embolism); (iii) diabetes; (iv) cancer in progress or under surveillance (i.e. breast, colon, lung or prostate); (v) chronic inflammatory diseases (i.e. chronic inflammatory bowel diseases, rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis); (vi) patients with no record of long-standing disease status over the study period. For patients with cancer, only those with one of the most common cancers were included, i.e. prostate, breast, lung and colon cancers [25]. Patients with long-standing disease status could belong to more than one sub-group. These chronic diseases were selected according to the variety of their prognosis and their

pain symptoms, e.g. cancer and cardiovascular diseases might be life-threatening and painful, chronic inflammatory diseases mainly painful and diabetes more insidious than the others. They were identified using algorithms developed by the French health insurance team and based on the presence of a long-standing disease status recorded in the database and/or of a hospitalization in the past year with the specific ICD-10 codes [26]. Subjects without any long-standing disease status were considered as having no chronic conditions.

2.3 Benzodiazepine exposure

In the EGB, benzodiazepine and z-drugs were identified by their ATC codes and categorized as hypnotics (lormetazepam, lorazepam, nitrazepam, estazolam, temazepam, flunitrazepam) or anxiolytics (alprazolam, bromazepam, clobazam, clorazepate, clotiazepam, diazepam, ethyl loflazepate, lorazepam, nordazepam, oxazepam) (ref ATC). Z-drugs (zolpidem, zopiclone) are hereafter termed hypnotic benzodiazepines like other hypnotic benzodiazepines. Liquid forms were not considered in this study owing to the infrequent use of the oral forms of diazepam and prazepam in the outpatient population and the special indication for injectable forms. Moreover, liquid forms did not allow treatment duration to be computed. The French recommendations distinguish between benzodiazepines with hypnotic and anxiolytic indications, in particular because of the faster pharmacological tolerance for hypnotic effects than for anxiolytic effects [27]. Although these differences in recommendations were considered for the analyses, the results are presented independently of the indication to facilitate comparison between the study populations and with other studies. Indeed, in many countries, there is no difference in recommendation between the hypnotic and anxiolytic indications of benzodiazepines [28,29].

As daily dosage and duration of treatment were not available in the database, some assumptions were used to compute treatment duration. Duration of benzodiazepine treatment was estimated using information on dates of successive benzodiazepine dispensing. Since dispensing is issued for a maximum of 28 days, we defined discrete 28-day periods after each dispensing. We postulated

that the cumulative duration of benzodiazepine treatment was 28 days, irrespective of the number of dispensings over each 28-day period. Discontinuation of benzodiazepine treatment was considered to have occurred in the absence of a renewal dispensing 56 days after the last dispensing (*i.e.* the 28-day period following the putative end of the last dispensing). Duration of treatment episode was calculated irrespective of the type of benzodiazepines prescribed, *i.e.* without considering any switch from a benzodiazepine product to another over the episode.

2.4 Benzodiazepine misuse

Benzodiazepine misuse was defined according to the French recommendations that are provided in the summary of product characteristics and the package leaflet. The first criterion of misuse corresponded to a treatment duration longer than recommended. French practice guidelines distinguish between hypnotics and anxiolytics. They limit treatment duration to four consecutive weeks maximum for hypnotic benzodiazepines (*i.e.* 28 days) and 12 consecutive weeks maximum for anxiolytic benzodiazepines (*i.e.* 84 days). Always in accordance with French guidelines, the second criterion of misuse was the use of long half-life benzodiazepines (more than 20 hours) in persons with fragile health defined as being over 75 years old or over 65 years and with polymorbidities, *i.e.* with more than one long-standing disease status recorded in the six months preceding the index date, or more than five different drugs dispensed in the month before and after the index date. Long half-life benzodiazepines were nitrazepam, flunitrazepam, bromazepam, clobazam, potassic clorazepate, diazepam, loflazepate, nordazepam and prazepam. Concomitant use of two or more benzodiazepine drugs was considered as the third criterion of misuse. It was defined as dispensing of at least two drugs over the same 28-day period. Lastly, a global misuse variable was defined as the presence of at least one criterion of misuse.

2.5 Statistical analysis

Since the EGB database is exhaustive for the variables considered, there were no missing values. Incident benzodiazepine users were described by sex, age at index date, and medical

characteristics in the six months prior to inclusion. Medical characteristics included the presence of at least one hospitalization in the six months preceding the index date, the presence of one of the chronic diseases concerned, and global health status computed using the Individual Chronic Condition score (ICC) [30]. The specialty of the physician who initiated the benzodiazepine treatment was categorized as private psychiatrist, hospital practitioner (for whom specialty was unknown) and others in order to distinguish psychiatrists who might have particular prescription habits [11]. To use the ICC score as a proxy of poor general health and after describing it globally as a quantitative variable, a qualitative variable was defined as an ICC score above the third quartile of the whole population. Frequency of benzodiazepine misuse was described globally (i.e. at least one misuse criterion) and separately for each criterion over the follow-up. Because of its definition, misuse of a benzodiazepine drug with a long half-life was assessed only in subjects considered as having fragile health. Description analyses were performed with respect to the whole population and each sub-group presenting with a specific chronic disease or no recording of any long-standing disease status.

The association between benzodiazepine misuse and psychiatric and non-psychiatric chronic diseases was assessed by multivariate Cox regression models. Each model assessed risk factors of each variable to be explained: global misuse and each criterion of misuse (too long duration, excessive dosage and combination of drugs). The main explanatory variables were each of the psychiatric and non-psychiatric chronic conditions at the index date or emerging during the follow-up that were simultaneously introduced in the models. Others were age (less than 65 years and 65 years or older); sex; hospitalization in the six months preceding the index date (presence/absence); high ICC score; the specialty of the benzodiazepine prescriber and antidepressant use (at each data collection, patients who had been prescribed at least one antidepressant in the previous month were considered to be using an antidepressant at that time). The variables included in the model were collected every two months over the first two

years following the index date. Interactions between psychiatric and non-psychiatric chronic diseases were assessed. The criteria for censorship in the Cox modelling were the appearance of the considered misuse criterion, death or the end of follow-up, two years after inclusion.

To identify over-risk of benzodiazepine misuse in patients with psychiatric chronic disorders due to the existence of other comorbid non-psychiatric chronic diseases, a Cox regression model was performed only in patients with chronic psychiatric pathology with the same explanatory variables as the previous models.

3 Results

3.1 Description of study population

Between 2007 and 2012, the number of subjects identified in the EGB as new benzodiazepine users was 254,488. They were more often women (62.4%) and had a median age of 50 years with an interquartile range (IQR) of 30-63 years (Table 1). They had a median ICC score of 0.58 (IQR 0.31-0.87) and almost half of them had at least one hospitalization for any reason in the year preceding the index date (47.8%). The benzodiazepine treatment was rarely prescribed by a private psychiatrist (2.3%) and was initiated by non-psychiatrists in more than 80.2% of cases. Among new users of benzodiazepine, 44,510 (17.5%) subjects were identified as having one of the chronic diseases of interest: cardiovascular diseases (7.3%), psychiatric diseases (5.0%), diabetes (5.0%), cancers (2.2%) and inflammatory diseases (1.7%). About half of the study population (44.9%) misused benzodiazepines within the two years following treatment initiation (Table 2). The most frequent misuse criterion was the use of a benzodiazepine with a long half-life in subjects with fragile health (44.9% among 35,496 subjects), followed by a longer duration of use than recommended (33.9%), and the concomitant use of several benzodiazepines (22.5%).

Patients' age was similar across sub-cohorts, except for cancer patients whose median age was 21 years higher than in the whole population (Table 1). The proportion of patients who were prescribed a benzodiazepine by a private psychiatrist was lower in all sub-cohorts than in the whole population except for patients with psychiatric disorders, where this proportion was three times higher than in the whole population (7.1%). The proportion of patients with at least one misuse criterion was higher in patients with a psychiatric disorder (68.1%) than in patients with other chronic conditions. However, patients with non-psychiatric chronic conditions had a higher overall misuse rate than the whole population. The proportion of patients with fragile health with long half-life benzodiazepines was similar in all sub-cohorts. However, the frequency of the other two misuse criteria, namely the concomitant use of several benzodiazepines and longer treatment

duration than recommended, was the highest in patients with psychiatric disorders (35.6% and 60.0% respectively). For non-psychiatric chronic diseases, concomitant use of several benzodiazepines was generally as frequent as in the whole population. The frequency of treatment duration longer than recommended was similar across non-psychiatric diseases but higher than in the whole population. Although the proportion of subjects without any chronic disease who misused benzodiazepines was also very high (41.2%), it was the lowest in the sub-cohorts, except of the concomitant use of several benzodiazepines which was about the same as in the total population.

3.2 Association between benzodiazepine misuse and psychiatric and non-psychiatric chronic diseases

All chronic diseases were independently associated with an increased risk of misuse, all other factors being equal (Table 3). There was no interaction between psychiatric and non-psychiatric diseases. Diabetes and chronic inflammatory diseases were very weakly associated with an increased risk of misuse, cancer and chronic cardiovascular diseases were associated with a medium risk, and chronic psychiatric diseases were strongly associated with the risk of misuse. The impact of psychiatric diseases was significantly higher than that of non-psychiatric diseases, without any overlap between confidence intervals of hazard ratios. All chronic diseases were associated with a longer duration of treatment than recommended, but the size of the effect of chronic psychiatric disease was significantly higher than that of non-psychiatric diseases (Table 3). Diabetes and chronic inflammatory diseases were not associated with the concomitant use of at least two benzodiazepines and, as previously, the size of the effect of chronic psychiatric disease was significantly higher than that of non-psychiatric diseases. Finally, no chronic disease was associated with an increased risk of the use of drugs with long elimination half-life in patients with fragile health. Presenting with diabetes reduced this risk.

In patients with psychiatric disorders, several variables were associated with an increased risk of benzodiazepine misuse such as age, prescription by a psychiatrist or a hospital practitioner (Table 4). The existence of inflammatory disease or diabetes was very weakly or not associated, while the existence of cardiovascular disease or cancer was strongly associated with a misuse over-risk.

4 Discussion

Benzodiazepine misuse was very frequent in all study groups, even in patients without any chronic disease, ranging from almost half of users in the whole population to more than two-thirds of the population with psychiatric disorders. While all chronic disease increased the risk of misuse, the independent effect of psychiatric diseases was the highest. Thus, presenting with a chronic psychiatric condition and prescription by a psychiatrist were strongly associated with a higher risk of misuse. This is consistent with a previous study that found an association between benzodiazepine misuse and a first prescription by a psychiatrist in the general population [11]. The risk of misuse was increased in non-psychiatric chronic conditions with a gradient of risk ranging from a slight increase in subjects with chronic inflammatory disease or diabetes to a higher risk in patients with chronic cardiovascular disease or cancer. This association between non-psychiatric morbidity and misuse of benzodiazepines had already been shown in somatic conditions and in chronic pain [31,32]. It was shown even in patients with psychiatric morbidity in the present study. It might be explained by various mechanisms, which may run concurrently. The first is that patients with chronic diseases have frequent medical consultations, which increases the probability of receiving a prescription and of renewal of this prescription. The second is related to the stress generated by any chronic disease, but particularly by painful or life-threatening conditions, which may lead to anxiety or sleep disturbances. The third concerns prescription habits of physicians who may not be aware of guidelines or who may not trust them because they are unaware of the scientific data upon which they are based. Thus, they renew the prescription of benzodiazepine as long as symptoms exist, even in the event of chronic diseases. A supplementary mechanism may exist in patients with psychiatric chronic disease, as a non-psychiatric disease may trigger a psychiatric relapse leading to the over-risk that was found.

The associations between the different misuse criteria and the different chronic diseases studied were not homogeneous. The most frequent misuse criterion was the use of a long half-life

benzodiazepine in patients with fragile health, but it was not increased by the presence of a chronic disease of any type. The least frequent was the use of two or more benzodiazepine drugs concomitantly, next to a longer duration of treatment than recommended. The frequency of both these criteria (that correspond to an increased exposure to benzodiazepines) was increased in the presence of most chronic diseases, but particularly of psychiatric disease. However, the concomitant use of benzodiazepines was not associated with diabetes or inflammatory diseases, which are not life-threatening conditions in the short-term even though they are painful.

The main strength of this study is the source of the population, a database representative of nearly 90% of the French population. This database exhaustively documents reimbursed treatment since benzodiazepines are prescription-only drugs in France. With more than 700,000 people, the EGB allowed new benzodiazepine users to be analyzed with sufficient statistical power. The study may also have methodological limitations. First, given the packaging and prescribing rules that exist for benzodiazepines in France, it was considered that a benzodiazepine dispensing covered a period of 28 days, although the actual use by patients was not known. In addition, chronic diseases were identified by combining ICD-10 dates and codes for registration with long-term disease status and hospitalizations. The date between the onset of the disease and the recording of a long-term disease status may differ. Some chronic diseases might not be identified, which might have led to underestimating the observed associations. Finally, drugs prescribed during hospital stay were not available, which might have led to underestimating the duration of treatment, and thus the frequency of misuse and the associations observed. However, a hospitalization would have been falsely identified as a discontinuation of treatment if it was in progress on the day of discontinuation of coverage of the last dispensing and lasted more than 28 days after it.

While the misuse of benzodiazepines was very frequent in all populations, patients with chronic disease were at higher risk of excessive exposure to benzodiazepines. This situation was

particularly worrying in patients with psychiatric diseases but was not limited to them. Whereas these drugs have been proven effective in helping patients cope with anxiety and insomnia in the short term, the lack of demonstrated benefit in the long-term use of these molecules regardless of the indication is a source of concern, given their widespread use. These findings should alert prescribers to the need to comply with the recommendations, especially in subjects with multiple comorbidities who are the most frail and vulnerable to adverse events.

5 Acknowledgements

The authors thank Ray Cooke for copyediting the manuscript.

Arnaud Panes is a recipient of an award from the University of Bordeaux to fund his PhD.

6 Disclosures

This work was funded by the internal resources of the U1219 Bordeaux Population Health team.

7 References

- [1] Takeshima N, Ogawa Y, Hayasaka Y, Furukawa TA. Continuation and discontinuation of benzodiazepine prescriptions: A cohort study based on a large claims database in Japan. *Psychiatry Res* 2016;237:201–7. doi:10.1016/j.psychres.2016.01.040.
- [2] Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Bégaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:419–25.
- [3] Sonnenberg CM, Bierman EJM, Deeg DJH, Comijs HC, van Tilburg W, Beekman ATF. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012;47:293–301. doi:10.1007/s00127-011-0344-1.
- [4] Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *British Journal of Clinical Pharmacology* 2014;77:295–301. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04418.x.
- [5] Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer’s disease: case-control study. *BMJ (Clinical Research Ed)* 2014;349:g5205.
- [6] Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ (Clinical Research Ed)* 2012;345:e6231.
- [7] Excellence NI for C. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. 2004.
- [8] Health NI for, Excellence C. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Nice guideline (CG113). 2011.
- [9] Peters SM, Knauf KQ, Derbidge CM, Kimmel R, Vannoy S. Demographic and clinical factors associated with benzodiazepine prescription at discharge from psychiatric inpatient

- treatment. General Hospital Psychiatry 2015;37:595–600. doi:10.1016/j.genhosppsy.2015.06.004.
- [10] Etchepare F, Pambrun E, Bégau B, Verdoux H, Tournier M. Compliance of psychotropic drug prescription with clinical practice guidelines in older inpatients. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2016;30:82–92. doi:10.1111/fcp.12167.
- [11] Panes A, Pariente A, Bénard-Larivière A, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Lorrain S, et al. Use of benzodiazepines and z-drugs not compliant with guidelines and associated factors: a population-based study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2018. doi:10.1007/s00406-018-0966-3.
- [12] Jacob L, Kalder M, Kostev K. Incidence of depression and anxiety among women newly diagnosed with breast or genital organ cancer in Germany. *Psychooncology* 2017;26:1535–40. doi:10.1002/pon.4328.
- [13] Chad-Friedman E, Coleman S, Traeger LN, Pirl WF, Goldman R, Atlas SJ, et al. Psychological distress associated with cancer screening: A systematic review. *Cancer* 2017;123:3882–94. doi:10.1002/cncr.30904.
- [14] Sun L-M, Liang J-A, Lin C-L, Sun S, Kao C-H. Risk of mood disorders in patients with colorectal cancer. *J Affect Disord* 2017;218:59–65. doi:10.1016/j.jad.2017.04.050.
- [15] Virtanen M, Elovainio M, Josefsson K, Batty GD, Singh-Manoux A, Kivimäki M. Coronary heart disease and risk factors as predictors of trajectories of psychological distress from midlife to old age. *Heart* 2017;103:659–65. doi:10.1136/heartjnl-2016-310207.
- [16] Mittag O, Kampling H, Farin E, Tully PJ. Trajectories of depressive symptoms after a major cardiac event. *Health Psychol Open* 2016;3:2055102915624873. doi:10.1177/2055102915624873.
- [17] Wilcox ME, Freiheit EA, Faris P, Hogan DB, Patten SB, Anderson T, et al. Depressive symptoms and functional decline following coronary interventions in older patients with

- coronary artery disease: a prospective cohort study. *BMC Psychiatry* 2016;16:277. doi:10.1186/s12888-016-0986-3.
- [18] Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord* 2012;142 Suppl:S8-21. doi:10.1016/S0165-0327(12)70004-6.
- [19] Oladeji BD, Gureje O. The comorbidity between depression and diabetes. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:390. doi:10.1007/s11920-013-0390-3.
- [20] Kampling H, Petrak F, Farin E, Kulzer B, Herpertz S, Mittag O. Trajectories of depression in adults with newly diagnosed type 1 diabetes: results from the German Multicenter Diabetes Cohort Study. *Diabetologia* 2017;60:60–8. doi:10.1007/s00125-016-4123-0.
- [21] Verdoux H. Le bon usage des médicaments psychotropes. n.d.
- [22] Härter M, Reuter K, Aschenbrenner A, Schretzmann B, Marschner N, Hasenburg A, et al. Psychiatric disorders and associated factors in cancer: results of an interview study with patients in inpatient, rehabilitation and outpatient treatment. *Eur J Cancer* 2001;37:1385–93.
- [23] Ng CG, Boks MP, Smeets HM, Zainal NZ, de Wit NJ. Prescription patterns for psychotropic drugs in cancer patients; a large population study in the Netherlands. *Psychooncology* 2013;22:762–7. doi:10.1002/pon.3056.
- [24] Verger P, Cortaredona S, Tournier M, Rey D, Bendiane M-K, Peretti-Watel P, et al. Psychotropic drug dispensing in people with and without cancer in France. *J Cancer Surviv* 2017;11:92–101. doi:10.1007/s11764-016-0569-9.
- [25] Cancers : les chiffres clés - Qu'est-ce qu'un cancer ? | Institut National Du Cancer n.d. <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles> (accessed May 18, 2018).
- [26] Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM). Méthode générale de la cartographie des pathologies, version G5 (années 2012 à 2016) 2018.

https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Methode_medicale_Cartographie.pdf (accessed May 13, 2019).

