



HAL
open science

Analyse de la place des études de phase IV pour l'évaluation du risque médicamenteux dans les populations vulnérables

Alexandra Jobert

► **To cite this version:**

Alexandra Jobert. Analyse de la place des études de phase IV pour l'évaluation du risque médicamenteux dans les populations vulnérables. Médecine humaine et pathologie. Nantes Université, 2022. Français. NNT : 2022NANU1014 . tel-03874829

HAL Id: tel-03874829

<https://theses.hal.science/tel-03874829>

Submitted on 28 Nov 2022

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 DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : Recherche clinique, innovation technologique, santé publique

Par

Alexandra JOBERT

Analyse de la place des études de phase IV pour l'évaluation du risque médicamenteux dans les populations vulnérables.

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 16 Novembre 2022

Unité de recherche : UMR 1246 SPHERE - methodS in Patient-centered outcomes & HHealth ResEarch

Rapporteurs avant soutenance :

Pr Maurice DEMATTEIS

Dr Paul BRUNAUT

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Grenoble

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier, Universités de Tours

Composition du Jury :

Président :

Pr Laure de DECKER

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Nantes

Examineurs :

Pr Marie GRALL-BRONNEC

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Nantes

Dr Michel MALLARET

Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier universitaire de Grenoble

Directrice de thèse :

Pr Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Nantes

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse et notamment ma directrice, la Professeure Caroline Victorri-Vigneau. Caroline, merci pour ton intérêt et tes encouragements, mais aussi pour ton enthousiasme communicatif, sans toi cette thèse n'existerait pas. Merci d'avoir terminé de me convaincre de la réaliser, cela n'a pas toujours été facile, mais ton soutien m'a permis de garder le cap ! Sans oublier tes nombreux conseils, ta grande disponibilité et tes relectures minutieuses, parfois dans des délais serrés. Caroline, un grand merci pour tes grandes qualités humaines, ta patience, ton écoute et ta compréhension à mon égard.

Je remercie très sincèrement les rapporteurs de cette thèse, le Professeur Maurice Dematteis et le Docteur Paul Brunault, qui ont accepté d'examiner et juger ce travail.

Merci au Professeure Laure De Decker et au Docteur Michel Mallaret d'avoir accepté d'examiner ce travail. Des remerciements particuliers au Professeure Marie Grall-Bronnec pour avoir accepté de juger ce travail ainsi que pour son suivi aux différentes étapes de celui-ci par sa participation à mon comité de thèse, en collaboration avec la Professeure Hélène Peyriere que je remercie également. Vous avez toute ma reconnaissance.

Je souhaite également remercier Anne Chiffolleau et Anne Omnès, qui ont soutenu mon projet professionnel, merci pour votre confiance.

Merci à l'ensemble de mes collègues du Département Promotion, à l'équipe SPHERE et du CEIP, ainsi qu'à mes amis et ma famille. Pour vos encouragements, la disponibilité de chacun, le partage, vos relectures avisées et les échanges tout au long de ce travail.

« La thèse peut être vécue comme un jeu, comme un pari, comme une chasse au trésor »

Umberto Eco

« Douter ne signifie rien d'autre que d'être vigilant. »

Georg Christoph Lichtenberg

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIÈRES	7
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES VALORISATIONS SCIENTIFIQUES	15
LISTE DES ABRÉVIATIONS	21
A. INTRODUCTION.....	27
B. CONTEXTE : L'ÉVALUATION DU MÉDICAMENT EN FRANCE.....	31
1. La recherche clinique.....	31
1.1 Réglementation.....	34
1.2 Population des Essais Cliniques.....	37
1.3 Pharmacovigilance des essais cliniques.....	42
2. La Surveillance après mise sur le marché.....	49
2.1 La pharmacovigilance	49
2.2 L'addictovigilance	51
2.3 Organisation de la pharmacosurveillance.....	52
2.3.1 Le système national de pharmacovigilance	52
2.3.2 Le réseau français d'addictovigilance.....	56
2.3.3 Surveillance « passive » : la notification spontanée.....	60
2.3.4 Les enquêtes nationales	61
2.3.5 Organisation de la pharmacovigilance en Europe.....	62
2.4 La surveillance des titulaires d'AMM	64
2.4.1 Les notifications spontanées.....	64
2.4.2 Post Autorisation Safety Study	65
C. PROBLÉMATIQUE DE LA RECHERCHE.....	67
1. Limite des essais cliniques.....	69
2. Limite de la surveillance	73
3. Travail de recherche	75
3.1 Le sujet âgé.....	76
3.2 Les benzodiazépines et apparentés.....	76

3.2.1	Evolution de l'information médicale.....	76
3.2.2	Données de pharmacosurveillance.....	85
3.3	Benzodiazépines, sujets âgés, risques associés à une dépendance	86
3.4	Positionnement de nos travaux.....	87
D.	TRAVAUX DE LA THÈSE.....	89
1.	Matériels et méthodes.....	89
2.	Caractérisation des symptômes de sevrage	94
3.	Favoriser l'arrêt des traitements : Connaissance des traitements et de leurs indications.....	113
4.	Favoriser l'arrêt des traitements : Impact d'une mesure réglementaire.....	125
E.	DISCUSSION ET PERSPECTIVE.....	143
1.	Discussion.....	143
1.1	Nécessité d'études spécifiques.....	143
1.2	Importance de la communication avec les patients au-delà des réglementations	144
1.3	Ouvrir les essais cliniques : une nécessité	146
1.4	Etre encore plus vigilant en phase IV !.....	148
2.	Perspectives	151
2.1	Vers de nouvelles actions en phase IV	151
2.2	Méthodologies nouvelles, nouveaux outcomes.....	152
2.3	Utilisation systématique de nouveaux outils d'évaluation complémentaire	154
F.	BIBLIOGRAPHIE.....	157