- [27] Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:249–55. doi:10.1097/01.yco.0000165594.60434.84.
- [28] Cooperstock R, Hill J. The effects of tranquillization: benzodiazepine use in Canada. Canada: Minister of National Health and Welfare; 1982.
- [29] Smith A. Benzodiazepines - Use & Abuse, A guide for prescribers, New Zealand Dept of Health. 1989.
- [30] Verger P, Cortaredona S, Jacqmin-Gadda H, Tournier M, Verdoux H. Eight-Year Follow-up of Hypnotic Delivery by Adults Aged 50 and Older from an Insurance Database. *Sleep* 2017;40. doi:10.1093/sleep/zsx147.
- [31] Manthey L, Lohbeck M, Giltay EJ, van Veena T, Zitman FG, Penninx BWJH. Correlates of benzodiazepine dependence in the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Addiction* 2012;107:2173–82. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.03975.x.
- [32] Rosman S, Le Vaillant M, Pelletier-Fleury N. Gaining insight into benzodiazepine prescribing in General Practice in France: a data-based study. *BMC Fam Pract* 2011;12:28. doi:10.1186/1471-2296-12-28.

Table 1. Sociodemographic and medical characteristics of benzodiazepine users according to type of chronic disease

	All benzodiazepine users		Psychiatric		Cancer		Cardiovascular		Diabetes		Inflammatory		No chronic disease ^a	
Population size (n, %)	254,488	100	12,828	5.0	5,594	2.2	18,669	7.3	12,594	5.0	4,355	1.7	209,981	82.5
Age (median, IQR)	50	30-63	51	40-63	71	61-79	48	36-61	49	37-62	54	44-68	47	35-59
>65 years old (n, %)	58,613	23.0	2,965	23.1	3,751	67.1	12,882	69.0	7,200	57.2	1,316	30.2	36,674	17.5
Female (n, %)	158,680	62.4	6,296	49.1	1,723	30.8	8,061	43.2	6,580	52.3	2,713	62.3	136,919	65.2
Poor global health ^b (n, %)	57,942	22.8	3,907	30.5	2,655	47.5	10,800	57.9	9,265	73.6	2,459	56.5	35,492	16.9
Fragile health ^c (n, %)	35,496	14.0	2,118	16.5	2,832	50.6	10,942	58.6	5,626	44.7	1,005	44.7	18,523	8.8
Hospitalization ^d (n, %)	121,666	47.8	9,760	76.1	4,692	83.9	15,616	83.7	9,205	73.1	3,241	74.4	87,968	41.9
Chronic diseases														
At least one (n, %)	44,510	17.5												
Psychiatric (n, %)	12,828	5.0			487	8.7	2,338	12.5	1,202	9.6	340	7.8		
Cancer (n, %)	5,594	2.2	487	3.8			1,411	7.6	708	5.6	137	3.2		
Cardiovascular (n, %)	18,669	7.3	2,338	18.2	1,411	25.2			3,335	26.5	535	12.3		
Diabetes (n, %)	12,594	5.0	1,202	9.4	708	12.7	3,335	17.9			535	12.3		
Inflammatory (n, %)	4,355	1.7	340	2.7	137	2.5	535	2.9	294	2.3				
Prescriber specialty														
Others (n, %)	203,988	80.2	6,250	48.7	3,786	67.7	12,572	67.3	9,435	74.9	3,136	72.0	174,286	83.0
Private psychiatrist (n, %)	5,911	2.3	915	7.1	45	0.8	144	0.8	109	0.9	72	1.7	4,750	2.3
Hospital practitioner (n, %)	44,592	17.5	5,663	44.2	1,763	31.5	5,954	31.9	3,050	24.2	1,147	26.3	30,945	14.7

^a Subjects without any long-standing disease status; ^b ICC score in third quartile of general population; ^c patients with fragile health defined as being over 75 years old or over 65 years and with polymorbidity, i.e. with more than one long-standing disease status recorded in six months preceding index date, or more than five different drugs dispensed in month before and after index date; ^d At least one in six months preceding index date

Table 2. Misuse of benzodiazepine according to type of chronic disease

	Concomitant use of at least two drugs			Use of drug with long half-life in patients with fragile health ^b			Too long duration of treatment			At least one criterion of misuse		
	n	%	95%CI	n	%	95%CI	n	%	95%CI	n	%	95%CI
Benzodiazepine users	57,188	22.5	22.3-22.6	15,951	44.9	44.4-45.5	86,257	33.9	33.7-34.1	114,333	44.9	44.7-45.1
Psychiatric disease	4,567	35.6	34.8-36.4	834	39.4	37.3-41.5	7,702	60.0	59.2-60.9	8,735	68.1	67.3-68.9
Cancer	1,197	21.4	20.3-22.5	1,205	42.6	40.7-44.4	2,320	41.5	40.2-42.8	3,299	59.0	57.7-60.3
Cardiovascular disease	3,637	19.5	18.9-20.1	4,549	41.6	40.7-42.5	9,035	48.4	47.7-49.1	12,107	64.9	64.2-65.5
Diabetes	2,500	19.9	19.2-20.6	2,384	42.4	41.1-43.7	5,865	46.6	45.7-47.4	7,645	60.7	59.9-61.6
Inflammatory disease	1,049	24.1	22.8-25.4	463	46.1	43.0-49.2	1,830	42.0	40.6-43.5	2,363	54.3	52.8-55.7
No chronic disease ^a	46,418	22.1	21.9-22.3	9,554	51.6	51.3-51.9	64,472	30.7	30.5-30.9	86,584	41.2	41.0-41.4

^a Subjects without any long-standing disease status; ^b patients with fragile health defined as being over 75 years old or over 65 years and with polymorbidity, i.e. with more than one long-standing disease status recorded in six months preceding index date, or more than five different drugs dispensed in month before and after index date

Table 3. Association between each benzodiazepine misuse criterion and psychiatric and non-psychiatric chronic diseases in benzodiazepine users (multivariate Cox regression model)

	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits		p
Benzodiazepine misuse				
Psychiatric disease	2.04	2.00	2.09	<.0001
Cardiovascular disease	1.34	1.31	1.37	<.0001
Cancer disease	1.30	1.25	1.35	<.0001
Diabetes disease	1.09	1.06	1.12	<.0001
Inflammatory disease	1.07	1.03	1.13	0.0026
Over 65 years	1.56	1.54	1.59	<.0001
Female	1.01	0.99	1.02	0.3956
Treatment duration longer than recommendations ^a				
Psychiatric disease	2.13	2.07	2.19	<.0001
Cardiovascular disease	1.47	1.43	1.51	<.0001
Cancer	1.24	1.18	1.30	<.0001
Diabetes	1.24	1.20	1.28	<.0001
Inflammatory disease	1.17	1.11	1.24	<.0001
Over 65 years	2.12	2.08	2.16	<.0001
Female	0.95	0.93	0.97	<.0001
Concomitant use of multiple benzodiazepine ^a				
Psychiatric disease	2.31	2.21	2.41	<.0001
Cardiovascular disease	1.14	1.07	1.20	<.0001
Cancer	1.72	1.59	1.86	<.0001
Diabetes	0.96	0.90	1.02	0.1847
Inflammatory disease	0.98	0.89	1.09	0.7371
Over 65 years	0.83	0.80	0.86	<.0001
Female	1.01	0.98	1.04	0.5600
Use of long half-life elimination benzodiazepine in patients with fragile health ^a				
Psychiatric disease	0.90	0.70	1.15	0.3871
Cardiovascular disease	0.99	0.88	1.12	0.8601
Cancer	1.07	0.86	1.33	0.5342
Diabetes	0.72	0.61	0.84	<.0001
Inflammatory disease	1.12	0.85	1.48	0.4323
Female	1.33	1.18	1.51	<.0001

^a Adjusted on age, sex, presence of hospitalization during 6 months before index date, ICC score, use of antidepressant during month before collection date and specialty of first prescriber of benzodiazepine treatment

Table 4. Association between benzodiazepine misuse and comorbid non-psychiatric chronic conditions in benzodiazepine users with psychiatric chronic disorder (multivariate Cox regression model)

	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	p
Chronic disease			
Cardiovascular disease	1.23	1.16 1.30	<.0001
Cancer	1.20	1.09 1.33	0.0004
Diabetes	1.08	1.00 1.16	0.0466
Inflammatory disease	0.97	0.85 1.09	0.5901
Over 65 years	1.33	1.26 1.39	<.0001
Female	0.97	0.93 1.01	0.0979
Hospitalization ^a	0.75	0.72 0.79	<.0001
Poor global health ^b	1.04	0.98 1.10	0.2179
Antidepressant	1.34	1.28 1.39	<.0001
Prescriber specialty			
Other	1		
Psychiatrist	1.28	1.18 1.40	<.0001
Hospital practitioner	1.36	1.30 1.41	<.0001

^a During six months before index date

^b ICC score in third quartile of general population

4.2.2 Discussions des résultats de l'article

Cette deuxième étude sur base de données a permis d'apporter certaines informations pertinentes aux objectifs de thèse.

La fréquence du mésusage était la plus élevée pour les patients présentant des pathologies psychiatriques. La recherche de facteurs associés à ces situations de mésusage montrait que, non seulement les pathologies psychiatriques étaient la variable la plus fortement associée à une augmentation du risque de mésusage, mais aussi que, chez les patients avec une pathologie psychiatrique, avoir une comorbidité somatique avec un risque vital perçu élevé (cancer ou maladie cardiovasculaire) était associé à un sur-risque d'être dans une situation de mésusage. Ces deux résultats peuvent être liés à des besoins particuliers perçus par le patient ou son prescripteur dans ces situations.

Cependant, en population ambulatoire, les patients souffrant d'une pathologie chronique quelle qu'elle soit étaient plus souvent en situation de mésusage de benzodiazépines que les personnes ne souffrant pas de pathologies chroniques. Parmi les patients souffrant d'une pathologie non psychiatrique chronique, il semblait exister un gradient de risque vital perçu (cancer et maladies cardiovasculaires versus diabètes et maladies inflammatoires) associé à une augmentation du risque de mésusage et ce gradient de risque vital semblait indépendant des troubles dépressifs, fréquemment retrouvés dans ces pathologies.

Ce résultat permet de constater que la prescription hors recommandations des benzodiazépines n'est pas propre aux troubles psychiatriques mais concerne toutes les pathologies dès lors qu'elles sont prolongées. Il semble invalider l'idée que l'exposition excessive aux benzodiazépines soit justifiée par des particularités propres aux pathologies psychiatriques et, par conséquence, la nécessité de construire des recommandations de bon usage dédiées à ces troubles.

4.2.3 Discussion des avantages et limites de l'utilisation de l'EGB dans notre cas

Le principal intérêt de cette étude est d'avoir utilisé une méthode d'identification des pathologies relativement performante pour étudier l'usage et le mésusage des benzodiazépines dans plusieurs cohortes présentant des morbidités psychiatriques et non psychiatriques différentes, apportant ainsi des informations sur le rôle de ces pathologies chroniques sur le mésusage des benzodiazépines.

Cependant, la structure même de l'EGB impose un certain nombre de limites à l'interprétation de ces résultats. En effet, même si l'identification des pathologies a été faite en utilisant des algorithmes d'identification validés par la CNAM, ceux-ci ne reposent que sur des indicateurs administratifs (codes CIM-10 d'ALD et d'hospitalisation) et des données de remboursement de médicaments. L'absence d'informations cliniques réelles nous force à être prudents quant à la précision diagnostique des pathologies identifiées ici. Notamment, il existe une probable sous-déclaration des ALD en France, en particulier des pathologies psychiatriques. De plus, nous ne disposons pas de données d'hospitalisation en hôpital psychiatrique. L'absence de ces données rend difficile l'étude des conséquences de l'usage et du mésusage des benzodiazépines en population ambulatoire.

Enfin, en utilisant une base de données médico-administrative de patients ambulatoires, cette étude exclue de facto les sujets atteints de pathologies psychiatriques qui se trouvent dans des états aigus, les patients hospitalisés en hôpital psychiatrique.

Toutes ces limites, en particulier le manque de données cliniques, inhérentes à l'architecture de l'EGB empêchent la détermination d'un rapport bénéfices/risques, éventuellement différent dans cette population particulière, du mésusage des benzodiazépines en population souffrant de pathologies psychiatriques (au regard des recommandations actuelles).

Ces éléments justifient la réalisation d'une étude en milieu hospitalier psychiatrique concernant l'usage et le mésusage des benzodiazépines, ainsi que leurs conséquences.

5 Partie 3 : L'étude de terrain comme moyen d'accéder à des informations cliniques indispensables

5.1 Usage et mésusage des benzodiazépines en population atteinte de pathologies psychiatriques chroniques hospitalisée

Les études précédentes ont montré que l'utilisation des benzodiazépines en population atteinte de pathologie psychiatrique était très élevée. En effet, les troubles du sommeil et l'anxiété sont retrouvés de manière quasi-systématique dans tous les troubles psychiatriques, en particuliers lors de phases aiguës pouvant nécessiter une hospitalisation en psychiatrie. Ainsi, l'utilisation des benzodiazépines en hôpital psychiatrique pourrait être particulièrement fréquente et banalisée. De plus, l'arrêt progressif d'un traitement par benzodiazépine peut nécessiter un temps supérieur à celui du séjour hospitalier. Il est ainsi reconduit à la sortie de l'hôpital, ce qui prolonge en ambulatoire un traitement initié à l'hôpital.

Cet usage en milieu hospitalier a été évalué à de nombreuses reprises. On sait notamment qu'en Italie, en 2007, 30% des patients hospitalisés en psychiatrie avaient reçu au moins un traitement par benzodiazépine au cours de leur séjour (135). Cet usage était moins fréquent dans les troubles psychotiques (19%) et plus important dans les troubles de l'humeur (46%). La même année, en Nouvelle-Zélande, cette proportion d'usagers de benzodiazépine en milieu hospitalier était évaluée à 87% (84). La proportion de patients ayant une prescription de benzodiazépine à la sortie d'une hospitalisation dans un service de psychiatrie était de 36% aux Etats-Unis en 2015 (136), alors qu'elle était estimée à 82% en 2017 en Europe de l'est (Croatie, Macédoine et Serbie) (83) et à 89% en Italie en 2018 (137).

Parmi les patients hospitalisés en hôpital psychiatrique pour un trouble de l'usage de substances, entre 35 et 40% avaient une prescription d'un traitement par benzodiazépine en 2014 en Israël (59). Cette proportion était estimée à 26% au Danemark en 2016 (58). La proportion de patients âgés d'au moins 65 ans hospitalisés dans un service de psychiatrie ayant une prescription de benzodiazépine a été évaluée en France en 2016 à environ 90% (86).

Les pratiques sont diverses mais globalement la banalisation de l'usage des benzodiazépines en population ambulatoire souffrant de pathologies psychiatriques semble également retrouvée en population hospitalisée, et ce malgré l'absence démontrée de bénéfice sur l'évolution des troubles psychiatriques, que ce soit dans les troubles psychotiques (96,97,138), dans la dépression (60,80,94,106,107), dans le trouble anxieux (87,95,105), ou dans la prévention du risque suicidaire (91,102,104). On peut donc craindre un mésusage, comme cela a été observé en population générale.

Compte tenu de l'hétérogénéité des définitions du mésusage déjà montrée précédemment, en particulier pour la durée d'utilisation considérée comme inappropriée, la comparaison des différentes études ayant cherché à évaluer la proportion de mésusage dans la population hospitalisée en hôpital psychiatrique est difficile. Cependant, on peut noter qu'au Danemark, en 2016, la proportion de patients avec un trouble d'usage de substances, hospitalisé dans un service de psychiatrie et consommant des benzodiazépines depuis plus de quatre ans était de 27% (58). Les utilisateurs au long cours représentaient 36% des patients admis en hôpital psychiatrique pour un trouble dépressif, en Chine, en 2014 (75). La plupart des patients (91%) ayant un trouble psychotique avaient un traitement par benzodiazépine d'une durée supérieure aux recommandations, en Finlande, en 2012 (103). La proportion de patients consommant au moins deux benzodiazépines simultanément en milieu hospitalier était quant à elle plus homogène et évaluée à 38% en Nouvelle-Zélande en 2007 (84), à 40% en Pologne, en 2016 (139), à 34% au Danemark en 2016 (58), et à 22% en Europe de l'est en 2017 (83). Par ailleurs, cette dernière étude montrait que 1% des patients hospitalisés en hôpital psychiatrique recevaient trois benzodiazépines simultanément pendant leur séjour hospitalier.

L'absence de définitions homogènes quant aux différents critères de mésusage des benzodiazépines et le manque de données, en particulier pour les patients hospitalisés en hôpital psychiatrique, déjà décrit dans la littérature (106,108) nous ont poussé à réaliser notre propre étude de terrain en milieu hospitalier pour évaluer l'usage et le mésusage des benzodiazépines dans cette population, en se fondant sur les recommandations françaises existantes.

5.1.1 Objectifs et méthode

Les objectifs de cette étude de terrain étaient d'évaluer la prévalence de l'usage et du mésusage des benzodiazépines en population admise en hôpital psychiatrique. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs sociodémographiques et cliniques associés au mésusage des benzodiazépines et d'évaluer l'impact du mésusage des benzodiazépines sur la survenue d'événements médicaux indésirables décrits dans la littérature comme étant associés à l'utilisation des benzodiazépines.

Pour cela, une cohorte a été constituée, incluant tous les sujets majeurs débutant un séjour hospitalier de plus d'une journée, au Centre Hospitalier Charles Perrens de Bordeaux, en février ou juin 2016. Ces deux mois ont été choisis pour prendre en compte une potentielle saisonnalité des admissions de patients. Le Centre Hospitalier Charles Perrens représente un secteur d'une population de 815 000 habitants, pour une file active de 25 000 patients. Tous les patients étaient suivis jusqu'à six mois après leur inclusion s'ils étaient toujours hospitalisés ou s'ils bénéficiaient de consultations en ambulatoire dans le même centre hospitalier, permettant de continuer à récolter les données concernant leur consommation de benzodiazépines. Si le patient ne bénéficiait pas de consultations ambulatoires et était hospitalisé moins de six mois, le suivi s'arrêtait à la fin du séjour hospitalier ayant justifié l'inclusion. Toutes les données de cette étude ont été extraites des dossiers patients informatisés, incluant toutes les observations médicales, paramédicales et infirmières ainsi que toutes les données de prescriptions médicales.

Compte tenu des recommandations françaises, faisant la distinction entre les benzodiazépines à indication hypnotique et celles à indication anxiolytique, cette même classification a été appliquée pour définir les variables d'exposition. Ainsi, le lormétazépam, le loprazolam, le nitrazépam, l'estazolam, le flunitrazépam ainsi que les molécules assimilées aux benzodiazépines (zolpidem et zopiclone) ont été considérés comme les benzodiazépines à indication hypnotique et l'alprazolam, le bromazépam, le clobazam, le clorazépate potassique, le clotiazépam, le diazépam, le loflazépate d'éthyle, le lorazépam, le nordazépam et l'oxazépam ont été considérés comme les benzodiazépines à indication anxiolytique. Compte tenu de son indication principalement anticonvulsivante, le clonazépam a été exclu de l'étude, tout comme les formes injectables de diazépam et de prazépam, réservées à la sédation d'urgence ou aux convulsions. L'utilisation des dossiers patients informatisés a permis un recueil exhaustif des noms des benzodiazépines prescrites, des durées de prescription, des doses maximales prescrites pendant le séjour hospitalier ainsi que sur l'ordonnance de sortie. Si le patient

bénéficiait d'un suivi ambulatoire dans le Centre Hospitalier Charles Perrens, les mêmes informations concernant l'usage des benzodiazépines étaient retrouvées dans son dossier patient et étaient prises en compte.

Un des principaux avantages de l'accès à ces données d'usage est la possibilité d'évaluer dans une même étude tous les critères de mésusage qui nous paraissaient pertinents, c'est-à-dire une utilisation plus longue que les recommandations françaises (plus de 28 jours pour les benzodiazépines à indication hypnotique et plus de 84 jours pour les benzodiazépines à indication anxiolytique), la consommation concomitante de plusieurs benzodiazépines en même temps, une utilisation à des doses supérieures à celles recommandées dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit), et enfin l'utilisation d'une benzodiazépine à demi-vie d'élimination longue (plus de 20 heures) chez le sujet âgé fragile. L'étude ayant lieu en milieu hospitalier, chez une population souffrant de pathologies chroniques et polymédiquée et la définition de la HAS de la « fragilité » étant un sujet de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans avec au moins cinq traitements concomitants, tous les sujets de plus de 65 ans de cette étude ont été considérés comme fragiles. Le critère de posologie a permis de prendre en compte des doses recommandées spécifiquement pour le sujet âgé et/ou le sujet atteint de troubles psychiatriques quand elles existaient.

Un autre avantage significatif à la réalisation d'une étude de terrain était la possibilité de collecter et choisir des données cliniques comparativement aux études sur bases de données médico-administratives dont les données préexistantes n'apportaient que peu d'informations médicales. Ainsi, dans cette étude ont été recueillies pour chaque patient des données sociodémographiques (âge, sexe, mode de vie, statut marital, statut professionnel, parentalité) et médicales (diagnostics psychiatriques, diagnostics somatiques, mode et durée d'hospitalisation, antécédents d'hospitalisation, antécédents de tentative de suicides) ainsi que les coprescriptions de psychotropes pendant le séjour hospitalier (antidépresseurs, antipsychotiques, thymorégulateurs, médicaments de l'addiction, anxiolytiques/hypnotiques hors benzodiazépines).

Enfin, l'accès aux données des patients a permis de recueillir l'occurrence d'événements médicaux survenus chronologiquement après l'initiation d'un traitement par benzodiazépine, et ayant été décrits précédemment comme étant associés à l'utilisation des benzodiazépines, c'est-à-dire l'agitation, la mise à l'isolement, la mise en contention, les chutes, les troubles cognitifs, la confusion, les troubles du sommeil, les idées suicidaires, les idées délirantes et les hallucinations (91,96,104,140,141).

Le recueil des données a permis de stratifier la population d'étude en trois cohortes, celle des utilisateurs de benzodiazépines quelle que soit l'indication, celle des utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et celle des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques. Les critères de mésusage concernant l'utilisation plus longue que les recommandations ont été évalué séparément pour les benzodiazépines à indication hypnotique et celles à indications anxiolytique. Cependant, pour éviter un biais de censure à droite protégeant artificiellement les patients du mésusage, seuls les patients ayant été suivis au moins 28 jours pour les consommateurs de benzodiazépines à indication hypnotique et 84 jours pour les consommateurs de benzodiazépines à indication anxiolytique ont pu être inclus dans les analyses pour ce critère de mésusage. Compte tenu du faible nombre de sujets âgés, le critère de mésusage relatif à l'utilisation d'une benzodiazépine à demi-vie longue dans cette population a été réalisé en regroupant les usagers de benzodiazépines quelle que soit l'indication. Enfin, les autres critères de mésusage (utilisation concomitante de plusieurs benzodiazépines et dose trop élevée) ont pu être analysés dans toutes les strates.

La recherche de facteurs associés à chaque critère de mésusage a été réalisée par des modèles de régression logistique multivariés avec élimination par pas-à-pas descendant, avec ajustement sur l'âge, le sexe et les diagnostics psychiatriques. Les autres covariables testées étaient le mode de vie, le statut marital, le statut professionnel, la parentalité, les antécédents d'hospitalisation en hôpital psychiatrique, les antécédents de tentatives de suicide et la présence de pathologies chroniques somatiques, le mode et la durée d'hospitalisation.

De même, l'impact du mésusage des benzodiazépines a été évalué par la recherche d'association entre chaque critère de mésusage et l'apparition de chaque événement médical recueilli pendant le séjour hospitalier. Comme précédemment, cette recherche d'association s'est faite par des modèles de régression logistique multivariés avec élimination par pas-à-pas descendant, avec ajustement sur l'âge, le sexe et les prescriptions de psychotropes hors benzodiazépines. Compte tenu de la pharmacodynamie comparable entre les benzodiazépines à indication hypnotique et celles à indication anxiolytiques, pour augmenter la puissance statistique de ces analyses, les benzodiazépines ont été considérées quelle que soit leur indication pour ces modèles. De plus, en raison du petit nombre d'effets recensés dans la période d'étude, ceux-ci ont été regroupés en cinq catégories : l'agitation (qui regroupait l'agitation, la mise à l'isolement et la mise en contention), les symptômes neurologiques (chutes et troubles cognitifs), les troubles du sommeil, les symptômes psychotiques (idées délirantes et hallucinations) et les idées suicidaires.

Les résultats de cette étude sont détaillés dans l'article suivant, accepté pour publication dans le British Journal of Clinical Pharmacology.

5.2 Quatrième article : Mésusage des benzodiazépines, prévalence et impact en population de patients hospitalisés souffrant de pathologies psychiatriques

Misuse of benzodiazepines: prevalence and impact in an inpatient population with psychiatric disorders

Running title: Benzodiazepines in psychiatric patients

Arnaud Panes¹, Hélène Verdoux^{1,2}, Annie Fourrier-Réglat^{1,3}, Driss Berdai³, Antoine Pariente^{1,3}, Marie Tournier^{1,2}

The authors confirm that the Principal Investigator for this paper is Marie Tournier and that she had direct clinical responsibility for patients

Affiliations:

1. Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
2. Hospital Charles Perrens, F-33000 Bordeaux, France
3. University hospital of Bordeaux, Public Health Department, Medical Pharmacology Unit, F-33000 Bordeaux, France

Misuse of benzodiazepines: prevalence and impact in an inpatient population with psychiatric disorders

Running title: Benzodiazepines in psychiatric patients

Arnaud Panes¹, Hélène Verdoux^{1,2}, Annie Fourrier-Réglat^{1,3}, Driss Berdaï³, Antoine Pariente^{1,3}, Marie Tournier^{1,2}

The authors confirm that the Principal Investigator for this paper is Marie Tournier and that she had direct clinical responsibility for patients

Affiliations:

1. Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
2. Hospital Charles Perrens, F-33000 Bordeaux, France
3. University hospital of Bordeaux, Public Health Department, Medical Pharmacology Unit, F-33000 Bordeaux, France

Correspondence to:

Marie Tournier, MD PhD

mtournier@ch-perrens.fr

Bordeaux Population Health Research Center INSERM U1219

Case 121 ▪ PHARMACIE 4 ▪ 3ème étage

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1111/bcp.14165

146 rue Léo Saignat ▪ 33076 Bordeaux cedex ▪ France

Tel: +33 5 57 57 15 92, Fax: +33 5 57 57 95 11

Abstract

Aims: Use and misuse of benzodiazepine might be very prevalent in patients with acute psychiatric symptoms, whereas they might be associated with specific adverse events in this population. The study investigated their prevalence in these patients. Secondary objectives were to identify risk factors for misuse of benzodiazepines, and its impact.

Methods: A cohort study was based on the hospital's electronic patient records and conducted in patients aged 18 and over and admitted to a psychiatric hospital. They were followed up for 84 days or until the end of hospitalisation. Four variables of misuse were built: excessive duration of treatment, type of product, excessive dosage and concomitant benzodiazepines. Backward stepwise multivariate logistic regression analysis was used to assess risk factors for each misuse criterion, on the one hand, and impact of benzodiazepine misuse, on the other.

Results: 511 psychiatric inpatients were included with 89.0 % of them exposed to benzodiazepine. Discharge prescription included no benzodiazepine or a dosage lower than the maximum dosage prescribed during hospitalisation for 78.2 % of patients exposed to benzodiazepine during their stay. 31.4 % of benzodiazepine treatments were associated with at least one misuse criterion. Excessive dosage was associated with age 65+ (OR 11.57; 95%CI 4.92-27.17), substance/alcohol use disorders (3.35; 95%CI 1.70-6.62) and parenthood (0.49; 0.25-0.97). Some criteria of benzodiazepine misuse were associated with a higher frequency of adverse events occurring after treatment initiation.

Conclusions: Misuse of benzodiazepines is very common in inpatients with psychiatric disorders. These findings should alert clinicians to comply with clinical recommendations.

Keywords: Benzodiazepines, pharmacoepidemiology, psychiatry, quality use of medicines.

What is already known about this subject

- The use and the misuse of benzodiazepine drugs are widespread and associated with an increase in potentially serious adverse events in general population.
- Patients with psychiatric disorders are highly exposed to benzodiazepines, while they are likely to present with specific adverse events.
- There are no specific clinical recommendations for patients with psychiatric disorders despite their particular vulnerability.

What this study adds

- One third of inpatients who used benzodiazepine drugs were in a misuse situation during their stay in psychiatric hospital, whereas some criteria of misuse were associated with a higher frequency of some adverse events.
- Clinicians should be alerted to the need to prescribe benzodiazepines only as directed by clinical recommendations, especially in the most serious patients.
- Withdrawal from benzodiazepines or at least dose reduction were performed in the majority of inpatients with acute symptoms; thus current clinical guidelines may be applicable for patients with psychiatric disorders.

Introduction

Benzodiazepines, which are mainly used to treat anxiety symptoms and insomnia, have been associated with adverse events such as falls [1–3] and road accidents [4]. Misuse of benzodiazepines, defined as a use non-compliant with guidelines, has been associated with an increased risk of fractures when they were used over a longer period or at a higher dosage than recommended [5], and with an increased risk of cognitive decline and dementia in older patients when treatment duration was longer than three months and long half-life products were prescribed [6–9]. Based on the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines, many countries recommend that benzodiazepine treatment should not exceed four consecutive weeks [10–12].

Patients with psychiatric disorders are particularly exposed to benzodiazepines [13][14] and represent a very different population study than those usually considered when assessing the patterns of benzodiazepine use even when considering only older patients [15]. Misuse of benzodiazepines might be more frequent when they are prescribed by a psychiatrist [16]. Thus, patients with psychiatric disorders might be more likely to misuse these drugs, especially since they present with intense and prolonged anxiety symptoms as well as sleep disorders. Moreover, they may be vulnerable to some adverse effects of benzodiazepines. In patients with schizophrenia, benzodiazepines were associated with a 70 % increased risk of death, including suicide, when prescribed at a dosage greater than 0.5 defined daily dose (DDD) [17] and with higher scores of aggression when associated with second-generation antipsychotics [18]. Benzodiazepines are suspected of inducing sedation, ataxia, cognitive impairment, behavioural disinhibition and of exacerbating psychotic symptoms in schizophrenia patients [19]. In borderline personality disorder, disinhibition, loss of control and aggression were observed in persons exposed to benzodiazepines in randomized

controlled clinical trials [19]. In adolescents with refractory depression, the addition of benzodiazepines to treatment was associated with a higher rate of self-injurious behaviours, suicidal or not [20]. In patients with major depressive disorders, other potential risks reported are falls, cognitive impairment and paradoxical activation [19].

Thus, the use and misuse of benzodiazepine might be very prevalent in patients with psychiatric disorders, particularly during periods associated with acute psychiatric symptoms justifying their prescription such as during psychiatric hospitalisations, whereas they might be associated with specific adverse events in this population. The paucity of studies addressing this issue raise questions about the definitions of the proper use and misuse of benzodiazepines in the psychiatric population, as well as the relevance of applying the same recommendations to this population as those used in the general population.

The objective of the study was to investigate the prevalence of use and misuse of benzodiazepines in patients admitted to a psychiatric hospital. The secondary objectives were (i) to identify the sociodemographic and clinical characteristics associated with misuse of benzodiazepines, and (ii) to assess the impact of benzodiazepine misuse with respect to the occurrence of some adverse events that have been previously reported to be associated with benzodiazepines.

Methods

Study design, data source and study population

A cohort study was conducted including all patients aged 18 and over and admitted to all the acute wards of the Charles Perrens psychiatric hospital (Bordeaux, France), corresponding to around 420 hospital beds, in February or June 2016. These two months were chosen to include patients admitted over two different periods of time and seasons to be representative. Patients were included only once. This public hospital includes university and

non-university departments. It serves an urban and semi-rural geographical area of 815,000 inhabitants and has a total active file of 25,000 patients. Included patients were hospitalized for at least 24 hours regardless of the indication. Patients who were hospitalized in the emergency unit only for one night were excluded. They were followed up for 84 days after the first prescription of a benzodiazepine drug if they were still hospitalized or if they were outpatients in the same hospital allowing data registration, or until the end of hospitalisation. Data collection was based on the hospital's electronic patient records. The latter included all medical, paramedical and nursing observations, as well as the results of paraclinical examinations and drug prescriptions. The study complied with French ethical rules.

Exposure to benzodiazepines

Benzodiazepines were categorized as hypnotics (lormetazepam, loprazolam, nitrazepam, estazolam, flunitrazepam) or anxiolytics (alprazolam, bromazepam, clobazam, clorazepate, clotiazepam, diazepam, ethyl loflazepate, lorazepam, nordazepam, oxazepam) according to the WHO ATC classification (N05 CD and CF for hypnotics, and N05 BA for anxiolytics) [21]. Z-drugs (zolpidem, zopiclone) are hereafter termed hypnotic benzodiazepines. A patient with at least one prescription over his/her hospitalisation was considered as exposed. Because of their non-psychiatric labelled indications in France, injectable forms of benzodiazepines (i.e. diazepam and prazepam) and clonazepam were not considered. We collected information on the prescribed drug, the duration of prescription, the maximum dosage over the hospitalisation and the presence and the dosage on the discharge prescription. The duration of exposure to benzodiazepines included the duration of treatment during the hospitalization and the duration of treatment that was prescribed on the discharge prescription for patients who had no outpatient follow-up in the hospital. For patients with an

outpatient follow-up, we added the duration of ambulatory prescriptions over the follow-up period.

Benzodiazepine misuse

Misuse of benzodiazepines was defined according to French clinical guidelines [22,23] and summary of product characteristics (SPC). Four variables were built and defined as present/absent. The first variable concerned an excessive duration of treatment. The duration of treatment with hypnotic and anxiolytic benzodiazepines should not exceed 28 and 84 consecutive days, respectively. The second variable concerned the type of product: benzodiazepines with a long half-life (20 hours or more: bromazepam, clobazam, clorazepate, diazepam, loflazepate, nordazepam, prazepam, nitrazepam and flunitrazepam) should not be used in patients over 75 years of age or in patients over 65 years of age and presenting with polyopathy. Since the psychiatric population is generally more ill than the general population, the use of long half-life benzodiazepine in patients over 65 years of age was considered as misuse. The last two variables concerned dosage and number of concomitant drugs. The daily dosage should not be higher than the maximum dosage recommended in the SPC. When a dosage was specified for patients with psychiatric conditions and those over 65 years of age this was taken as the reference. Only one benzodiazepine drug was to be prescribed at the same time.

Other collected information

For each patient, demographic variables were collected: age, sex, living alone or not, marital status (couple or single), professional status (working or not) and parenting status (having children or not). Main psychiatric diagnosis (i.e. psychotic disorders, bipolar disorder, alcohol or other substances use disorders, anxiety, depressive, personality, adaptation or eating

disorders) and comorbid psychiatric diagnoses (i.e. alcohol or other substances use disorders, anxiety, depressive, personality, adaptation or eating disorders) were defined according to the ICD-10 classification [24]. Clinical variables were also collected: mode of hospitalisation (free or compulsory), length of stay (in days), presence of a chronic somatic disease, number of previous psychiatric hospitalisations (categorized as none, only one and two and over), number of previous suicide attempts (categorized as none, only one and two and over) and coprescription of psychotropic drugs over the present hospitalisation (i.e. antidepressants, antipsychotics, mood stabilizers, drugs used to treat addictions, and other sedatives). Information was collected on occurrence of some adverse events that were associated with benzodiazepine use in previous studies: agitation, seclusion and restraints, falls, cognitive problems and confusion, insomnia, suicidal thoughts, delusions and hallucinations [17–20,25,26]. An event was considered as potentially induced by benzodiazepine exposure only if it occurred during the present hospitalisation and after the initiation of a benzodiazepine drug and was collected only in this case.

Data analysis

Stratification was based on the use of at least one benzodiazepine, at least one benzodiazepine with hypnotic indication and at least one benzodiazepine with anxiolytic indication. Criteria for misuse were reported separately for patients exposed to anxiolytic and hypnotic benzodiazepines. Regarding criteria for duration, only patients with a follow-up longer than the maximum treatment duration recommended were considered (28 days for hypnotic exposure and 84 days for anxiolytic exposure), to avoid right-censoring. Data on misuse of a benzodiazepine with a long elimination half-life in the elderly was gathered at the same time for anxiolytic and hypnotic benzodiazepines owing to the small number of elderly patients. Finally, the presence of at least one misuse criterion during benzodiazepine

treatments was also reported. Confidence intervals for misuse criteria were computed and shown in Table S2.