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Modifications pharmacocinétiques avec l'âge et leurs conséquences (27)	40
Tableau 2. Reference Safety Information, exemple (Clinical Trial Facilitation Group, CTFG) (49)	45
Tableau 3. Caractéristiques des sujets des essais cliniques par rapport aux patients réels (28)	71
Tableau 4. Syndrome de sevrage, effet rebond et rechute (selon HAS).....	94
Tableau 5. Critères de la dépendance selon DSM-IV.....	96
Tableau 6. Description des événements dans la terminologie MedDRA en termes de PT regroupés par SOC.....	100
Tableau 7. Facteur associé aux symptômes de sevrage pour au moins un médicament BZD/Z par patient - Modèle de régression logistique multivariée - N=58	101
Tableau 8. Analyse multivariée de la bonne connaissance des traitements BZD/Z- drugs (N= 970).....	115
Tableau 9. Caractéristique de la population avant et après la mise en place de la mesure, dans les deux groupes, « adultes » et « senior ».....	127

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Développement clinique des médicaments (Organisation Mondial pour la Santé, OMS (6))	33
Figure 2. Formulaire CIOMS I.....	46
Figure 3. Formulaire de déclaration d'un effet indésirable d'un médicament.....	55
Figure 4. Formulaire de notification d'un cas d'abus et de pharmacodépendance ...	59
Figure 5. Facteurs contributifs aux EIM (108).....	70
Figure 6. RCP du Mogadon en 1976	77
Figure 7. RCP du Valium en 1976	78
Figure 8. RCP du Valium en vigueur (10/12/2021)	81
Figure 9. Schéma récapitulatif des différentes analyses de l'étude ZORRO	92
Figure 10. Terminologie MedDRA	98
Figure 11. Taux d'initiation des traitements au zolpidem selon les groupes d'âge (<65 ans et ≥65 ans).....	128
Figure 12. Proportion de patients ayant au moins un remboursement de zolpidem par mois selon les groupes d'âge (<65 ans, ≥65 ans) parmi les utilisateurs à long terme (n=2 502).....	130

LISTE DES VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

PUBLICATIONS ISSUES DE LA THESE :

Jobert A, Laforgue EJ, Grall-Bronnec M, Rousselet M, Péré M, Jolliet P; FAN-Network, Feuillet F, Victorri-Vigneau C. **Benzodiazepine withdrawal in older people: what is the prevalence, what are the signs, and which patients?** Eur J Clin Pharmacol. 2021 Feb;77(2):171-177.

Laforgue EJ, Jobert A, Rousselet M, Grall-Bronnec M; FAN network, Jolliet P, Feuillet F, Victorri-Vigneau C. **Do older people know why they take benzodiazepines?** A national French cross-sectional survey of long-term consumers. Int J Geriatr Psychiatry. 2020 Aug;35(8):870-876.

Jobert A, Istvan M, Laforgue EJ, Schreck B, Victorri-Vigneau C. **Regulatory framework implementation for the prescription of zolpidem in France, what impact in the older people?** J. Environ. Res. Public Health 2021, 18, 12099. <https://doi.org/10.3390/ijerph182212099>

COMMUNICATION AFFICHÉE :

Benzodiazepine withdrawal in elderly: what prevalence, what signs, which patients?
23ème Congrès de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique, Lyon 2019

AUTRES PUBLICATIONS :

Couret C, Poinas A, Volteau C, Riche VP, Le Lez ML, Errera MH, Creuzot-Garcher C, Baillif S, Kodjikian L, Ivan C, Le Jumeau de Kergaradec LM, Chiffolleau A, Jobert A, Jaulin J, Biron L, Hervouet E, Weber M. **Comparison of two techniques used in routine care for the treatment of inflammatory macular oedema, subconjunctival triamcinolone injection and intravitreal dexamethasone implant: medical and economic importance of this randomized controlled trial.** *Trials*. 2020 Feb 10;21(1):159.

Gouëffic Y, Pin JL, Sabatier J, Alimi Y, Steinmetz E, Magnan PE, Marret O, Kaladji A, Chavent B, Kretz B, Jobert A, Schirr-Bonnans S, Guyomarc'h B, Riche VP, du Mont LS, Tessier P. **Editor's Choice - A Cost Effectiveness Analysis of Outpatient versus Inpatient Hospitalisation for Lower Extremity Arterial Disease Endovascular Revascularisation in France: A Randomised Controlled Trial.** *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021 Mar;61(3):447-455.

Gaborit B, Vanhove B, Vibet MA, Le Thuaut A, Lacombe K, Dubee V, Ader F, Ferre V, Vicaut E, Orain J, Le Bras M, Omnes A, Berly L, Jobert A, Morineau-Le Houssine P, Botturi K, Josien R, Flet L, Degauque N, Brouard S, Duvaux O, Poinas A, Raffi F; POLYCOR study group. **Evaluation of the safety and efficacy of XAV-19 in patients with COVID-19-induced moderate pneumonia: study protocol for a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2 (2a and 2b) trial.** *Trials*. 2021 Mar 9;22(1):199.