Misusers of benzodiazepines were then compared to users compliant with guidelines to determine the characteristics associated with each misuse criterion by using backward stepwise multivariate logistic regression analysis. A model was built for each criterion: duration, dosage, concomitant use of more than one drug, and use of long half-life drugs in older patients. Some independent variables were forced in the models: age, sex and psychiatric diagnoses (psychotic disorders, bipolar disorder, alcohol or other substances use disorders, other psychiatric disorder i.e. anxiety, depressive, personality, adaptation or eating disorders). Other covariates tested were sex, age, living alone, marital status, occupational status, parenting status, history of compulsory hospitalisation, history of attempted suicide, and presence of at least a chronic somatic disease.

The impact of benzodiazepine misuse was assessed by investigating the associations between each misuse criterion and the occurrence of each adverse event when exposed to benzodiazepine, among patients exposed to benzodiazepine, using backward stepwise multivariate logistic regression analysis. All models were adjusted for age, sex, and other psychotropic drugs. Owing to the low number of medical events that occurred, they were grouped into agitation (i.e. seclusion, restraint, agitation), neurological symptoms (i.e. falls, cognitive disturbances), insomnia, psychotic symptoms (i.e. delusions, hallucinations) and suicidal thoughts. The risk of falls and cognitive disturbances was considered altogether because they were described in previous studies as high in the first two weeks of benzodiazepine treatment, decreasing thereafter without ever disappearing (28,29). As hypnotic and anxiolytic drugs have similar pharmacodynamics properties, they were pooled in the logistic regression models. Level of significance for tests was 0.05. Confidence

intervals (95 %CI) were computed using normal approximation. Statistical analyses were performed using R software (version 3.5.1).

Results

Description of inpatients using benzodiazepines

Based on our inclusion criteria, a study population of 511 psychiatric inpatients was selected over the two months of inclusion. Among them, 89.0% were exposed to benzodiazepine. Of these patients, almost all were exposed to benzodiazepine with anxiolytic indications (98.2 %), and 14.1 % to benzodiazepine with hypnotic indications. The characteristics of patients exposed to benzodiazepine were similar to those of the study population (Table 1): 29.2 % had a main diagnosis of psychotic disorder, nearly a half had a mood disorder, bipolar disorder (22.0 %) or unipolar depressive disorder (22.0 %) and 73.0% had only one psychiatric diagnosis. An antipsychotic treatment was prescribed in 60.7 % of patients exposed to benzodiazepine, an antidepressant treatment in 27.3 % and a mood stabilizer treatment in 21.8 %. Of the medical events that occurred after benzodiazepine therapy was initiated, the most common was insomnia, which affected 10.8 % of patients (Table 2).

Course of benzodiazepine treatment

The median duration of hospital stay was 18 days (inter-quartile range IQR [6;36]) (Table 1). The maximum dosage over the hospitalisation and dosage of benzodiazepine treatment at the end of hospitalisation are shown in Figure 1. Most patients exposed to benzodiazepine during their hospital stay had a discharge prescription with no benzodiazepine or a dosage lower than the maximum dosage prescribed during

hospitalisation (78.2 %) and 57.6 % no longer had a benzodiazepine on their discharge prescription.

Of the medical events that occurred after benzodiazepine therapy was initiated, the most common were insomnia and psychotic symptoms (Table 2). The occurrence of agitation was almost as high. Neurological symptoms (cognitive problems or falls) and suicidal thoughts were the two events that occurred least frequently. Among patients exposed to benzodiazepine, 27 % presented with at least one adverse event occurring after treatment initiation.

Benzodiazepine misuse, associated factors and adverse events

Among patients exposed to benzodiazepines, 31.4 % had at least one misuse criterion irrespective of the indication (Table 2). Treatment duration was longer than recommended in 34.4 % of hypnotic treatments and 91.8% of anxiolytic treatments (Table 2). The prescription of at least two concomitant benzodiazepines concerned 76.6 % of patients exposed to hypnotics versus 14.1 % of patients with anxiolytics. At least a prescription of benzodiazepine with a dosage exceeding recommendations was present in 43.8 % of hypnotic treatment and 14.3 % of anxiolytic treatment. The use of long half-life benzodiazepines (diazepam, prazepam or bromazepam) was found in 21.6 % of the 51 patients aged 65 years and over.

Concerning factors associated with misuse, we did not find any factor associated with an excessive duration of benzodiazepine treatment (Table 3). The use of at least two benzodiazepines simultaneously was more frequent in patients living alone. Benzodiazepine use at a higher dose than recommended was more frequent in patients over 65 years of age and in patients with substance or alcohol use disorders. However, having children was associated with a decreased risk of having this misuse criterion.

Some criteria of benzodiazepine misuse were associated with a higher frequency of adverse events occurring after treatment initiation (Table 4 and Table S1 for complete models). Among patients exposed to benzodiazepines, receiving a treatment longer than recommended was associated with an increased risk of agitation and suicidal thoughts, while receiving several benzodiazepines simultaneously was associated with an increased risk of psychotic symptoms. Finally, the use of benzodiazepines at doses above the recommendations was associated with an increase in insomnia.

Discussion

Benzodiazepine use was highly prevalent in inpatients with psychiatric disorders and almost one third of the patients included in the study were misusing them. The proportion of misusers was high for all criteria of misuse, involving between one third and three quarters of patients prescribed a hypnotic benzodiazepine and between one seventh and three quarters of patients prescribed an anxiolytic benzodiazepine. The most common misuse criterion in patients treated with a hypnotic benzodiazepine was the concomitant use of another benzodiazepine, while the most frequent misuse criterion in patients treated with an anxiolytic benzodiazepine was a duration of treatment longer than recommended. The frequency of misuse contrasted with the course of benzodiazepine treatment during hospitalisation. Almost 80 % of patients exposed to benzodiazepine had a discharge prescription with no benzodiazepine or a lower dosage than the maximum dosage prescribed during hospitalisation, which is a first step towards withdrawal. This finding demonstrates that extending benzodiazepine treatment might be avoidable in patients with acute psychiatric symptoms. The paucity of previous studies and methodological differences make it difficult to compare past and present findings concerning the frequency of misuse. Most studies to date included outpatients and did not consider the indication (hypnotic or anxiolytic) of the

benzodiazepine treatment, but simply limited the treatment duration to a maximum of four weeks of treatment [27–29]. This underlines the lack of an international definition of benzodiazepine misuse, even in the general population.

Thus, the proportion of outpatients with psychiatric disorders who are considered long-term benzodiazepine users is very variable, ranging from 8 % of chronic users in Germany [30] to 63 % in Taiwan [31]. Chronic benzodiazepine use (defined as more than 28 DDDs of benzodiazepine treatment on a discharge prescription) was far higher in patients hospitalized for a first schizophrenic episode in Finland, concerning nine tenths of them [32]. Compared to previous findings, the present figures are not as high. In our population, a duration of treatment longer than recommended was associated with agitation and suicidal thoughts. These adverse events occurred after benzodiazepine initiation but might have led to an extension of the prescription duration, so we cannot rule out that the duration was a consequence of these symptoms. However, such events were attributed to this type of treatment in previous studies and the direction of these associations remained unclear. Both directions might co-exist, i.e. benzodiazepines might induce disinhibition symptoms that might lead to longer treatment duration with the persistence of adverse effects. A long duration of treatment was not associated with falls or cognitive disturbances, which might be due to pharmacological tolerance. These symptoms were reported to be frequent in the first two weeks of benzodiazepine treatment and to decrease thereafter, but never disappeared [27,28].

An excessive dosage was not frequent in patients exposed to anxiolytic and the dosage was often reduced before discharge. In a previous study conducted in southern Europe, almost three quarters of benzodiazepine treatments had a dosage higher than recommended [33]. That study found that an excessive dosage was more frequent in patients living alone or presenting with alcohol or substance use disorders. In the present study, it was associated

with alcohol or substance use disorders and with older age. As guidelines recommend that older patients suffering or not from psychiatric disorders receive half of the maximum dosage, the association might mean that this recommendation is not applied in hospital settings. The association with alcohol or substance use disorders might be linked to pharmacological tolerance as well as to the occurrence of insomnia under benzodiazepine treatment. However, a paradoxical effect cannot be ruled out as insomnia occurring when exposed to benzodiazepines might be falsely attributed to an insufficient dosage and lead to an increase in the dosage. Patients with children received an excessive dosage less often than the others. They might have been patients newly exposed to benzodiazepine as this prescription might not have been given in ambulatory care in order to preserve the smooth functioning of the family and/or they may present with less severe psychiatric conditions as parenthood may be a proxy of relatively good social adjustment. Living alone was not associated with excessive dosage but was associated with other criteria of misuse, i.e. concomitant use of at least two benzodiazepines and a tendency for an excessive duration of treatment. This might reflect the severity of the psychiatric condition that impaired social functioning and/or the difficulty of loneliness.

The use of at least two concomitant benzodiazepines was frequent during hypnotic treatments but rare during anxiolytic ones. This is consistent with a New Zealand study that found that 16 % of psychiatric inpatients with benzodiazepine treatment also received zopiclone treatment [34]. It is also consistent with a study conducted in southern Europe that found the simultaneous use of two benzodiazepines in 22 % of patients prescribed benzodiazepines [33]. The concomitant use of several benzodiazepines was associated with the occurrence of psychotic symptoms. This might be due to a greater severity of the psychiatric condition that might lead to a prescription channelling bias. Although such a bias cannot be ruled out, the coprescription of psychotropic prescriptions was taken into account

in order to minimize it. An alternative explanation might be the induction by benzodiazepines of psychotic symptoms, particularly hallucinations, as previously described [35], particularly with Z-drugs that are the most often involved in these associations with several benzodiazepines.

The present study has some methodological limitations. First, the associations of benzodiazepine misuse with adverse medical events should be considered with caution regarding a hypothesis of causality. Only events reported as having occurred after initiation of hospital treatment were considered. However, the recording date might not have been the date of occurrence of the event and protopathic biases might be suspected. Moreover, even though some confounding variables were taken into account, residual confounding cannot be ruled out, particularly the one linked to psychotropic polypharmacy. Second, the size of our population limited the statistical power of some analyses, particularly concerning the duration of treatment. Hence, only one tenth of patients prescribed anxiolytic benzodiazepines could be considered in the models owing to the number of patients lost to follow-up after hospitalisation, which weakened the identification of factors and events associated with long-term benzodiazepine use. Moreover, although this public hospital includes university and non-university departments and serves a wide urban and semi-rural geographical area, only a single hospital was involved in the study hence limiting the generalizability of the findings. A selection bias due to a potential season effect on admission to psychiatric hospital might not be excluded despite the choice of two different seasons of inclusion. Finally, we considered that benzodiazepines were prescribed for anxiolytic or hypnotic purposes and not for other indications such as to control epilepsy. However, clonazepam and the injectable forms of benzodiazepines, which are mainly used in epilepsy, were not included and benzodiazepines are rarely used in epilepsy as long-term treatment. Therefore, this bias might concern only very few inpatients in this study.

Despite these limitations, this study is the first to investigate the prevalence, associated factors and adverse events of the use of benzodiazepines non-compliant with guidelines regarding duration, number of products and dosage in a population with psychiatric disorders, whatever the diagnosis. Another strength was the availability of sociodemographic, clinical and diagnostic information.

The use of benzodiazepines non-compliant with guidelines was very common in this population of inpatients with psychiatric disorders. However, benzodiazepine withdrawal or, at least, dose reduction (which is a first step towards withdrawal) was feasible after short periods of time even in most inpatients with acute psychiatric symptoms. As previous studies did not conclude in the effectiveness of the use of long-term treatment, of excessive doses or of several benzodiazepines used simultaneously in the treatment of psychiatric disorders and that withdrawal seemed possible after short periods of treatment in patients with acute symptoms, current clinical guidelines may be applicable for patients with psychiatric disorders [19,25,26]. Moreover, some criteria of benzodiazepine misuse were associated with a higher frequency of adverse events. These findings should alert clinicians to the need to prescribe benzodiazepines only as directed by clinical recommendations, especially in the most serious patients.

Acknowledgements

The authors thank Ray Cooke for copyediting the manuscript.

Arnaud Panes is a recipient of an award from the University of Bordeaux to fund his PhD.

Authors' contribution:

AFR and DB wrote the study protocol, took part in the discussion of the findings and revised the manuscript.

HV, A. Pariente revised the study protocol, took part in the discussion of the findings and revised the manuscript.

A. Panes wrote the study protocol, collected the data, performed statistical analyses and wrote the manuscript.

MT wrote the study protocol, took part in the discussion of the findings and supervised the writing of the manuscript.

Conflict of interest

There are no competing interests to declare.

Funding

No external funding

Data access

The computerized patient record data used in this study are not freely accessible to external staff of the Charles Perrens psychiatric hospital.

References

1. Rossat A, Fantino B, Bongue B, et al. Association between benzodiazepines and recurrent falls: a cross-sectional elderly population-based study. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(1):72–77.
2. Pariente A, Dartigues J-F, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Réglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging*. 2008;25(1):61–70.
3. Uhart M, Odouard E, Carlier C, Maire P, Ducher M, Bourguignon L. [Relationship between benzodiazepines use and falls in the elderly: a multicenter study in three geriatric centers of a university hospital]. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2012;70(1):46–52. doi:10.1016/j.pharma.2011.10.002
4. Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S, Engeland A, Neutel I, Mørland J. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Medicine*. 2008;9(8):818–822. doi:10.1016/j.sleep.2007.11.011
5. van der Hooft CS, Schoofs MWCJ, Ziere G, et al. Inappropriate benzodiazepine use in older adults and the risk of fracture. *Br J Clin Pharmacology*. 2008;66(2):276–282. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03185.x
6. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014;349:g5205.
7. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012;345:e6231.

8. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(5):733–747. doi:10.1517/14740338.2015.1014796
9. Pariente A, de Gage SB, Moore N, Bégaud B. The Benzodiazepine-Dementia Disorders Link: Current State of Knowledge. *CNS Drugs*. 2016;30(1):1–7. doi:10.1007/s40263-015-0305-4
10. National Institute for Health and Care Excellence. *Guidance on the Use of Zaleplon, Zolpidem and Zopiclone for the Short-Term Management of Insomnia.*; 2004. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta77>.
11. National Institute for Health and Care Excellence. *Generalised Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults: Management. Nice Guideline (CG113).*; 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG113>.
12. Kurko T a. T, Saastamoinen LK, Tähkäpää S, et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry*. 2015;30(8):1037–1047. doi:10.1016/j.eurpsy.2015.09.003
13. Peters SM, Knauf KQ, Derbidge CM, Kimmel R, Vannoy S. Demographic and clinical factors associated with benzodiazepine prescription at discharge from psychiatric inpatient treatment. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37(6):595–600. doi:10.1016/j.genhosppsych.2015.06.004
14. Etchepare F, Pambrun E, Bégaud B, Verdoux H, Tournier M. Compliance of psychotropic drug prescription with clinical practice guidelines in older inpatients. *Fundam Clin Pharmacol* 2016;30(1):82–92. doi:10.1111/fcp.12167

15. Franchi C, Rossio R, Ardoino I, Mannucci PM, Nobili A, REPOSI collaborators. Inappropriate prescription of benzodiazepines in acutely hospitalized older patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(7):871-879. doi:10.1016/j.euroneuro.2019.05.004
16. Panes A, Pariente A, Bénard-Larivière A, et al. Use of benzodiazepines and z-drugs not compliant with guidelines and associated factors: a population-based study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018. doi:10.1007/s00406-018-0966-3
17. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, Alexanderson K, Tanskanen A. Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. *Am J Psychiatry*. 2016;173(6):600–606. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15050618
18. Fond G, Boyer L, Favez M, et al. Medication and aggressiveness in real-world schizophrenia. Results from the FACE-SZ dataset. *Psychopharmacol*. 2016;233(4):571–578. doi:10.1007/s00213-015-4167-8
19. Dell’Osso B, Albert U, Atti AR, et al. Bridging the gap between education and appropriate use of benzodiazepines in psychiatric clinical practice. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1885–1909. doi:10.2147/NDT.S83130
20. Brent DA, Greenhill LL, Compton S, et al. The Treatment of Adolescent Suicide Attempters study (TASA): predictors of suicidal events in an open treatment trial. *J Amn Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(10):987–996. doi:10.1097/CHI.0b013e3181b5dbe4
21. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2017.

- https://www.whocc.no/filearchive/publications/2017_guidelines_web.pdf. Accessed July 24, 2019.
22. Haute Autorité de Santé. *Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ?* 2015. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/bzd_insomnie_v2.pdf.
23. Haute Autorité de Santé. *Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ?* 2018. https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/fiche_bum_benzodiazepines_anxiete_cd_27062018.pdf.
24. World Health Organisation. *ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva. World Health Organisation. 1992.
25. Dold M, Li C, Tardy M, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD006391. doi:10.1002/14651858.CD006391.pub2
26. Youssef NA, Rich CL. Does acute treatment with sedatives/hypnotics for anxiety in depressed patients affect suicide risk? A literature review. *Ann Clin Psychiatry* 2008;20(3):157–169. doi:10.1080/10401230802177698
27. Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(2):295–301. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04418.x
28. Neutel CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol* 1995;5(3):239–244.

29. Cooperstock R, Hill J. *The Effects of Tranquillization: Benzodiazepine Use in Canada*. Canada: Minister of National Health and Welfare; 1982.
30. Smith A. *Benzodiazepines - Use & Abuse, A Guide for Prescribers*, New Zealand Dept of Health.; 1989. <https://www.benzo.org.uk/bznz.htm>.
31. Wu C-S, Lin Y-J, Liu S-K. Benzodiazepine use among patients with schizophrenia in Taiwan: a nationwide population-based survey. *Psychiatr Serv* 2011;62(8):908–914. doi:10.1176/ps.62.8.pss6208_0908
32. Wiegand HF, Sievers C, Schillinger M, Godemann F. Major depression treatment in Germany-descriptive analysis of health insurance fund routine data and assessment of guideline-adherence. *J Affect Disord* 2016;189:246–253. doi:10.1016/j.jad.2015.09.013
33. Maric NP, Latas M, Andric Petrovic S, et al. Prescribing practices in Southeastern Europe - focus on benzodiazepine prescription at discharge from nine university psychiatric hospitals. *Psychiatry Res* 2017;258:59–65. doi:10.1016/j.psychres.2017.09.059
34. Wheeler A, Kairuz T, Sheridan J, McPhee E. Sedative-hypnotic treatment in an acute psychiatric setting: comparison with best practice guidance. *Pharm World Sci* 2007;29(6):603–610. doi:10.1007/s11096-007-9096-0
35. Birnie KI, Stewart R, Kolliakou A. Recorded atypical hallucinations in psychotic and affective disorders and associations with non-benzodiazepine hypnotic use: the South London and Maudsley Case Register. *BMJ open*. 2018;8(9):e025216. doi:10.1136/bmjopen-2018-025216

Table 1. Characteristics of study population according to their benzodiazepine use

	Cohort (n=511)		Benzodiazepine users (n=455)		Benzodiazepine hypnotic users (n=64)		Benzodiazepine anxiolytic users (n=447)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sociodemographic characteristics								
Female	253	49.5	228	50.1	28	43.8	223	49.9
Age (mean (SD) ^a)	43	16.5	43	16.5	51	16.6	44	16.4
18-64 years old	458	89.6	404	88.8	50	78.1	398	89.0
65+ years old	53	10.4	51	11.2	14	21.9	49	11.0
Working	121	23.7	107	23.6	12	18.8	106	23.7
Single	321	62.8	281	61.8	41	64.1	278	62.2
Living alone	233	45.6	212	46.6	39	60.9	209	46.8
Medical characteristics								
Compulsory hospitalisation	140	27.4	123	27.0	21	32.8	119	26.6
Hospital stay duration (days)(median (IQR) ^b)	16 [6;36]		18 [7;37]		23 [6;53]		18 [7;37]	
Previous hospitalisation								
0	206	40.3	182	40.0	24	37.5	178	39.8
1	107	20.9	97	21.3	16	25	96	21.5

	Cohort (n=511)		Benzodiazepine users (n=455)		Benzodiazepine hypnotic users (n=64)		Benzodiazepine anxiolytic users (n=447)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
2+	186	36.4	167	36.7	23	35.9	164	36.7
Unknown	12	2.3	9	2.0	1	1.6	9	2.0
Suicide attempt								
0	310	60.7	275	60.4	36	56.3	271	60.6
1	124	24.3	109	24.0	17	26.6	107	23.9
2+	43	8.4	39	8.6	4	6.3	39	8.7
Unknown	34	6.7	32	7.0	7	10.9	30	6.7
Main psychiatric diagnosis								
Psychotic disorder	153	29.9	133	29.2	12	18.8	130	29.1
Bipolar disorder	113	22.1	100	22.0	14	21.9	96	21.5
Anxiety disorder	28	5.5	26	5.7	4	6.3	26	5.8
Personality disorder	26	5.1	24	5.3	4	6.3	23	5.1
Adaptation disorder	34	6.7	26	5.7	1	1.6	26	5.8
Unipolar depressive								
disorder	107	20.9	100	22.0	23	35.9	100	22.4
Alcohol use disorder	38	7.4	26	5.7	6	9.4	36	8.1
Substance use								
disorder	11	2.2	10	2.2	0	0.0	10	2.2
Eating disorder	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

	Cohort (n=511)		Benzodiazepine users (n=455)		Benzodiazepine hypnotic users (n=64)		Benzodiazepine anxiolytic users (n=447)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Comorbid psychiatric diagnosis								
Anxiety disorder	13	2.5	13	2.9	1	1.6	13	2.9
Personality disorder	39	7.6	37	8.1	6	9.4	36	8.1
Adaptation disorder	28	5.5	26	5.7	4	6.3	26	5.8
Unipolar depressive disorder	24	4.7	22	4.8	5	7.8	22	4.9
Alcohol use disorder	41	8.0	40	8.8	5	7.8	40	8.9
Substance use disorder	30	5.9	28	6.2	1	1.6	28	6.3
Eating disorder	2	0.4	2	0.4	0	0.0	2	0.4
Number of psychiatric comorbid diagnoses								
0	382	74.8	332	73.0	48	75.0	325	72.7
1	86	16.8	83	18.2	11	17.2	82	18.3
≥ 2	43	8.4	40	8.8	5	7.8	40	8.9
Chronic somatic disease	141	27.6	132	29.0	21	32.8	129	28.9
Other psychotropic drugs prescribed during hospitalisation								
Antidepressant	129	25.2	124	27.3	30	46.9	123	27.5
Antipsychotic	311	60.9	276	60.7	37	57.8	270	60.4

	Cohort (n=511)		Benzodiazepine users (n=455)		Benzodiazepine hypnotic users (n=64)		Benzodiazepine anxiolytic users (n=447)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mood stabilizers	108	21.1	99	21.8	11	17.2	96	21.5
Drug to treat								
addiction	72	14.1	69	15.2	10	15.6	67	15.0
Other sedative drugs	36	7.0	27	5.9	7	10.9	25	5.6

^aSD: Standard Deviation; ^bIQR: Inter-quartiles range

Table 2. Medical events that occurred after benzodiazepine treatment was initiated

	Cohort		Benzodiazepine users		Benzodiazepine hypnotic users		Benzodiazepine anxiolytic users	
	(n = 511)		(n = 455)		(n = 64)		(n = 447)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
At least one medical event	130	25.4	123	27.0	29	45.3	120	26.8
Agitation criteria	44	8.6	42	9.2	6	9.4	40	8.9
Seclusion	28	5.5	28	6.2	5	7.8	26	5.8
Restraint	32	6.3	30	6.6	5	7.8	28	6.3
Agitation	18	3.5	18	4.0	3	4.7	17	3.8
Neurological symptoms	20	3.9	19	4.2	3	4.7	18	4.0
Fall	7	1.4	6	1.3	0	0.0	6	1.3
Cognitive disturbance	15	2.9	15	3.3	3	4.7	14	3.1
Insomnia	50	9.8	49	10.8	10	15.6	49	11.0
Psychotic symptoms	52	10.2	49	10.8	9	14.1	49	11.0
Delusion	45	8.8	42	9.2	6	9.4	42	9.4
Hallucination	15	2.9	15	3.3	2	3.1	15	3.4
Suicidal thoughts	17	3.3	17	3.7	3	4.7	17	3.8
Misuse criteria								
At least one misuse criterion	NA		143	31.4	55	85.9	121	27.1
Too long treatment ^a	NA		59	13.0	22	34.4	45	91.8
Concomitance ^b	NA		63	13.8	49	76.6	63	14.1
Excessive dosage ^b	NA		68	14.9	28	43.8	64	14.3
Long half-life in the elderly ^c	NA		11	21.6	NA		NA	

^a N = 64 hypnotic users who were followed-up for at least 1 month and N = 49 anxiolytic

users who were followed-up for at least 3 months; ^b N = 64 hypnotic users and N = 447

anxiolytic users included in the study; ^c N = 51 patients more than 65 years old, hypnotic

users and anxiolytic users combined

Table 3. Factors associated with each criterion of benzodiazepine misuse among benzodiazepine users (final multivariate regression models)

	Too long treatment (n = 105)		Concomitant treatment (n = 428)		Excessive dosage (n = 428)	
	aOR ^a	95%CI ^b	aOR ^a	95%CI ^b	aOR ^a	95%CI ^b
Male	0.86	0.37-2.02	1.34	0.75-2.39	1.57	0.83-2.94
65+ years old	1.37	0.49-3.83	1.67	0.75-3.71	11.57	4.92-27.17
Psychotic disorders	2.52	0.49-13.10	0.54	0.19-1.48	0.75	0.29-1.92
Bipolar disorders	2.29	0.52-9.96	0.69	0.28-1.73	1.02	0.43-2.45
Substance or alcohol use disorders	0.53	0.15-1.87	0.66	0.31-1.43	3.35	1.70-6.62
Other psychiatric disorders	2.07	0.51-8.49	1.35	0.58-3.17	1.06	0.49-2.30
Living alone	2.21	0.92-5.34	2.43	1.36-4.33		
Working			0.58	0.28-1.22		
Single					1.92	0.96-3.87
Having child					0.49	0.25-0.97
Chronic somatic disease ²					0.56	0.28-1.12

^a Odds ratio adjusted for age, sex, psychiatric diagnoses; ^b: 95%CI: 95% confidence interval

Table 4. Association between each criterion of benzodiazepine misuse and adverse events among benzodiazepine users (final multivariate regression models) ^a

	Too long treatment (n = 105)		Concomitant treatment (n = 428)		Excessive dosage (n = 428)	
	aOR ^b	95%CI	aOR ^b	95%CI	aOR ^b	95%CI
Agitation	7.88	1.63-38.12	2.05	0.84-4.98	1.58	0.63-3.96
Neurological symptoms	0.63	0.12-3.20	0.90	0.19-4.21	0.70	0.18-2.66
Insomnia	1.23	0.43-3.52	1.13	0.49-2.63	2.18	1.00-4.73
Psychotic symptoms	1.39	0.48-4.06	2.58	1.16-5.75	1.07	0.40-2.87
Suicidal thoughts	11.24	1.01-125.08	2.25	0.73-6.99	2.95	0.89-9.75

^a Full results of analysis are available in supplementary file

^b Adjusted for age, sex and psychotropic coprescriptions (i.e. antidepressants, antipsychotics, mood stabilizers, drugs used to treat addiction and other sedatives)

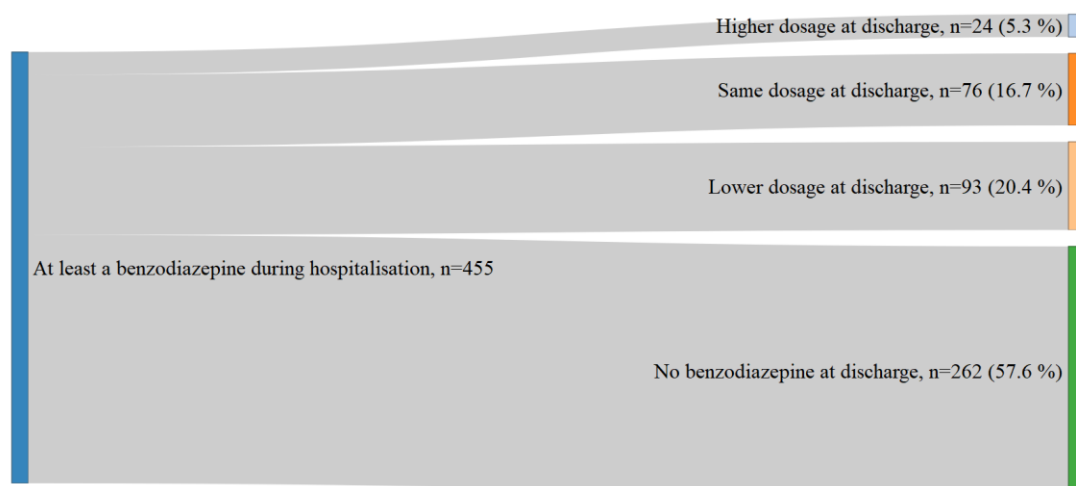


Figure 1: Dosage of benzodiazepine treatment at discharge from hospital in comparison with the maximum dosage during the hospitalisation in patients who were prescribed benzodiazepine at least once during the hospitalisation

Figure 1: Dosage of benzodiazepine treatment at discharge from hospital in comparison with the maximum dosage during the hospitalisation in patients who were prescribed benzodiazepine at least once during the hospitalisation

Table S1: Multivariate analysis of association between benzodiazepine misuse and medical events among benzodiazepine users

	Agitation		Neurological symptoms		Sleeping disorder		Hallucination		Suicidal thoughts	
	aOR ¹	95%CI	aOR ¹	95%CI	aOR ¹	95%CI	aOR ¹	95%CI	aOR ¹	95%CI
Too long treatment	7.88	1.63-38.12	0.63	0.12-3.20	1.23	0.43-3.52	1.39	0.48-4.06	11.24	1.01-125.08
Male	1.00	0.25-3.94	0.44	0.06-3.23	0.39	0.12-1.26	0.64	0.21-1.96	0.19	0.02-1.60
65+ years old	0.40	0.07-2.40	63.95	5.78-707.90	0.95	0.25-3.56	0.89	0.21-3.87	0.47	0.04-5.91
Antidepressant	0.06	0.01-0.64	0.73	0.13-4.17	3.13	0.99-9.88	0.47	0.13-1.69	4.46	0.51-38.92
Antipsychotic	0.46	0.07-2.88	3.01	0.54-16.82	1.78	0.51-6.15	11.11	1.29-95.83	5.07	0.33-78.85
Mood stabilizer	4.95	1.17-20.86	0.37	0.04-3.01	1.24	0.33-4.62	0.75	0.21-2.63	2.83	0.33-24.15
Treatment/addiction	0.79	0.13-4.81			1.76	0.36-8.49	0.22	0.02-2.02	6.76	0.57-79.74
Other sedative	3.03	0.38-23.83	2.02	0.15-27.82	2.61	0.51-13.32	0.87	0.14-5.50	5.02	0.31-82.11
Concomitant treatment	2.05	0.84-4.98	0.90	0.19-4.21	1.13	0.49-2.63	2.58	1.16-5.75	2.25	0.73-6.99
Male	1.16	0.57-2.39	1.01	0.28-3.68	0.84	0.44-1.61	0.78	0.39-1.56	0.89	0.31-2.55
65+ years old	1.54	0.52-4.50	39.84	10.89-145.76	1.17	0.44-3.08	1.87	0.71-4.87	2.41	0.60-9.75
Antidepressant	0.22	0.06-0.75	0.83	0.23-3.02	1.89	0.96-3.72	0.47	0.19-1.14	1.15	0.37-3.57
Antipsychotic	3.15	1.25-7.94	2.20	0.67-7.18	2.14	1.04-4.40	7.30	2.51-21.23	14.17	1.78-112.76
Mood stabilizer	1.86	0.88-3.91	0.97	0.25-3.72	2.09	1.05-4.19	0.81	0.37-1.79	0.64	0.17-2.37
Treatment/addiction	0.71	0.23-2.22			1.21	0.49-2.99	0.71	0.23-2.19	1.78	0.45-7.03
Other sedative	2.17	0.66-7.15	1.37	0.14-13.81	2.10	0.73-6.00	0.66	0.14-3.08	2.38	0.47-12.01
Dosage higher than recommendations	1.58	0.63-3.96	0.70	0.18-2.66	2.18	1.00-4.73	1.07	0.40-2.87	2.95	0.89-9.75
Male	1.14	0.56-2.36	1.04	0.29-3.68	0.79	0.41-1.52	0.82	0.41-1.63	0.83	0.28-2.42
65+ years old	1.44	0.48-4.32	42.92	11.43-161.18	0.95	0.35-2.59	1.90	0.72-5.07	1.96	0.46-8.32
Antidepressant	0.24	0.07-0.80	0.83	0.24-2.86	1.88	0.96-3.70	0.53	0.22-1.27	1.19	0.39-3.66
Antipsychotic	3.32	1.32-8.37	2.12	0.64-6.97	2.19	1.06-4.52	7.63	2.64-22.09	15.79	1.98-125.95
Mood stabilizer	1.70	0.81-3.58	0.99	0.26-3.81	1.93	0.96-3.90	0.78	0.36-1.73	0.50	0.13-1.92
Treatment/addiction	0.75	0.24-2.33			1.18	0.48-2.93	0.75	0.25-2.29	1.90	0.48-7.56
Other sedative	2.05	0.60-7.01	1.45	0.15-14.31	1.87	0.65-5.44	0.74	0.16-3.47	2.01	0.38-10.54

¹ Adjusted for age, sex, having a misuse situation and psychotropic co-prescriptions (i.e. antidepressant, neuroleptic, mood stabilizers, dependence drugs and other sedatives); aOR: adjusted odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval

Table S2: Percentages and confidence intervals for the misuse criteria

	Benzodiazepine users		Benzodiazepine hypnotic users		Benzodiazepine anxiolytic users	
	(n = 455)		(n = 64)		(n = 447)	
	%	95%CI ^d	%	95%CI ^d	%	95%CI ^d
Misuse criteria						
At least one misuse criterion	31.4	27.2-35.9	85.9	74.4-93.0	27.1	23.1-31.5
Too long treatment ^a	13.0	10.1-16.5	34.4	23.3-47.4	91.8	88.8-94.1
Concomitance ^b	13.8	10.8-17.4	76.6	64.1-85.9	14.1	11.1-17.8
Excessive dosage ^b	14.9	11.8-18.6	43.8	31.6-56.7	14.3	11.3-18.0
Long half-life in the elderly ^c	21.6	11.8-35.7				

^a N = 64 hypnotic users who were followed-up for at least 1 month and N = 49 anxiolytic users who were followed-up for at least 3 months; ^b N = 64 hypnotic users and N = 447 anxiolytic users included in the study; ^c N = 51 patients more than 65 years old, hypnotic users and anxiolytic users combined, ^d 95% confidence interval (lower and upper value).

5.3 Discussion des résultats de l'article

Cette étude a permis de répondre à plusieurs objectifs de la thèse, en étudiant une population clinique de presque 500 patients. Dans un premier temps, elle a permis d'évaluer la prévalence d'utilisation des benzodiazépines en population souffrant de troubles psychiatriques hospitalière. Celle-ci était particulièrement élevée, puisque neuf patients sur dix avaient au moins un traitement par benzodiazépine pendant leur séjour hospitalier. Elle a également montré que même si la proportion de consommateurs avec au moins un critère de mésusage était moins élevée qu'en population ambulatoire (voir Partie II), elle restait élevée, avec presque un tiers de patients en situation de mésusage. Cependant, cette analyse de la prévalence des différents critères de mésusage a permis d'identifier des potentiels schémas d'utilisation différents entre les benzodiazépines à indication hypnotique et à indication anxiolytique. En effet, les patients avec une benzodiazépine à indication hypnotique avaient moins souvent un traitement plus long que les recommandations par rapport aux patients avec une benzodiazépine à indication anxiolytique (34 % vs 92 %). Cependant, les benzodiazépines à indication hypnotique étaient plus souvent associées à une autre benzodiazépine (77 % vs 14 %) et plus souvent prescrites à des doses supérieures aux RCP (44 % vs 14 %). Cette propension à utiliser une benzodiazépine apparentée à indication hypnotique en plus d'une benzodiazépine anxiolytique, et ce malgré les recommandations qui le déconseillent, avait notamment déjà été montrée dans une étude néo-zélandaise qui à évaluait à 16% la prévalence d'utilisation de zopiclone en plus d'une autre benzodiazépine en population hospitalisée (84). Enfin, quelle que soit l'indication, 22% des patients âgés recevaient une benzodiazépine à demi-vie d'élimination longue, ce qui est proche d'une étude précédente réalisée dans le même hôpital qui estimait à 27% la proportion de sujets âgés recevant une benzodiazépine à demi-vie d'élimination longue (86).