Grillot N, Garot M, Lasocki S, Huet O, Bouzat P, Le Moal C, Oudot M, Chatel-Josse N, El Amine Y, Danguy des Déserts M, Bruneau N, Cinotti R, David JS, Langeron O, Minville V, Tching-Sin M, Faurel-Paul E, Lerebourg C, Flattres-Duchaussoy D, Jobert A, Asehnoune K, Feuillet F, Roquilly A. **Assessment of remifentanyl for rapid sequence induction and intubation in patients at risk of pulmonary aspiration of gastric contents compared to rapid-onset paralytic agents: study protocol for a non-inferiority simple blind randomized controlled trial (the REMICRUSH study).** *Trials*. 2021 Mar 30;22(1):237.

Trang-Poisson C, Kerdreux E, Poinas A, Planche L, Sokol H, Bemer P, Cabanas K, Hivernaud E, Biron L, Flet L, Montassier E, Le Garcasson G, Chiffolleau A, Jobert A, Lepelletier D, Caillon J, Le Pape P, Imbert BM, Bourreille A. **Impact of fecal microbiota transplantation on chronic recurrent pouchitis in ulcerative colitis with ileo-anal anastomosis: study protocol for a prospective, multicenter, double-blind, randomized, controlled trial.** *Trials*. 2020 Jun 3;21(1):455.

Asehnoune K, Le Moal C, Lebuffe G, Le Penndu M, Josse NC, Boisson M, Lescot T, Faucher M, Jaber S, Godet T, Leone M, Motamed C, David JS, Cinotti R, El Amine Y, Liutkus D, Garot M, Marc A, Le Corre A, Thomasseau A, Jobert A, Flet L, Feuillet F, Pere M, Futier E, Roquilly A; PACMAN study group. **Effect of dexamethasone on complications or all cause mortality after major non-cardiac surgery: multicentre, double blind, randomised controlled trial.** BMJ. 2021 Jun 2;373:n1162.

Gaborit B, Dailly E, Vanhove B, Josien R, Lacombe K, Dubee V, Ferre V, Brouard S, Ader F, Vibet MA, Le Thuaut A, Danger R, Flet L, Omnes A, Berly L, Chiffolleau A, Jobert A, Duvaux O, Raffi F; POLYCOR Trial Group. **Pharmacokinetics and Safety of XAV-19, a Swine Glyco-humanized Polyclonal Anti-SARS-CoV-2 Antibody, for COVID-19-Related Moderate Pneumonia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IIa Study.** Antimicrob Agents Chemother. 2021 Aug 17;65(9):e0123721.

Hall N, Allavena C, Katlama C, Jobert A, Molina JM, Cua E, Bani-Sadr F, Hocqueloux L, Duvivier C, Merrien D, Hikombo H, André-Garnier E, Gaultier A, Raffi F; **QDISS Study Group.** **Raltegravir 1200 mg once daily as maintenance therapy in virologically suppressed HIV-1 infected adults: QDISS open-label trial.** AIDS Res Ther. 2022 Jan 15;19(1):4. doi: 10.1186/s12981-022-00428-5. PMID: 35033092.

Sébille V, Hardouin JB, Giral M, Bonnaud-Antignac A, Tessier P, Papuchon E, Jobert A, Faurel-Paul E, Gentile S, Cassuto E, Morélon E, Rostaing L, Glotz D, Sberro-Soussan R, Foucher Y, Meurette A. **Prospective, multicenter, controlled study of quality of life, psychological adjustment process and medical outcomes of patients receiving a preemptive kidney transplant compared to a similar population of recipients after a dialysis period of less than three years--The PreKit-QoL study protocol.** BMC Nephrol. 2016 Jan 19;17:11. doi: 10.1186/s12882-016-0225-7. PMID: 26785745; PMCID: PMC4719683.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
AR	Adverse Reaction
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale du Sécurité du Médicament et des produits de santé
Asalée	Action en Santé libérale en équipe
BI	Brochure pour l'Investigateur
BNPV	Banque Nationale de Pharmacovigilance
BPC	Bonne Pratique Clinique
BZD	Benzodiazépine
CCP	Comité de Protection des Personnes
CCPRB	Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
CEIP-A	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et l'Addictovigilance
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CRPV	Centre Régionaux de Pharmacovigilance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Revision 4
DSUR	Development Safety Update Report
EGB	Echantillon Général des Bénéficiaires
EI	Effet/Évènement Indésirable
EIG	Effet/Évènement Indésirable Grave
EIM	Effet Indésirable Médicamenteux
EMA	European Medicine Agency
EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Addiction
EPPV	Early Post-marketing Phase Vigilance
EVCTM	EudraVigilance Clinical Trial Module

FAN Network	Réseau Français d'Addictovigilance
FDA	Food and Drug Administration
GVP	Guideline on good pharmacovigilance practices
HAS	Haute Autorité de Santé
ICD	International Classification of Disease
ICH	International Conference for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IDE	Infirmier(e) diplômé(e) d'Etat
Insee	Institut National de la Statistique et des Etudes Economique
LLT	Low Level Term (<i>terminologie MedDRA</i>)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHRA	Medicine and Healthcare products Regulatory Agency (UK)
MILDeCA	Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives
MILDT	Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie
NPS	Nouvelles substances psychoactives
OMS	Organisation Mondial pour la Santé
PASS	Post Autorisathion Safety Study
PAES	Post Autorisathion Efficacy Study
PIDM	Programme for International Drug Monitoring
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PGR	Plan de Gestion de Risque
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PRO	Patient Reported Outcome
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	Preferred Term (<i>terminologie MedDRA</i>)
RCP	Résumé des Caractéristique du produit
RI	Recherche Interventionnelle
RIRCM	Recherche Interventionnelle à Risques et Contraintes Minimales
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
RMP	Risks Management Plan (<i>PGR</i>)