Cette étude a également permis de chercher des facteurs associés au mésusage en prenant en compte des variables sociodémographiques et médicales uniquement disponibles dans des données cliniques. Ces modèles ont montré que l'utilisation de deux benzodiazépines simultanément était associée au fait de vivre seul, alors que le fait d'avoir des enfants était associé à une diminution du risque d'utiliser des doses supérieures aux recommandations. Ces deux résultats peuvent être interprétés conjointement comme une augmentation du risque de mésusage chez les patients dont le fonctionnement psychosocial était le moins bon. Les patients âgés avaient une forte augmentation du risque de recevoir un traitement à des doses trop élevées. Cette augmentation du risque est très probablement due au non-respect, par les

cliniciens, des RCP qui recommandent de réduire les posologies de traitement chez le sujet de plus de 65 ans, notamment compte tenu du risque d'effet d'accumulation. Enfin, ce dernier critère de mésusage était aussi associé à l'existence d'un trouble de l'usage de substances, ce qui pourrait être expliqué par une tolérance pharmacologique plus élevée dans cette population spécifique.

Malgré la petite taille des effectifs analysables dans chaque modèle et des limites méthodologiques, cette étude a également permis d'évaluer de façon quasi-exploratoire l'impact du mésusage des benzodiazépines en population atteinte de troubles psychiatriques hospitalisée. Une association était retrouvée entre une durée d'utilisation plus longue que les recommandations et une augmentation du risque d'agitation et de pensées suicidaires, entre l'utilisation concomitante de plusieurs benzodiazépines et une augmentation du risque de symptômes psychotiques, et enfin entre une utilisation à des doses supérieures aux recommandations et une augmentation du risque de troubles du sommeil. Tout d'abord, l'association entre une durée d'utilisation plus longue que les recommandations et une augmentation du risque d'agitation et de pensées suicidaires est difficile à interpréter du fait d'un potentiel biais protopathique. En effet, l'agitation et les pensées suicidaires (malgré le manque d'efficacité déjà décrit des traitements par benzodiazépines dans le risque suicidaire) pourraient être à l'origine d'un allongement du traitement par benzodiazépine initié précédemment. A l'inverse, comme nous l'avons exposé précédemment, les benzodiazépines peuvent provoquer des états paradoxaux avec agitation, phénomène qui pourrait être sous-estimé par les cliniciens, et elles sont suspectées d'augmenter le risque de comportements suicidaires (91). Ainsi, la direction de l'association est difficile à déterminer ici. De même, l'association entre l'utilisation concomitante de plusieurs benzodiazépines et des symptômes psychotiques peut avoir plusieurs origines. En effet, l'existence de symptômes psychotiques peut être expliquée par une plus grande sévérité de la pathologie pouvant conduire à un biais d'indication et à la prescription de plusieurs benzodiazépines simultanément. Comme précédemment, la direction de l'association devient alors incertaine. Cependant, l'ajustement statistique sur les autres traitements psychotropes permet de diminuer ce risque de biais. Une autre explication est l'existence, montrée précédemment dans la littérature (142), d'un risque d'induction de symptômes psychotiques par les benzodiazépines, en particulier par les benzodiazépines apparentées (zolpidem, zopiclone) qui étaient déjà décrits dans notre étude comme plus à risque d'être associée à une autre benzodiazépine.

Ces proportions importantes de mésusage sont à considérer conjointement à un autre résultat important de l'étude. En effet, malgré un temps médian de séjour hospitalier court (18 jours), plus de deux tiers des patients qui avaient reçu une benzodiazépine en hospitalisation sortaient avec une ordonnance qui comprenait une posologie de traitement par benzodiazépine inférieure à la posologie maximale retrouvée pendant le séjour hospitalier, et plus de la moitié d'entre eux n'avaient pas de benzodiazépine sur leur ordonnance de sortie. Ces résultats montrent que la réduction posologique voire le sevrage aux benzodiazépines est possible sur une courte période, même dans une population en phase aiguë d'une pathologie psychiatrique. Ces résultats doivent être relativisés par le nombre important de perdus de vue de l'étude, dont la consommation de benzodiazépines hors hôpital devient inexplorable. La facilité de sevrage des benzodiazépines a été peu étudiée en population hospitalière. Cependant, ce résultat est cohérent avec différentes études ayant évalué l'efficacité de programmes d'arrêt de traitement par benzodiazépine. Une méta-analyse de 2011 avait notamment montré qu'une intervention minimale (lettre d'information ou consultation dédiée au sevrage avec un médecin généraliste) auprès d'utilisateurs au long cours était fortement associée à une diminution ou un arrêt du traitement (RR 2,04) (143). Un essai clinique de 2011 avait également montré que, chez des utilisateurs au long cours, une seule consultation dédiée au sevrage ou des consultations régulières étaient associées à un arrêt des benzodiazépines (respectivement RR 1,51 et RR 1,59) et que cet arrêt perdurait à trois ans, sans retour de l'anxiété ou des troubles du sommeil (144,145). Ces deux études insistaient par ailleurs sur le manque de données de bonne qualité concernant l'étude de l'arrêt des traitements par benzodiazépines. En l'absence d'études de plus grande ampleur, notamment sur l'impact de l'utilisation des benzodiazépines en population atteinte de troubles psychiatriques, ces éléments, ainsi que le manque d'efficacité montré des benzodiazépines dans le traitement des troubles psychiatriques, voire même l'augmentation de certains risques retrouvée ici, semblent indiquer que les recommandations déjà existantes en population générale peuvent également être mises en pratique, même chez les patients avec un trouble psychiatrique.

Cette étude présentait des biais méthodologiques. Tout d'abord, même si l'aire géographique représentait par le Centre Hospitalier Charles Perrens est importante, l'étude reste monocentrique, donc difficilement généralisable à l'ensemble de la population hospitalisée en hôpital psychiatrique en France. De plus, l'attrition importante a rendu certaines analyses, notamment celles sur l'impact du mésusage, difficile à interpréter, avec une probable sous-estimation des risques. Ces analyses de l'impact du mésusage des benzodiazépines ne

pouvaient conclure fermement à aucun lien de causalité. En effet, même si seuls les événements survenus après la date d'initiation d'un traitement par benzodiazépine étaient recueillis, la possibilité que la date de notification de l'effet soit différente de la date réelle d'occurrence de cet effet rend la possibilité d'un biais protopathique non négligeable.

Cette étude n'est donc pas exempt de biais. Cependant, malgré ces limites, elle a permis d'évaluer dans une même étude la prévalence du mésusage et les facteurs associés à ce mésusage quel que soit le critère de mésusage considéré et quel que soit le diagnostic psychiatrique. Enfin, elle a permis, en utilisant une base de données clinique, de prendre en compte des informations sociodémographiques et médicales qui n'existe pas dans les bases de données médico-administratives et montre donc la complémentarité de ces deux sources de données.

6 Discussion générale et perspectives

6.1 Rappel et interprétation des principaux résultats de ce travail de thèse

Les benzodiazépines sont des médicaments commercialisés depuis près de 60 ans et, pourtant, leur utilisation dans le respect des recommandations en vigueur pose encore un certain nombre de questions. Il est décrit depuis longtemps dans la littérature que leur usage est fréquent dans la population générale et qu'il est associé à un certain nombre d'effets indésirables potentiellement graves. Certains de ces risques semblent plus élevés en cas de mésusage, comme une durée de traitement ou une posologie excessives, amenant une exposition plus importante. Quelques études ont également suggéré que les patients souffrant de troubles psychiatriques pourraient présenter des effets indésirables spécifiques lors de l'utilisation de benzodiazépines, comme une mortalité accrue, une désinhibition, une agressivité. Pourtant, leur utilisation, que ce soit dans le cadre des recommandations existantes ou en-dehors, est mal connue dans la population atteinte de pathologies psychiatriques. Elle est potentiellement plus exposée aux benzodiazépines que la population générale du fait de l'indication de ces molécules dans l'anxiété et l'insomnie.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons conduit différents travaux dont les résultats peuvent permettre de mieux comprendre l'usage des benzodiazépines dans la population atteinte de pathologies psychiatriques, d'évaluer le mésusage et l'impact du mésusage de ces molécules et apporter une réflexion sur la nécessité ou non d'avoir des recommandations d'usage de ces médicaments spécifiques dans cette population.

Dans une première partie, nous avons montré au travers d'une revue de la littérature narrative que les benzodiazépines sont largement utilisées en population atteinte de pathologies psychiatriques. Cette fréquence peut notamment s'expliquer par l'ancienneté de ces molécules et leur bonne sécurité d'utilisation perçue par les cliniciens en comparaison d'autres traitements psychotropes. Cependant, si l'usage de ces molécules en population atteinte de pathologies psychiatriques était très fréquent, leur mésusage a été peu étudié dans cette population malgré les risques déjà décrits.

Par ailleurs, les études existantes sont difficiles à comparer, en raison de l'utilisation de définitions du mésusage très variables d'une étude à l'autre. Ainsi, selon l'étude, la durée d'exposition aux benzodiazépines définissant un utilisateur au long cours pouvait aller de quatre semaines à quatre ans. De plus, il existe des différences de recommandation dans les

guides de bonne pratique selon les pays. Les recommandations françaises distinguent les benzodiazépines et leur durée maximale de traitement en fonction de leur indication : quatre semaines pour les benzodiazépines à indication hypnotique et douze semaines pour les indications anxiolytiques. Cependant, certaines recommandations internationales ne font pas de distinction entre les différentes benzodiazépines et préconisent des durées maximum de traitement de quatre semaines, quelle que soit l'indication de la molécule. Le défaut d'harmonisation des définitions, que ce soit du bon usage ou du mésusage, entraîne une difficulté dans l'interprétation et la comparaison de ces études. De plus, la plupart des études qui ont évalué le mésusage des benzodiazépines ne considéraient que la durée d'exposition comme critère de mésusage, alors que d'autres critères sont importants à considérer, tels que les posologies d'exposition trop importantes, la concomitance de plusieurs benzodiazépines ou l'utilisation de molécules à demi-vie d'élimination longue chez le sujet âgé et/ou polymédiqué. Enfin, nous avons souligné que certaines études pointent l'absence de données de bonne qualité pour évaluer le rapport bénéfice/risque de l'utilisation des benzodiazépines dans la population atteinte de pathologies psychiatriques. Ces résultats ont justifié la réalisation des études suivantes de notre travail de thèse.

Dans une deuxième partie, nous avons étudié le risque de mésusage chez les patients atteints de troubles psychiatriques en utilisant une base de données médico-administrative. Nous avons cherché des éléments allant dans le sens d'un plus grand risque de mésusage de benzodiazépines chez les patients atteints de pathologies psychiatriques, traités en ambulatoire. Une étude de grande ampleur menée dans l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires, incluant plus de 170 000 nouveaux consommateurs de benzodiazépines nous a permis de confirmer que le mésusage des benzodiazépines en population générale ambulatoire était élevé, et ce dès l'initiation d'un nouveau traitement. En effet, près d'un cinquième des nouveaux utilisateurs de benzodiazépines à indication anxiolytique (entre 17,4% et 19,7%), et près d'un tiers des utilisateurs de benzodiazépines à indication hypnotique (entre 27,4% et 30,2%) présentaient une situation de mésusage dans les semaines suivant l'initiation de leur traitement. De plus, dans cette étude conduite sur une base de données médico-administrative, le mésusage des benzodiazépines était associé d'une part à un mauvais état de santé général (déterminé par la présence d'une pathologie chronique et d'une hospitalisation dans les six mois précédant la date de référence) et d'autre part à la pathologie psychiatrie, approchée au travers de l'initiation du traitement par un psychiatre et la présence concomitante d'autres traitements psychotropes.

Ainsi, le mésusage de benzodiazépines pourrait être plus important chez les patients souffrant d'un trouble psychiatrique que dans le reste de la population. Du fait de l'importance de cette population, son mésusage pourrait expliquer celui qui est observé en population générale. Nous nous sommes alors demandé si ce mésusage était propre à ces patients ou si d'autres groupes pouvaient être concernés. Nous avons donc étudié le mésusage des benzodiazépines chez les patients présentant des pathologies chroniques, psychiatriques et non psychiatriques. L'objectif était de distinguer un effet propre aux troubles psychiatriques d'un effet lié à la présence d'une maladie chronique.

Cette question a à nouveau fait l'objet d'une étude dans l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires, dans laquelle nous avons suivi six cohortes de patients nouveaux utilisateurs de benzodiazépines pendant deux ans. Cette étude a permis de comparer le risque de mésusage des benzodiazépines indépendamment associé à des pathologies chroniques non psychiatriques (cardiovasculaires, cancers, diabète, inflammatoires) et psychiatriques. Elle a montré un mésusage très important des benzodiazépines dans toutes les populations étudiées, culminant dans la population avec une pathologie psychiatrique, avec plus de deux tiers de ces sujets qui présentaient une situation de mésusage dans les deux ans suivant l'initiation d'un traitement. Concernant l'impact des pathologies non psychiatriques sur le risque de mésusage, il existait probablement un gradient de risque de mésusage lié au risque vital perçu par le patient. Ainsi, même si toutes les pathologies chroniques avaient un risque de mésusage plus élevé que l'ensemble des utilisateurs de benzodiazépines, il était plus fortement augmenté pour les pathologies cardiovasculaires et cancéreuses, que pour le diabète ou les pathologies inflammatoires. Chez les patients souffrant d'une pathologie psychiatrique, la présence d'une pathologie somatique chronique était associée à un sur-risque significatif de présenter une situation de mésusage, en particulier pour les pathologies cardiovasculaires et les cancers.

Ainsi, les patients atteints de troubles psychiatriques ne sont pas les seuls à être plus à risque de mésusage de benzodiazépines, associé à une augmentation de l'exposition à ces molécules. D'autres groupes présentent ce risque. De plus, il semble qu'une partie de ce mésusage, en particulier dans la population atteinte de pathologies psychiatriques, ne soit pas justifié par l'état clinique psychiatrique du patient.

Enfin, dans cette étude, nous avons pu profiter des nombreux avantages offerts par les bases de données médico-administratives. Nous avons pu inclure un grand nombre de sujets, avec des données de remboursement de soins exhaustives et une grande puissance statistique. Cependant, de nombreuses variables correspondent à des approximations, comme la durée de

traitements ou la présence d'une pathologie chronique. La posologie des traitements n'a pas pu être recueillie. L'absence de données cliniques ne permettait pas d'évaluer directement l'impact du mésusage des benzodiazépines. Enfin, les données n'étaient disponibles que pour une population ambulatoire et ne fournissait pas d'information sur le déroulement des soins lors des hospitalisations en psychiatrie. Pourtant, après avoir découvert que la pathologie psychiatrique augmentait le risque de mésusage, même si elle n'était pas le seul facteur de risque, nous nous sommes interrogé sur la pertinence d'une exposition plus importante aux benzodiazépines dans cette population et donc d'une utilisation hors recommandations usuelles. Pour répondre à cette question, nous devions disposer de données cliniques de grande ampleur afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque du mésusage des benzodiazépines dans cette population. Ce constat justifiait la réalisation d'une étude de terrain permettant un accès à ces données cliniques.

Dans une troisième partie de ce travail, nous avons évalué l'usage et le mésusage des benzodiazépines chez des patients admis dans un hôpital psychiatrique représentatif d'un grand bassin de population en France. L'utilisation des dossiers patients informatisés nous permettait de recueillir des données exhaustives sur la dispensation des benzodiazépines pendant le séjour hospitalier, mais également des données cliniques inexistantes dans l'EGB. Nous avons collecté des données relatives à la survenue d'événements médicaux, potentiellement dus aux benzodiazépines, après l'initiation du traitement par benzodiazépines, pour tenter d'évaluer l'impact du mésusage des benzodiazépines.

En milieu hospitalier psychiatrique, l'usage des benzodiazépines était particulièrement banalisé (89% de prévalence des benzodiazépines pendant le séjour hospitalier) et leur mésusage était important, concernant près d'un tiers des patients, avec une variation importante entre le mésusage des benzodiazépines à indication hypnotique (85,9%) et celui des benzodiazépines à indication anxiolytique (27,1%). Paradoxalement, la proportion de mésusage en milieu hospitalier restait inférieure à celle que nous avons identifiée en ambulatoire. Un certain nombre de facteurs sociodémographiques et cliniques, uniquement explorables dans des études de terrain, étaient associés au mésusage de benzodiazépines, notamment un fonctionnement psychosocial altéré. En effet, le risque d'utiliser plusieurs benzodiazépines en même temps était plus important chez les patients vivant seuls et le risque de recevoir une posologie de traitement supérieure aux recommandations était diminué chez les patients ayant un enfant.

Cette étude a par ailleurs tenté d'évaluer l'impact du mésusage des benzodiazépines, mais s'est heurtée à des difficultés méthodologiques inhérentes à un nombre important de patients perdus de vue à six mois. De plus, même si l'analyse de l'impact du mésusage des benzodiazépines n'a inclus que les événements médicaux survenant après l'initiation d'une benzodiazépine pendant le séjour hospitalier, la fiabilité des dates de survenue de ces événements ne permettait pas d'éliminer totalement un biais protopathique. Même si nous n'avons pas réellement pu apprécier le rapport bénéfices/risques des benzodiazépines dans cette population, cette étude a montré que pour près des quatre cinquièmes des patients qui avaient reçu un traitement par benzodiazépine durant leur séjour hospitalier, leur ordonnance de sortie stipulait une posologie inférieure à la posologie maximale prescrite pendant le séjour hospitalier. Plus de la moitié des patients qui avaient initié une benzodiazépine pendant leur séjour hospitalier (57,6%) sortaient d'hospitalisation sans benzodiazépine. Ainsi, pour la plupart des patients, au décours immédiat d'un épisode aigu, le traitement par benzodiazépines pouvait être réduit voire même arrêté. Même si les résultats de cette étude monocentrique restaient difficiles à généraliser, ils semblaient invalider la nécessité d'élaborer des recommandations d'utilisation des benzodiazépines spécifiques à cette population.

6.2 Perspectives

Notre travail suggère que l'important mésusage de benzodiazépines observé chez les patients atteints de troubles psychiatriques n'est ni spécifique à cette population et ni médicalement justifié. Il convient donc de réfléchir à des stratégies visant à réduire ce mésusage, à la fois dans les hôpitaux et au cours des traitements ambulatoires.

Quelques études ont évalué l'efficacité de plusieurs méthodes d'intervention pour diminuer ou arrêter les traitements par benzodiazépine. Même si des études isolées ont montré une efficacité de certaines méthodes sur l'arrêt des benzodiazépines en population générale (voir Partie 4.3) (143, (144,145), des revues de la littérature et méta-analyses nuancent fortement ces résultats. Une revue de la littérature récente a évalué l'efficacité des interventions pharmacologiques et non-pharmacologiques dans le sevrage de benzodiazépines. Après analyse de 19 essais cliniques, les interventions pharmacologiques semblent peu efficaces, à l'exception de la mélatonine qui serait utile chez des sujets présentant des troubles du sommeil isolés avec une efficacité sur le sevrage à six semaines. Les thérapies comportementales courtes étaient efficaces pour augmenter le sentiment d'efficacité personnelle dans le sevrage aux benzodiazépines et chez les sujets présentant des troubles du sommeil. Les interventions

minimales et les consultations ciblées étaient également efficaces (146). Pourtant, deux méta-analyses publiées en 2015 et 2018 par la Cochrane apportaient des résultats plus nuancés (108,147). La première méta-analyse s'intéressait à l'efficacité des interventions psychosociales dans l'arrêt des benzodiazépines chez près de 1 700 patients, inclus dans 25 études (147). L'utilisation conjointe des thérapies comportementales courtes et d'une diminution graduelle de la posologie du traitement par benzodiazépine semblait être efficace dans la réduction posologique à trois mois (RR 1,4 ; IC95% 1,05-1,86, sur neuf études) mais cette efficacité n'était pas retrouvée sur l'arrêt des benzodiazépines à un an (RR 1,42 ; IC95% 0,89-2,28, sur cinq études). Les entretiens motivationnels n'avaient dans l'état actuel des connaissances pas d'efficacité montrée, ni dans l'arrêt des benzodiazépines (RR 4,43 ; IC95% 0,16-125,35, sur deux études), ni dans le maintien de l'arrêt à trois mois (RR 3,46 ; IC95% 0,53-22,45, sur quatre études). Seules les interventions sous la forme d'une lettre personnalisée du médecin généraliste au patient ou une consultation dédiée à la question de l'arrêt des benzodiazépines semblaient avoir une efficacité sur l'arrêt à un an (RR 1,70 ; IC95% 1,07-2,70, sur une étude). Cependant, cette méta-analyse insistait sur la mauvaise qualité et le faible nombre de patients inclus dans toutes les études analysées, rendant les résultats difficiles à interpréter.

La seconde méta-analyse concernait l'efficacité d'une intervention pharmacologique dans l'arrêt des benzodiazépines (108). Elle incluait près de 2 300 patients répartis dans 35 études. Cependant, parmi les 18 types d'interventions pharmacologiques différentes recensés, aucune méthode n'était commune à plus de quatre études et il existait des risques de biais élevés dans tous les essais cliniques inclus. Les résultats étaient difficilement interprétables. Cette méta-analyse montrait un potentiel effet du valproate sur l'arrêt du traitement (RR 2,55 ; IC95% 1,08-6,03, sur une étude) et des antidépresseurs tricycliques (RR 2,2 ; IC95% 1,27-3,82, sur une étude). Cependant ces résultats ne concernaient que des études de mauvaise voir très mauvaise qualité incluant respectivement 27 et 47 patients. La méta-analyse ne permettait pas de conclure sur l'efficacité d'un traitement pharmacologique, quel qu'il soit, sur l'arrêt des benzodiazépines.

De plus, cette revue de la littérature et ces deux méta-analyses n'ont concerné que des interventions menées en population générale, sans apporter d'information sur des populations particulièrement exposées aux benzodiazépines ou particulièrement à risque de développer une dépendance ou des effets indésirables liés à ces traitements, comme l'est la population souffrant de troubles psychiatriques.

Le manque de données de bonne qualité sur l'efficacité d'interventions pharmacologiques ou non-pharmacologiques dans la réduction posologique ou l'arrêt des benzodiazépines est particulièrement préoccupant, que ce soit en population générale ou dans la population à risque de mésusage et vulnérable aux effets indésirables constituée par les patients atteints de troubles psychiatriques. Tous ces éléments doivent alerter sur la nécessité de continuer à étudier le mésusage des benzodiazépines, notamment dans les populations particulièrement exposées, et les stratégies possibles d'arrêt ou de réduction posologique de ces molécules. Dans l'état des connaissances actuelles, les primo-prescriptions sont une cible privilégiée. Il est essentiel d'alerter, informer et former les cliniciens, les prescripteurs, les pharmaciens et même les patients sur les indications des benzodiazépines, c'est à dire le traitement à court terme de l'anxiété et de l'insomnie, ainsi que sur l'importance de respecter les recommandations de bon usage des benzodiazépines, particulièrement chez les patients présentant un trouble psychiatrique dont l'expression va se prolonger dans le temps, en particulier lors de l'initiation d'un nouveau traitement par benzodiazépine.

Références bibliographiques

1. Sternbach LH. The benzodiazepine story. J Med Chem. 1 janv 1979;22(1):1-7.
2. Miller NS, Gold MS. Benzodiazepines: reconsidered. Adv Alcohol Subst Abuse. 1990;8(3-4):67-84.
3. Jackson WC. A Historical Dictionary of Psychiatry. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2006;8(5):313.
4. Wagner J, Wagner ML. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. Sleep Med Rev. déc 2000;4(6):551-81.
5. Landry Y, Gies J-P. Pharmacologie: Des cibles à la thérapeutique. 2014.
6. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. Ochsner J. 2013;13(2):214-23.
7. Health NI for, Excellence C. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Nice guideline (CG113) [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG113>
8. Excellence NI for C. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. [Internet]. 2004. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta77>
9. Suspension des autorisations de mise sur le marché du tétrazépam (Myolastan et ses génériques) - Point d'Information - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2019 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Suspension-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-du-tetrazepam-Myolastan-et-ses-generiques-Point-d-Information>
10. Santé HA de. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? [Internet]. 2015 02. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/bzd_insomnie_v2.pdf
11. Santé HA de. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? [Internet]. 2018 06. Disponible sur: https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/fiche_bum_benzodiazepines_anxiete_cd_27062018.pdf
12. WHO | Abuse (drug, alcohol, chemical, substance or psychoactive substance) [Internet]. WHO. [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/abuse/en/
13. Smith SM, Dart RC, Katz NP, Paillard F, Adams EH, Comer SD, et al. Classification and definition of misuse, abuse, and related events in clinical trials: ACTION systematic review and recommendations. Pain. nov 2013;154(11):2287-96.

14. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, AFSSAPS, Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé. 2012;
15. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2013;82.
16. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 août 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
17. Bénard-Larivière A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, et al. Comorbidities and concurrent medications increasing the risk of adverse drug reactions: prevalence in French benzodiazepine users. *Eur J Clin Pharmacol.* juill 2016;72(7):869-76.
18. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional [Internet]. [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>
19. Bijlsma MJ, Hak E, Bos J, De Jong-van den Berg LTW, Janssen F. Assessing the effect of a guideline change on drug use prevalence by including the birth cohort dimension: the case of benzodiazepines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* sept 2013;22(9):933-41.
20. Ohayon MM, Caulet M, Priest RG, Guilleminault C. Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population. *J Clin Epidemiol.* mars 1998;51(3):273-83.
21. John U, Baumeister SE, Völzke H, Meyer C, Ulbricht S, Alte D. Sedative, hypnotic, anxiolytic and opioid medication use and its co-occurrence with tobacco smoking and alcohol risk drinking in a community sample. *BMC Public Health.* 20 nov 2007;7:337.
22. John U, Baumeister SE, Völzke H, Meyer C, Ulbricht S, Alte D. Sedative, hypnotic, anxiolytic and opioid medication use and its co-occurrence with tobacco smoking and alcohol risk drinking in a community sample. *BMC Public Health.* 20 nov 2007;7:337.
23. Nordfjærn T. A population-based cohort study of anxiety, depression, sleep and alcohol outcomes among benzodiazepine and z-hypnotic users. *Addict Behav.* oct 2012;37(10):1151-7.
24. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry.* févr 2015;72(2):136-42.
25. Cunningham CM, Hanley GE, Morgan S. Patterns in the use of benzodiazepines in British Columbia: examining the impact of increasing research and guideline cautions against long-term use. *Health Policy Amst Neth.* oct 2010;97(2-3):122-9.

26. Wang L-J, Chen Y-C, Chen C-K, Chou W-J, Chou M-C. Trends in anxiolytic-hypnotic use and polypharmacy in Taiwan, 2002-2009: a nationwide, population-based survey. *Psychiatr Serv Wash DC*. 1 févr 2014;65(2):208-14.
27. Neutel CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol*. 05 1995;5(3):239-244.
28. Rossat A, Fantino B, Bongue B, Colvez A, Nitenberg C, Annweiler C, et al. Association between benzodiazepines and recurrent falls: a cross-sectional elderly population-based study. *J Nutr Health Aging*. 01 2011;15(1):72-77.
29. van der Hooft CS, Schoofs MWCJ, Ziere G, Hofman A, Pols HAP, Sturkenboom MCJM, et al. Inappropriate benzodiazepine use in older adults and the risk of fracture. *Br J Clin Pharmacol*. 08 2008;66(2):276-282.
30. Pariente A, Dartigues J-F, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Réglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging*. 2008;25(1):61-70.
31. Pyeon T, Chung S, Kim I, Lee S, Jeong S. The effect of triazolam premedication on anxiety, sedation, and amnesia in general anesthesia. *Korean J Anesthesiol*. juin 2017;70(3):292-8.
32. Mejo SL. Anterograde amnesia linked to benzodiazepines. *Nurse Pract*. oct 1992;17(10):44, 49-50.
33. Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 2:9-13.
34. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs*. 2004;18(1):37-48.
35. Buffett-Jerrott SE, Stewart SH. Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Curr Pharm Des*. 2002;8(1):45-58.
36. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*. mai 2015;14(5):733-47.
37. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 27 sept 2012;345:e6231.
38. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*. oct 2012;66(10):869-73.
39. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Saf*. oct 2015;38(10):909-19.

40. Pariente A, de Gage SB, Moore N, Bégaud B. The Benzodiazepine-Dementia Disorders Link: Current State of Knowledge. *CNS Drugs*. janv 2016;30(1):1-7.
41. Verdoux H, Lagnaoui R, Bégaud B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychol Med*. mars 2005;35(3):307-15.
42. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PloS One*. 2015;10(5):e0127836.
43. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 9 sept 2014;349:g5205.
44. Oude Voshaar RC. [Benzodiazepin addiction: a silent addiction among older people]. *Tijdschr Gerontol Geriatr*. juin 2012;43(3):137-47.
45. Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addict Abingdon Engl*. déc 2011;106(12):2086-109.
46. Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. *Dtsch Arzteblatt Int*. 5 janv 2015;112(1-2):1-7.
47. Ameli. Prévalence des ALD en 2017 [Internet]. 2019 [cité 24 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>
48. ameli.fr - Incidence [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/incidence/incidence-des-ald-en-2017.php>
49. N C, T R. L'Enquête santé européenne - Enquête santé et protection sociale (EHIS-ESPS) 2014. *Rapp Irdes* [Internet]. 1 oct 2017 [cité 20 sept 2019];(566). Disponible sur: <https://www.irdes.fr/recherche/2017/rapport-566-enquete-sante-europeenne-ehis-enquete-sante-et-protection-sociale-esps-2014.html>
50. Chan Chee C, Gourier-Fréry C, Guignard R, Beck F. [The current state of mental health surveillance in France]. *Sante Publique Vandoeuvre--Nancy Fr*. déc 2011;23 Suppl 6:S13-29.
51. Léon C, Chan-Chee C, du Roscoät E. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du Baromètre santé 2017. *Bull Epidemiol Hebd*. 2018;637-44.
52. OMS | Une personne sur quatre souffre de troubles mentaux [Internet]. WHO. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/whr/2001/media_centre/press_release/fr/
53. Brett J, Karanges EA, Daniels B, Buckley NA, Schneider C, Nassir A, et al. Psychotropic medication use in Australia, 2007 to 2015: Changes in annual incidence, prevalence and treatment exposure. *Aust N Z J Psychiatry*. oct 2017;51(10):990-9.

54. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*. févr 2015;72(2):136-42.
55. Kurko T a. T, Saastamoinen LK, Tähkäpää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiuhonen J, et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. nov 2015;30(8):1037-47.
56. Sonnenberg CM, Bierman EJM, Deeg DJH, Comijs HC, van Tilburg W, Beekman ATF. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. févr 2012;47(2):293-301.
57. Takeshima N, Ogawa Y, Hayasaka Y, Furukawa TA. Continuation and discontinuation of benzodiazepine prescriptions: A cohort study based on a large claims database in Japan. *Psychiatry Res*. 30 mars 2016;237:201-7.
58. Tjagvad C, Clausen T, Handal M, Skurtveit S. Benzodiazepine prescription for patients in treatment for drug use disorders: a nationwide cohort study in Denmark, 2000-2010. *BMC Psychiatry*. 27 2016;16:168.
59. Peles E, Adelson M, Schreiber S. Benzodiazepine usage during 19.5 years in methadone maintenance treatment patients and its relation to long-term outcome. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2014;51(4):285-8.
60. Shukla L, Bokka S, Shukla T, Kandasamy A, Chand P, Benegal V, et al. Benzodiazepine and « Z-Drug » Dependence: Data From a Tertiary Care Center. *Prim Care Companion CNS Disord*. 16 févr 2017;19(1).
61. Moses TEH, Lundahl LH, Greenwald MK. Factors associated with sedative use and misuse among heroin users. *Drug Alcohol Depend*. 01 2018;185:10-6.
62. Tanguay Bernard M-M, Luc M, Carrier J-D, Fournier L, Duhoux A, Côté E, et al. Patterns of benzodiazepines use in primary care adults with anxiety disorders. *Héliyon*. juill 2018;4(7):e00688.
63. Hawkins EJ, Malte CA, Imel ZE, Saxon AJ, Kivlahan DR. Prevalence and trends of benzodiazepine use among Veterans Affairs patients with posttraumatic stress disorder, 2003-2010. *Drug Alcohol Depend*. 1 juill 2012;124(1-2):154-61.
64. Uchida H, Suzuki T, Mamo DC, Mulsant BH, Kikuchi T, Takeuchi H, et al. Benzodiazepine and antidepressant use in elderly patients with anxiety disorders: a survey of 796 outpatients in Japan. *J Anxiety Disord*. mai 2009;23(4):477-81.
65. Bushnell GA, Stürmer T, Gaynes BN, Pate V, Miller M. Simultaneous Antidepressant and Benzodiazepine New Use and Subsequent Long-term Benzodiazepine Use in Adults With Depression, United States, 2001-2014. *JAMA Psychiatry*. 01 2017;74(7):747-55.
66. Valenstein M, Taylor KK, Austin K, Kales HC, McCarthy JF, Blow FC. Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings. *Am J Psychiatry*. avr 2004;161(4):654-61.

67. Manthey L, van Veen T, Giltay EJ, Stoop JE, Neven AK, Penninx BWJH, et al. Correlates of (inappropriate) benzodiazepine use: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Br J Clin Pharmacol*. févr 2011;71(2):263-72.
68. Fontanella CA, Campo JV, Phillips GS, Hiance-Steelesmith DL, Sweeney HA, Tam K, et al. Benzodiazepine use and risk of mortality among patients with schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(5):661-7.
69. Xiang Y-T, Weng Y-Z, Leung C-M, Tang W-K, Ungvari GS. Clinical and social determinants of long-term use of benzodiazepines and its impact on quality of life of Chinese schizophrenia patients. *Pharmacopsychiatry*. nov 2007;40(6):269-74.
70. Wu C-S, Lin Y-J, Liu S-K. Benzodiazepine use among patients with schizophrenia in Taiwan: a nationwide population-based survey. *Psychiatr Serv Wash DC*. août 2011;62(8):908-14.
71. Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Smoller JW, Dennehy EB, Cowperthwait C, et al. Benzodiazepine use and risk of recurrence in bipolar disorder: a STEP-BD report. *J Clin Psychiatry*. févr 2010;71(2):194-200.
72. Kleimann A, Schrader V, Stübner S, Greil W, Kahl KG, Bleich S, et al. Psychopharmacological treatment of 1650 in-patients with acute mania-data from the AMSP study. *J Affect Disord*. févr 2016;191:164-71.
73. Karanti A, Bocke C, Osterman M, Kardell M, Tidemalm D, Runeson B, et al. Gender differences in the treatment of patients with bipolar disorder: a study of 7354 patients. *J Affect Disord*. 15 mars 2015;174:303-9.
74. Wiegand HF, Sievers C, Schillinger M, Godemann F. Major depression treatment in Germany-descriptive analysis of health insurance fund routine data and assessment of guideline-adherence. *J Affect Disord*. 1 janv 2016;189:246-53.
75. Li Y-H, Xiang Y-T, Su Y-A, Shu L, Yu X, Kilbourne AM, et al. Long-term benzodiazepine use in patients with major depressive disorder in China. *Perspect Psychiatr Care*. juill 2014;50(3):149-54.
76. Pfeiffer PN, Ganoczy D, Zivin K, Valenstein M. Benzodiazepines and adequacy of initial antidepressant treatment for depression. *J Clin Psychopharmacol*. juin 2011;31(3):360-4.
77. Wingård L, Taipale H, Reutfors J, Westerlund A, Bodén R, Tiihonen J, et al. Initiation and long-term use of benzodiazepines and Z-drugs in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(7):634-46.
78. Peritogiannis V, Manthopoulou T, Mavreas V. Long-term Benzodiazepine Treatment in Patients with Psychotic Disorders Attending a Mental Health Service in Rural Greece. *J Neurosci Rural Pract*. déc 2016;7(Suppl 1):S26-30.
79. Tamburin S, Federico A, Faccini M, Casari R, Morbioli L, Sartore V, et al. Determinants of Quality of Life in High-Dose Benzodiazepine Misusers. *Int J Environ Res Public Health*. 04 2017;14(1).