RNI	Recherche Non Interventionnelle
RSI	Reference Safety Information
SADR	Serious Adverse Drug Reaction
SAE	Serious Adverse Event
SAR	Serious Adverse Reaction
SNDS	Système National des Données de Santé
SOC	System of Organ Class (<i>terminologie MedDRA</i>)
SNIIRAM	Système National d'Informations Interrégimes de l'Assurance Maladie
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
WHO-ART	Internationally Standardized Terminology of Adverse Drug Reaction Classification
WS	Withdrawal Symptoms
Z-drug	Médicaments non-benzodiazépines ayant des effets similaires aux benzodiazépines

A. INTRODUCTION

La prescription médicamenteuse, nécessaire au traitement des patients, n'est pas dénuée de risque (effet indésirable, toxicité, pharmacodépendance, risque environnemental, etc.). Ce risque médicamenteux, est aujourd'hui au cœur des préoccupations des professionnels de santé mais aussi du public, patients, usagers. Parmi les risques inhérents à ces thérapeutiques, il existe bien sûr le risque intrinsèque au médicament lui-même, mais aussi des risques extérieurs aux produits pharmaceutiques. En effet, parmi les risques extérieurs, nous pouvons citer ceux liés aux caractéristiques de certaines populations, aux différences interindividuels des patients eux – mêmes, pouvant révéler des susceptibilités imprévisibles à certains médicaments ; les risques liés aux interactions médicamenteuses, voire alimentaire ; les risques liés à l'environnement ; ou encore les risques liés à l'usage du médicament. Par ailleurs, ces risques ne sont pas figés dans le temps mais bien évolutifs au fil de celui-ci, et certains risques vont augmenter au fur et à mesure de l'utilisation (comme, par exemple, le risque d'infection opportuniste notamment de leucoencéphalopathie multifocale progressive associé à l'utilisation de natalizumab,). Ainsi il paraît alors nécessaire pour les médecins, prescripteurs de ces thérapeutiques, de disposer d'informations réelles et actualisées sur ces risques afin de les guider au mieux dans leurs prescriptions, d'éviter les erreurs médicamenteuses, et de dé-prescrire lorsque cela s'avère nécessaire, c'est-à-dire optimiser le rapport bénéfice-risque.

La sécurité des produits de santé, et particulièrement celle des médicaments, est aujourd'hui très surveillée. La pharmacovigilance, parmi toutes les autres vigilances sanitaires (matéiovigilance, biovigilance, cosmétovigilance, etc.) est une discipline très réglementée. Ainsi, de la découverte d'un « candidat médicament » à son utilisation en vie réelle, une multitude d'étapes dictées par la réglementation, essais précliniques, essais cliniques notamment, est nécessaire afin de s'assurer d'une part de son efficacité clinique, mais aussi et surtout de sa sécurité et de son service médical rendu. Cependant, ce contexte très réglementée en Europe et en France notamment, est-il suffisant pour s'assurer d'une utilisation sûre et efficace des médicaments dans l'ensemble de la population en vie réelle, notamment les populations à risque ou vulnérables ?

L'ensemble des étapes depuis cette découverte du « candidat médicament » est-elle suffisante dans le cadre d'une pharmacovigilance globale, incluant l'addictovigilance et le risque de dépendance ?

L'évaluation du risque est donc d'abord réalisée par le biais de la recherche cependant un grand nombre de limites de ces essais apparaît en termes de suivi des risques lorsque le médicament est propulsé dans « la vie réelle ».

D'une part la durée de suivi des patients inclus dans un essai clinique est souvent courte ; ce qui signifie que les effets indésirables dont la manifestation clinique n'est pas immédiate seront difficile à identifier lors des essais de phase III. D'autre part le nombre de patients est souvent faible ; les effets indésirables rares peuvent donc ne pas être détectés. Les critères d'inclusion et d'exclusion des sujets dans les essais cliniques sont très restrictifs afin de pouvoir évaluer de manière la plus certaine possible l'effet du médicament. De ce fait, les patients ayant des comorbidités et/ou comédications ne remplissent pas, souvent, les critères d'inclusion. Les effets indésirables pouvant être favorisés par la présence de comorbidités ou d'interactions médicamenteuses ne sont ainsi que peu détectés. Enfin, les populations dites vulnérables ou à risque, telles les sujets âgés, sont exclues des populations d'études, la réglementation, française et européenne en particulier, ne permettant que sous certaines conditions strictes l'inclusion de ces patients. Or, dans la vie réelle d'un médicament, ces populations vulnérables ou à risque font partie de la population cible des médicaments.

Ainsi l'évaluation de la balance bénéfico-risque à l'issue des essais cliniques n'est que partielle. Cette balance, qui évolue donc au cours du temps, doit être réévaluée tout au long de la vie d'un produit de santé. Une surveillance postérieure à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est donc essentielle pour réajuster le risque au fil du temps et réévaluer de manière continue cette balance bénéfico-risque. Cependant cette surveillance post AMM a aussi des limites. Celle-ci est en effet efficace sur les signaux majeurs, mais, du fait notamment d'une sous notification, l'est peu notamment sur les effets non graves et/ou attendus. Il est alors nécessaire de mettre en place des études spécifiques pour garantir cette pharmacovigilance globale.