80. Rizvi SJ, Sproule BA, Gallagher L, McIntyre RS, Kennedy SH. Correlates of benzodiazepine use in major depressive disorder: The effect of anhedonia. *J Affect Disord.* 15 nov 2015;187:101-5.
81. Zandstra SM, Van Rijswijk E, Rijnders CAT, Van De Lisdonk EH, Bor JHJ, Van Weel C, et al. Long-term benzodiazepine users in family practice: differences from short-term users in mental health, coping behaviour and psychological characteristics. *Fam Pract.* juin 2004;21(3):266-9.
82. Kurko T a. T, Saastamoinen LK, Tähkäpää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* nov 2015;30(8):1037-47.
83. Maric NP, Latas M, Andric Petrovic S, Soldatovic I, Arsova S, Crnkovic D, et al. Prescribing practices in Southeastern Europe – focus on benzodiazepine prescription at discharge from nine university psychiatric hospitals. *Psychiatry Res.* 1 déc 2017;258:59-65.
84. Wheeler A, Kairuz T, Sheridan J, McPhee E. Sedative-hypnotic treatment in an acute psychiatric setting: comparison with best practice guidance. *Pharm World Sci PWS.* 12 2007;29(6):603–610.
85. Berger A, Mychaskiw M, Dukes E, Edelsberg J, Oster G. Magnitude of potentially inappropriate prescribing in Germany among older patients with generalized anxiety disorder. *BMC Geriatr.* 27 juill 2009;9:31.
86. Etchepare F, Pambrun E, Bégaud B, Verdoux H, Tournier M. Compliance of psychotropic drug prescription with clinical practice guidelines in older inpatients. *Fundam Clin Pharmacol.* févr 2016;30(1):82-92.
87. Shinfuku M, Kishimoto T, Uchida H, Suzuki T, Mimura M, Kikuchi T. Effectiveness and safety of long-term benzodiazepine use in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* sept 2019;34(5):211-21.
88. Breilmann J, Girlanda F, Guaiana G, Barbui C, Cipriani A, Castellazzi M, et al. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 mars 2019;3:CD010677.
89. Burrows GD, Judd FK, Norman TR. Long-term drug treatment of panic disorder. *J Psychiatr Res.* 1993;27 Suppl 1:111-25.
90. Reinhold JA, Mandos LA, Rickels K, Lohoff FW. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opin Pharmacother.* nov 2011;12(16):2457-67.
91. Youssef NA, Rich CL. Does acute treatment with sedatives/hypnotics for anxiety in depressed patients affect suicide risk? A literature review. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr.* 09 2008;20(3):157–169.
92. Davidson JRT. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry.* 2010;71 Suppl E1:e04.

93. Kasper S, Resinger E. Panic disorder: the place of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* août 2001;11(4):307-21.
94. Rickels K. Alprazolam extended-release in panic disorder. *Expert Opin Pharmacother.* juill 2004;5(7):1599-611.
95. Ipser JC, Stein DJ, Hawkrigde S, Hoppe L. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 juill 2009;(3):CD005170.
96. Dold M, Li C, Tardy M, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 nov 2012;11:CD006391.
97. Dold M, Li C, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* sept 2013;23(9):1023-33.
98. Dell'Osso B, Albert U, Atti AR, Carmassi C, Carrà G, Cosci F, et al. Bridging the gap between education and appropriate use of benzodiazepines in psychiatric clinical practice. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:1885–1909.
99. Manthey L, Lohbeck M, Giltay EJ, van Veena T, Zitman FG, Penninx BWJH. Correlates of benzodiazepine dependence in the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Addict Abingdon Engl.* déc 2012;107(12):2173-82.
100. Nutt DJ. Rationale for, barriers to, and appropriate medication for the long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 2010;71 Suppl E1:e02.
101. Fulone I, Silva MT, Lopes LC. Factors Associated with the Combined Use of Antidepressants and Benzodiazepines in Major Depression: A Case-Control Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* sept 2016;119(3):273-7.
102. Lee H, Myung W, Lee C, Choi J, Kim H, Carroll BJ, et al. Clinical epidemiology of long-term suicide risk in a nationwide population-based cohort study in South Korea. *J Psychiatr Res.* 2018;100:47-55.
103. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* mai 2012;69(5):476-83.
104. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, Alexanderson K, Tanskanen A. Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. *Am J Psychiatry.* 06-01 2016;173(6):600–606.
105. McHugh RK, Votaw VR, Bogunovic O, Karakula SL, Griffin ML, Weiss RD. Anxiety sensitivity and nonmedical benzodiazepine use among adults with opioid use disorder. *Addict Behav.* 2017;65:283-8.

106. Bighelli I, Trespidi C, Castellazzi M, Cipriani A, Furukawa TA, Girlanda F, et al. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 sept 2016;9:CD011567.
107. Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Tajika A, Watanabe N, Streiner D, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 03 2019;6:CD001026.
108. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev*. 15 mars 2018;3:CD011481.
109. Williams T, Hattingh CJ, Kariuki CM, Tromp SA, van Balkom AJ, Ipser JC, et al. Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD). *Cochrane Database Syst Rev*. 19 2017;10:CD001206.
110. Polton D. Les bases de données de l'Assurance Maladie, un potentiel pour la recherche en économie de la santé. La lettre du Collège n°1 [Internet]. Collège des économistes de la santé. mars 2019; Disponible sur: http://www.ces-asso.org/sites/default/files/Let_CES_2009-1_3.pdf
111. Arrêté du 20 juin 2005 relatif à la mise en oeuvre du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie.
112. Code de la sécurité sociale - Article L161-28-1. Code de la sécurité sociale.
113. Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. mars 2010;19(3):256-65.
114. LOI n° 91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière. 91-748 juill 31, 1991.
115. Dossiers législatifs - LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé | Legifrance [Internet]. [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichLoiPubliee.do?idDocument=JORFDOLE000029589477&type=general&legislature=14>
116. ameli.fr - N° 8 - ALD des bénéficiaires de la CMU-C [Internet]. [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/points-de-repere/n-8-ald-des-beneficiaires-de-la-cmu-c.php>
117. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Bégaud B, Verdoux H, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol*. sept 2004;60(7):523-9.
118. Moride Y, Abenhaim L, Yola M, Lucein A. Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *J Clin Epidemiol*. juill 1994;47(7):731-7.
119. Bégaud B. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé, l'exemple du médicament. *Rapp Ministériel*. :4.

120. Jacob L, Rapp MA, Kostev K. Long-term use of benzodiazepines in older patients in Germany: a retrospective analysis. *Ther Adv Psychopharmacol.* juill 2017;7(6-7):191-200.
121. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Bégaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol.* août 2001;57(5):419-25.
122. Sonnenberg CM, Bierman EJM, Deeg DJH, Comijs HC, van Tilburg W, Beekman ATF. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* févr 2012;47(2):293-301.
123. Verger P, Cortaredona S, Jacqmin-Gadda H, Tournier M, Verdoux H. Eight-Year Follow-up of Hypnotic Delivery by Adults Aged 50 and Older from an Insurance Database. *Sleep.* 01 2017;40(11).
124. Kugathasan P, Stubbs B, Aagaard J, Jensen SE, Munk Laursen T, Nielsen RE. Increased mortality from somatic multimorbidity in patients with schizophrenia: a Danish nationwide cohort study. *Acta Psychiatr Scand.* 29 juill 2019;
125. Sun L-M, Liang J-A, Lin C-L, Sun S, Kao C-H. Risk of mood disorders in patients with colorectal cancer. *J Affect Disord.* 15 2017;218:59-65.
126. Fredheim OM, Skurtveit S, Handal M, Hjellvik V. A complete national cohort study of prescriptions of analgesics and benzodiazepines to cancer survivors in Norway 10 years after diagnosis. *Pain.* avr 2019;160(4):852-9.
127. Verger P, Cortaredona S, Tournier M, Rey D, Bendiane M-K, Peretti-Watel P, et al. Psychotropic drug dispensing in people with and without cancer in France. *J Cancer Surviv Res Pract.* 2017;11(1):92-101.
128. Virtanen M, Elovainio M, Josefsson K, Batty GD, Singh-Manoux A, Kivimäki M. Coronary heart disease and risk factors as predictors of trajectories of psychological distress from midlife to old age. *Heart Br Card Soc.* 2017;103(9):659-65.
129. Mittag O, Kampling H, Farin E, Tully PJ. Trajectories of depressive symptoms after a major cardiac event. *Health Psychol Open.* janv 2016;3(1):2055102915624873.
130. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord.* oct 2012;142 Suppl:S8-21.
131. Wei H-T, Chen M-H, Wong W-W, Chou Y-H, Liou Y-J, Su T-P, et al. Benzodiazepines and Z-drug use among HIV-infected patients in Taiwan: a 13-year nationwide cohort study. *BioMed Res Int.* 2015;2015:465726.
132. Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM). Méthode générale de la cartographie des pathologies, version G5 (années 2012 à 2016) [Internet]. 2018 [cité 13 mai 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Methode_medicale_Cartographie.pdf

133. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2017. 2019 [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: https://www.whocc.no/filearchive/publications/2017_guidelines_web.pdf
134. Huber CA, Szucs TD, Rapold R, Reich O. Identifying patients with chronic conditions using pharmacy data in Switzerland: an updated mapping approach to the classification of medications. *BMC Public Health*. 30 oct 2013;13(1):1030.
135. Veronese A, Garatti M, Cipriani A, Barbui C. Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: low-dose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol*. sept 2007;63(9):867-73.
136. Peters SM, Knauf KQ, Derbidge CM, Kimmel R, Vannoy S. Demographic and clinical factors associated with benzodiazepine prescription at discharge from psychiatric inpatient treatment. *Gen Hosp Psychiatry*. déc 2015;37(6):595-600.
137. Baggiani G, Ambrosiani L, Trincas P, Burrai C, Bocchetta A. Psychotropic Medication of Acute Episodes of Mood Disorders: Current Prescription Attitude in Two Psychiatric Wards in Cagliari, Italy. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH*. 2018;14:236-49.
138. Sim F, Sweetman I, Kapur S, Patel MX. Re-examining the role of benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a systematic review. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. févr 2015;29(2):212-23.
139. Szymański M, Korzeniowska K, Jablecka A. [Addiction to benzodiazepines - analysis of patients of Independent Public Hospital for Mental Diseases Patients in Międzyrzecz]. *Przegl Lek*. 2016;73(10):737-40.
140. Fond G, Boyer L, Favez M, Brunel L, Aouizerate B, Berna F, et al. Medication and aggressiveness in real-world schizophrenia. Results from the FACE-SZ dataset. *Psychopharmacology (Berl)*. févr 2016;233(4):571-8.
141. Brent DA, Greenhill LL, Compton S, Emslie G, Wells K, Walkup JT, et al. The Treatment of Adolescent Suicide Attempters study (TASA): predictors of suicidal events in an open treatment trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 10 2009;48(10):987-996.
142. Birnie KI, Stewart R, Kolliakou A. Recorded atypical hallucinations in psychotic and affective disorders and associations with non-benzodiazepine hypnotic use: the South London and Maudsley Case Register. *BMJ Open*. 09-28 2018;8(9):e025216.
143. Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. sept 2011;61(590):e573-578.
144. Vicens C, Socias I, Mateu C, Leiva A, Bejarano F, Sempere E, et al. Comparative efficacy of two primary care interventions to assist withdrawal from long term benzodiazepine use: a protocol for a clustered, randomized clinical trial. *BMC Fam Pract*. 20 avr 2011;12:23.

145. Vicens C, Sempere E, Bejarano F, Socias I, Mateu C, Fiol F, et al. Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users: 36-month follow-up of a cluster randomised trial in primary care. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* févr 2016;66(643):e85-91.
146. Naccache F, Vorspan F. Stratégies de sevrage de benzodiazépines en ambulatoire. *Revue de la littérature. Presse Médicale.* 1 oct 2018;47(10):899-912.
147. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, Farrell MF, Donnelly-Swift E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD009652.

Annexe

Liste des publications et valorisations scientifiques

Articles

Misuse of benzodiazepines: prevalence and impact in an inpatients population with psychiatric disorders.

Panes A., Verdoux H., Fourrier-Réglat A., Berdaï D., Pariente A., Tournier M.,

British Journal of Clinical Pharmacology

DOI:10.1111/bcp.14165

Benzodiazepine misuse in patients with psychiatric and non-psychiatric chronic disorders.

Panes A., Verdoux H., Fourrier-Réglat A., Berdaï D., Pariente A., Tournier M.,

(En cours de soumission)

Use of Benzodiazepines and z-drugs not compliant with guidelines and associated factors: a population-based study.

Panes A., Pariente A., Bénard-Larivière A., Lassalle R., Dureau-Pournin C., Lorrain S., Tournier M., Fourrier-Réglat A.,

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2018

DOI:10.1007/s00406-018-0966-3

Usages et mésusages des benzodiazépines et risques associés chez les patients souffrant de troubles psychiatriques,

Panes A., Fourrier-Réglat A., Tournier M.,

La Presse Médicale, 2018

DOI:10.1007/s00406-018-0966-3

Misuse of benzodiazepines in the French population: A cohort study in the Échantillon Généraliste de Bénéficiaires between 2007 and 2012 ,

Panes A., Pariente A., Bénard-Larivière A., Lassalle R., Dureau-Pournin C., Lorrain S., Tournier M., Fourrier-Réglat A.,

Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, 2016

DOI:10.1016/j.respe.2016.03.035

Communications orales

Utilisation des benzodiazépines chez les patients hospitalisés en psychiatrie en France. Vers des recommandations spécifiques ?

Panes A., Fourrier-Réglat A., Berdaï D., Pariente A., Verdoux H., Tournier M.,

Congrès Français de Psychiatrie, 10^{ème} édition, « Le temps », Nantes, 28 nov-1^{er} dec 2018

Benzodiazépines et pathologies psychiatriques : Données de la littérature

Panes A., Tournier M.,

Journées scientifiques de l'AFPBN, 21-22 septembre 2017, Besançon - France

Misuse of benzodiazepines in the french population: a cohort study in the Echantillon Généraliste de Bénéficiaires between 2007 and 2012.

Panes A., Lassalle R., Bernard M-A., Dureaud-Pournin C., Pariente A., Fourrier-Reglat A.,

10e Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique (EPICLIN), 25-27 mai 2016, Strasbourg – France

Communications affichées

Usages et mésusages des benzodiazépines chez les patients souffrant de troubles psychiatriques.

Panes A., Fourrier-Réglat A., Verdoux H., Tournier M.,

Congrès Français de Psychiatrie, 10ème édition, « Le temps », Nantes, 28 nov-1er dec 2018

Prix du 2ème meilleur poster catégorie « thérapeutique ».

Use and misuse of benzodiazepines and z-drugs in the French psychiatric population, an inpatients cohort.

Panes A., Fourrier-Réglat A., Berdaï D., Pariente A., Verdoux H., Tournier M.,

26th European Congress of Psychiatry, « Mental Health : integrate, innovate, individualise », Nice, 3-6 march 2018

Misuse of benzodiazepines in the French population: A cohort study in the Échantillon Généraliste de Bénéficiaires between 2007 and 2012

Panes A., Lassalle R., Bernard M-A., Dureaud-Pournin C., Pariente A., Fourrier-Réglat A.,

32nd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (ICPE), August 25-28, 2016, Dublin - Ireland.

Evaluation du mésusage des benzodiazépines en France entre 2007 et 2012, données de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires

Panes A., Lassalle R., Bernard M-A., Dureaud-Pournin C., Pariente A., Fourrier-Réglat A.,

20ème Congrès de la Société Française de Pharmacologie Thérapeutique, 19-21 Avril 2016, Nancy – France

Titre : Evaluation du mésusage des benzodiazépines et de ses conséquences chez les patients atteints de pathologies psychiatriques

Résumé : Les benzodiazépines sont largement utilisées en population atteinte de pathologies psychiatriques, dû à leur indication dans le traitement de l'insomnie transitoire, et de l'anxiété. Le mésusage de ces médicaments semble fréquent, et peut potentiellement entraîner des effets indésirables graves, en particulier dans une population fragilisée par des morbidités psychiatriques. Il est pourtant peu exploré. L'objectif de ce travail de thèse était donc d'évaluer l'usage et le mésusage des benzodiazépines en population atteinte de pathologies psychiatriques en France. Dans une première partie, nous avons montré dans une revue narrative de la littérature que dans cette population particulière, le mésusage des benzodiazépines semblait particulièrement fréquent, mais que sa balance bénéfice/risque et son impact était mal connus. Dans une deuxième partie, nous avons montré, en explorant une base de données médico-administrative que le mésusage était associé d'une part à un mauvais état de santé général, et d'autre part à la présence d'un trouble psychiatrique. Nous avons également montré qu'il existait un sur-risque de mésusage indépendant du trouble psychiatrique. Dans une troisième partie, une étude menée sur dossiers patients d'un hôpital psychiatrique, nous a permis de montrer que même si le mésusage restait très fréquent, il semblait diminué par rapport à la population ambulatoire. Enfin nous avons montré que l'arrêt des benzodiazépines pendant un séjour hospitalier, même court semblait possible. Même si l'étude se heurtait à certaines limites méthodologiques, elle semblait invalider la nécessité d'élaborer des recommandations d'utilisation des benzodiazépines spécifiques à cette population. Dans l'état des connaissances actuelles, les primo-prescriptions sont une cible privilégiée. Il est essentiel d'alerter, informer et former les cliniciens, les prescripteurs, les pharmaciens et même les patients sur les indications et l'importance de respecter les recommandations de bon usage des benzodiazépines, particulièrement chez les patients présentant un trouble psychiatrique.

Mots clés : Benzodiazépines, Mésusage, Pharmaco-épidémiologie, Etudes observationnelles, Base de données

Title: Evaluation of benzodiazepine misuse and its consequences in patients with psychiatric disorders

Abstract: Benzodiazepines are widely used in populations with psychiatric disorders, due to their indication in the treatment of insomnia and anxiety. Misuse of these drugs appears to be frequent, and can potentially lead to serious adverse reactions, particularly in a population weakened by psychiatric morbidity. Yet it is little explored. The objective of this thesis work was therefore to evaluate the use and misuse of benzodiazepines in populations with psychiatric disorders in France. In a first part, we showed in a narrative review of the literature that in this particular population, benzodiazepine misuse seemed particularly frequent, but that its benefit/risk balance and impact were poorly known. In a second part, we showed, by exploring a medico-administrative database, that misuse was associated with poor general health on the one hand, and with the presence of a psychiatric disorder on the other. We have also shown that there is an over-risk of misuse independent of the psychiatric disorder. In the third part, a study conducted on patient files from a psychiatric hospital showed that even if misuse remained very frequent, it seemed to decrease compared to the ambulatory population. Finally, we have shown that stopping benzodiazepines during a hospital stay, even for a short period of time, seems possible. Although the study had some methodological limitations, it appeared to invalidate the need to develop specific benzodiazepine use guidelines for this population. In the current state of knowledge, first prescriptions are a privileged target. It is essential to alert, inform and train clinicians, prescribers, pharmacists and even patients on the indications and importance of following the guidelines for the proper use of benzodiazepines, particularly in patients with a psychiatric disorder.

Keywords: Benzodiazepines, Drug misuse, Pharmacoepidemiology, Observational study, Database

Bordeaux Population Health Research Center INSERM U1219, Equipe "Médicaments et Santé des Populations ». Université de Bordeaux, Site de Carreire, Bâtiment Pharmacie, Quatrième tranche, Troisième étage. Case 121, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France