De plus, on constate que les mesures collectives prises suite à l'identification ou la réévaluation du risque et pour le limiter sont parfois difficiles à appliquer. Nous pouvons citer l'exemple des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour l'arrêt des benzodiazépines (BZD) chez le sujet âgé (1). Celles-ci ont été publiées en 2008,

pourtant ces traitements sont encore largement prescrits aujourd'hui chez le patient âgé, comme le souligne le rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), dans son rapport de 2017 (2).

Nous avons donc souhaité étudier l'apport de l'approche complémentaire des études *ad hoc* post commercialisation, durant la phase IV, notamment, dans les populations vulnérables, pour caractériser et améliorer la réduction du risque d'effets indésirables aujourd'hui catégorisés dans les effets indésirables fréquents et connus, dont la manifestation suit une longue période d'exposition.

Nous avons choisi l'exemple des benzodiazépines et des sujets âgés. Notre sujet porte sur des médicaments anciens, mais une population en plein essor compte tenu de l'espérance de vie et une problématique qui défraie l'actualité, la pharmacodépendance. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a réalisé plusieurs rapports sur la consommation de benzodiazépines en France qui soulignent tous l'importance de la consommation en France, la place des sujets âgés et la chronicité des prises. Les principaux prescripteurs de benzodiazépines sont des médecins libéraux parmi lesquels les médecins généralistes, qui prescrivent près de 90 % des benzodiazépines. Le temps d'exposition est très supérieur aux recommandations.

Au travers de cet exemple d'une population vulnérable, et de médicaments anciens, nous discuterons de la place des vigilances de phase IV et de la nécessité des enquêtes de santé publique pour, d'une part caractériser certains risques, et d'autre part mesurer l'impact des mesures prises pour les limiter et évaluer les freins à leur application. Nous tenterons de comprendre pourquoi, malgré la surveillance qui aboutit à des actions de communications et des recommandations, les benzodiazépines sont toujours tant prescrites chez les sujets âgés, à travers trois approches :

- (i) La caractérisation d'un effet indésirable qui freine l'arrêt : nous montrerons qu'un effet indésirable, qui peut limiter l'arrêt du traitement, nécessite la mise en place d'études structurées pour l'identifier et le caractériser.
- (ii) L'étude de la connaissance des indications et de la durée de prescription/utilisation, indispensables pour favoriser le bon usage : nous explorerons l'implication du patient au travers de sa connaissance de l'indication de son traitement
- (iii) L'analyse spécifique de l'efficacité d'une mesure réglementaire dans la population de sujets âgés : nous étudierons l'impact d'une mesure réglementaire, la mise en place

de la prescription du zolpidem sur une ordonnance sécurisée. Nous mettrons ici en évidence que ce renforcement est efficace, mais pas suffisant à lui seul, et ceci est encore plus vrai chez le sujet âgé, pour lequel une dépendance peut être déjà installée depuis de nombreuses années.

Après avoir décrit l'évaluation du médicament en France, dans une première partie, nous présenterons nos travaux que nous discuterons.

B.CONTEXTE : L'ÉVALUATION DU MÉDICAMENT EN FRANCE

1. La recherche clinique

Le premier essai clinique a probablement été une étude concernant le traitement par Streptomycine de la tuberculose pulmonaire, publié en 1948 par le *UK Medical Research Council* ; l'épidémiologiste anglais Sir Austin Bradford Hill, avait persuadé le comité de recherche médicale de la nécessité d'appliquer une méthodologie d'essais cliniques (3). Après ces premières études, des milliers d'études cliniques ont été menées et publiées dans le but de répondre à de multiples questions cliniques.

Aujourd'hui, lorsqu'un « candidat médicament » est mis en évidence par la recherche et validé, il est soumis à des **essais précliniques**, d'abord *in vitro* puis *in vivo* chez l'animal, avec des études de pharmacologie, de pharmacocinétique et les études de toxicologie. Ces phases précliniques permettent d'établir la preuve de concept, d'appréhender l'activité et la toxicité d'un médicament (4,5).

Les **études *in vitro*** reposent sur des tests sur modèles, *in vitro*, permettant de cribler des composés en étudiant leurs effets sur des cibles définies (4,5).

Les **études de pharmacodynamie** ont pour objectif de valider le mécanisme d'action et de mesurer l'activité de la substance active *in vitro* dans des modèles expérimentaux de la maladie, et *in vivo* chez l'animal (4,5).

Les **études de pharmacocinétique** permettent de décrire le devenir du composé dans un organisme vivant. Il s'agit d'évaluer et de modéliser son absorption, sa distribution dans l'organisme, son métabolisme et son élimination (4,5).

Les **études de toxicologie** visent quant à elles à établir quels sont les organes cibles et les doses toxiques de la molécule pour un organisme vivant (4,5). Connaissant ces organes cibles et ces doses toxiques, mais aussi l'activité et la pharmacocinétique du candidat médicament dans un organisme vivant, on déterminera les doses à administrer à l'homme au cours des essais cliniques en prévoyant des marges de

sécurité de manière à réduire au maximum les risques liés à l'exposition au produit lors des premiers essais d'administration à l'homme (*First in Human*). On aura ainsi une première approche des potentiels effets indésirables du futur médicament chez l'homme, ce qui permettra de suivre ces effets de manière proactive lors des essais cliniques.

Ces études *in vivo* chez l'animal constituent une étape essentielle, et sont réalisées avec plusieurs modèles animaux : rats, souris, primates, lapins, etc. Plusieurs modèles animaux doivent être utilisés afin notamment d'appréhender des effets dépendant de l'espèce (effets tératogènes notamment). Selon la cible thérapeutique, certains modèles seront privilégiés (rats et souris seront particulièrement utilisés pour les psychotropes, par exemple).

Le développement préclinique comprend également une étape correspondant au **développement galénique**. Cette étape consiste à mettre au point la formulation du produit avec : ses constituants (principes actifs, excipients), et la méthode de fabrication du produit. Le développement galénique permet qu'une même substance active puisse être commercialisée sous plusieurs présentations différentes.

Après ces étapes, peuvent démarrer les essais cliniques, systématiques et obligatoires avant toute mise sur le marché d'un médicament, et strictement encadrés par la loi. L'évaluation clinique repose sur trois phases, étapes incontournables dont les résultats conditionnent la mise sur le marché d'un médicament (4,5).

Les études de **phase I**, il s'agit d'essais de première administration à l'homme, dans la très grande majorité des cas chez des volontaires sains (4,5). Ils permettent de connaître les premiers éléments de pharmacodynamie et pharmacocinétique chez l'homme, ainsi que la toxicité du produit. Un des objectifs de ces essais de phase I peut aussi être d'évaluer la tolérance et la dose maximale tolérée (*dose ranging*). Ces essais incluent en général de très petit nombre de volontaires (10 à 30).

La **phase II** permet de valider l'activité, la pharmacodynamie et la pharmacocinétique (essais de phase IIa), mais aussi de commencer à étudier l'efficacité sur des patients malades, déterminer la dose optimale, les effets indésirables etc. (essais de phase

IIb). L'objectif de ces phases II est d'apporter suffisamment de preuves d'efficacité pour débiter les essais de phase III (4,5). Les essais de phase IIa incluent généralement 30-80 patients, les essais de phase IIb peuvent inclure jusqu'à 300 patients.

Les essais de **phase III** permettent d'évaluer et valider l'efficacité du médicament, mais aussi d'identifier les effets indésirables les plus fréquents ; ces essais de phase III sont généralement des essais dit « pivots » (4,5). L'objectif est ainsi d'évaluer la balance bénéfice-risque du médicament. Ces essais incluent généralement plusieurs centaines, voire milliers de patients, et sont le plus souvent des essais comparatifs (à un traitement de référence ou un placebo).

Après la mise sur le marché du médicament, commence la **phase IV**, permettant de suivre l'utilisation du médicament en vie réelle, sur le long terme et dans des conditions réelles d'utilisation (4,5).

Les étapes du développement clinique sont rappelées dans la figure ci-dessous (figure1).

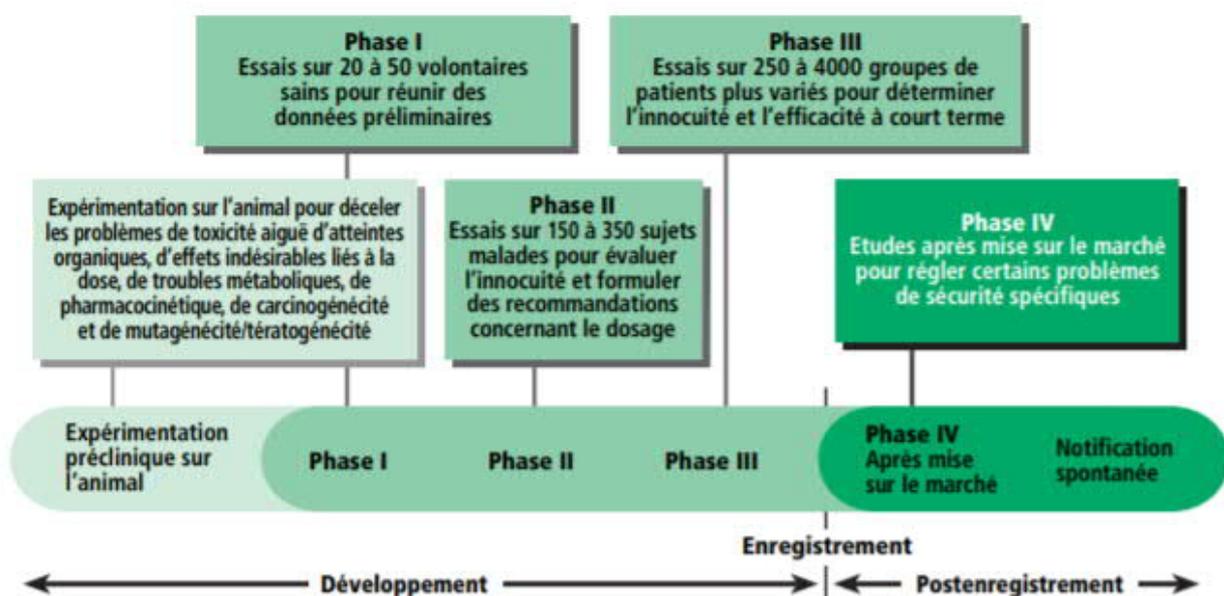


Figure 1. Développement clinique des médicaments (Organisation Mondial pour la Santé, OMS (6))

1.1 Réglementation

La recherche clinique est donc une étape essentielle et indispensable dans l'évaluation des médicaments. Les essais cliniques répondent à une méthodologie rigoureuse et surtout sont encadrés par un cadre législatif et réglementaire précis, ainsi que des règles de bonnes pratiques.

En effet, c'est le code de Nuremberg (7), en 1947, qui pose les fondamentaux éthiques de la recherche sur la personne humaine ; ces principes donneront naissance en 1964 à la déclaration d'Helsinki (8), puis celle de Tokyo (9) en 1975 et enfin la déclaration de Manille (10) en 1981. Ce sont ces déclarations qui introduisent la notion de comité d'éthique et qui constituent le socle commun aux réglementations internationales et nationales de la recherche clinique.

En France, depuis le 20 décembre 1988, les essais cliniques répondent au cadre réglementaire introduit par la Loi Huriet-Serusclat (11). Celle-ci stipule qu'un promoteur d'un projet de recherche biomédicale (la personne, le plus souvent morale, qui met en œuvre la recherche biomédicale) doit constituer un dossier et le soumettre à un comité d'éthique : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPRB, aujourd'hui Comité de Protection des Personnes, CPP), ainsi qu'obtenir une autorisation (aujourd'hui délivrée par l'Agence nationale des produits de santé, ANSM). La loi Huriet-Sérusclat instituait donc une protection obligatoire pour tous les individus se prêtant à une recherche biomédicale, ainsi qu'un devoir pour l'investigateur d'informer ces personnes et de recueillir leur consentement « libre et éclairé ».

Ces premiers textes avaient pour but d'imposer et de renforcer la protection des personnes se prêtant à la recherche : « *l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale primant toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société* » (11).

Cette loi est renforcée en 2001 par la directive européenne 2001/20/CE (12), du 04 avril 2001 et transposée dans le droit français par la loi de Santé Publique (13) le 09 août 2004, dont les décrets d'application sont parus le 27 août 2006. La directive européenne permet notamment une harmonisation des règles en matière de sécurité

et de vigilance des essais cliniques entre les différents états membres, mais aussi de créer une base de données et d'analyse des informations sur les effets indésirables présumés des médicaments autorisés en Europe, appelée *Eudravigilance*. La loi relative à la Santé Publique, quant à elle est une « traduction » en droit français de la directive européenne 2001/20/CE, elle révisé ainsi la loi Huriet-Sérusclat de 1988. Cette loi définit la « recherche biomédicale » comme « *les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales* » (13). La loi s'applique à toutes les recherches dites « interventionnelles ».

En France, la loi Jardé (14), du 05 mars 2012 (appliquée le 17 novembre 2016) instaure un cadre unique pour la recherche clinique, avec un socle réglementaire commun, afin de mieux protéger les personnes impliquées dans la recherche. Les recherches, dite « Recherche Impliquant la Personne Humaine » (RIPH), sont classées en fonction du risque encouru par la personne se prêtant à la recherche ; ainsi la notion de « l'atteinte au corps » introduit par la loi Huriet et celle de « l'intérêt thérapeutique de la recherche » mises en avant par la déclaration d'Helsinki sont abandonnées en faveur du risque encouru par la personne incluse dans une recherche interventionnelle (ou non interventionnelle).

Aussi, il existe aujourd'hui trois types de RIPH :

- Les recherches interventionnelles (RI) ou RIPH 1 ; ces recherches impliquent une intervention pour les personnes incluses, cette intervention est donc « à risque » et non justifiée par leur prise en charge habituelle (cadre du soin). Ces recherches étaient, avant la loi Jardé, nommées recherches biomédicales, il s'agit principalement des recherches sur les médicaments, mais aussi des dispositifs médicaux, ou thérapies cellulaires ou géniques.
- Les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales (RIRCM) ou RIPH 2 ; comme leur nom l'indique, les contraintes imposées par la recherche sont « à risque minimales ». Ces risques et contraintes minimales font l'objet d'une liste fixée par un arrêté, il s'agit de prises de sang (avec limites de volume), questionnaires, examens radiologiques (sans injection de produit de contraste),

etc. Des médicaments (ou produits de santé) peuvent être utilisés, s'ils sont utilisés dans les conditions d'utilisation, indications, fixées par leur autorisation de mise sur le marché (AMM), et s'ils ne font pas spécifiquement l'objet de la recherche. Une partie de ces recherches correspond à ce qui était désigné, avant la loi Jardé comme « recherches visant à évaluer les soins courants » (13).

- Les recherches non interventionnelles (RNI) ou RIPH 3 ; ces recherches peuvent comporter des actes ou procédures (également définis par un arrêté) mais elles doivent être conformes à la prise en charge habituelle du patient. On retrouve dans cette catégorie les recherches observationnelles, portant sur l'observance des traitements par exemple.

Le règlement européen n°536/2014 (15) relatif aux essais cliniques de médicaments du 16 avril 2014, applicable depuis le 01 février 2022, remet en question la typologie de la recherche introduit par la loi Jardé.

Depuis lors, on parle :

- D'essais cliniques (*article 2, paragraphe 1*) ;
- D'essais cliniques à faible niveau intervention (*article 2, paragraphe 3*), il s'agit d'essais concernant uniquement des médicaments autorisés et utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché ;
- D'étude non interventionnelle (*article 2, paragraphe 4*).

Les essais cliniques et les essais cliniques à faible niveau intervention sont soumis aux mêmes obligations en termes de pharmacovigilance.

Ce règlement européen, permet une harmonisation des processus de soumission, ainsi qu'une évaluation et une surveillance harmoniser des essais cliniques menés au sein de l'UE.

1.2 Population des Essais Cliniques

Afin d'inclure une population la plus homogène possible, et ainsi répondre à la question posée par une recherche donnée, les patients inclus dans un essai clinique, constituant la population d'étude, sont « choisis » ; cependant afin de rendre la population homogène, ces patients répondent à des critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion.

Classiquement, dans les critères d'inclusion, on retrouve, un âge supérieur à 18 ans, une couverture par une assurance santé, le recueil du consentement éclairé des patients, auquel s'ajoute la condition médicale étudiée (dépression, anxiété ou insomnie par exemple), la présence d'une contraception efficace (ou hautement efficace, selon la typologie/risque du produit de santé à l'étude). Concernant les critères de non-inclusion, on retrouve également de manière classique, un âge supérieur à 65 ans, les mesures de protection et sauvegarde de justice, la grossesse, certaines comorbidités, les contre-indications évidentes du produit de santé à l'étude (allergie à l'un des composants par exemple).

Ainsi, les populations sont homogènes rendant l'interprétation des résultats optimale. Cependant, cette homogénéité exclue parfois plusieurs populations pouvant être consommateurs des produits de santé.

1.2.1 Les populations vulnérables

En France, comme partout dans le monde, le cadre réglementaire et éthique encadrant les essais cliniques, prévoit l'exclusion de population qui seront des populations cibles du futur médicament, comme les mineurs, les majeurs protégés et les femmes enceintes, on parle alors de population vulnérable. Ces populations cibles, peuvent néanmoins être incluses dans des essais cliniques spécifiques, prévoyant une surveillance renforcée. C'est le cas par exemple avec les essais intégrant un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP), qui permet de soutenir l'autorisation d'un médicament dont l'utilisation est prévue chez des enfants en garantissant que les données sont obtenues par des études sur la population pédiatrique. En Europe, les PIP sont décrits dans le règlement EU n° 1902/2006 (16) qui est entré en vigueur dans

l'UE le 26 janvier 2007. Les objectifs sont d'améliorer et de mieux protéger la santé des enfants grâce à une recherche éthique et de haute qualité, en augmentant la disponibilité de médicaments autorisés de manière appropriée pour les enfants. Ils permettent également d'apporter des informations spécifiques sur l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique.

1.2.2 Les sujets âgés

Les personnes âgées constituent également une population vulnérable. Cette population de « senior » n'est pas considérée comme vulnérable directement par la réglementation, mais pour des raisons essentiellement éthiques, les sujets âgés sont considérés comme tel dans les faits. L'inclusion de patients dont l'âge est supérieur à 65 ans est alors à justifier par le promoteur auprès des autorités compétentes.

Depuis une vingtaine d'années, des études (17,18) mettent en évidence que dans une grande partie des projets de recherches cliniques, les personnes âgées de 75 ans ou plus, sont exclues sans réelle justification, alors même que les recommandations de l'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* indiquent, dans leur guideline spécifique pour le sujet âgé (19), que « *Plus la population susceptible d'utiliser le médicament est âgée, plus il est important d'inclure les personnes très âgées* ».

En France en 2019, les personnes âgées représente 20 % de la population (20) et environ 40% des consommations de soins et de bien médicaux (21). S'ils sont exclus de la grande majorité des essais cliniques, les seniors sont en revanche traités par des produits de santé, des médicaments, qui sont validés chez des populations jeunes, et souvent sans comorbidités. Or, on sait que le vieillissement entraîne un certain nombre de modifications, ainsi qu'une augmentation du nombre de ces comorbidités. Selon *Robert et al.* (22), le vieillissement peut se définir comme « *l'ensemble des mécanismes qui font baisser la capacité de l'organisme de s'adapter aux conditions variables de l'environnement* », que nous pouvons considérer comme un vieillissement habituel, ou usuel (23) souvent associé à un syndrome de fragilité (24). Pour une grande proportion des sujets âgés, 12% à 58% (25,26), on peut parler d'un « vieillissement réussi » (23) où l'on ne constate pas de pathologie particulière associée à ce vieillissement, et, a contrario, un maintien de capacité proche comparativement aux sujets jeunes, ainsi qu'une sensation de bonne qualité de vie.

Cependant, il n'est pas à exclure qu'il est également décrit un vieillissement pathologique comprenant une ou plusieurs comorbidités, telle que la dépression, la démence, des troubles locomoteurs, ainsi que cardiovasculaires, etc. engendrant des conséquences, plus ou moins grandes sur la prise en charge de ces patients.

Un second concept est également important lorsque l'on parle de vieillissement, il s'agit de la fragilité ; elle est définie comme « *une diminution de l'homéostasie et de la résistance au stress qui augmente la vulnérabilité d'une personne au stress et l'expose aux risques de changements défavorables et d'effets néfastes sur la santé* ». Cette définition n'est pas spécifique aux sujets âgés mais on peut avancer que « la fragilité est liée à l'âge avancé » (24).

Par ailleurs, qu'il s'agisse de vieillissement réussi ou pathologique, des modifications se produisent, certains de ces changements peuvent être cliniquement plus importants (27–29). Ainsi, l'absorption, la distribution, le métabolisme hépatique et l'élimination rénale sont modifiés par le vieillissement ; ces modifications sont détaillées dans le tableau 1. Le métabolisme et l'excrétion de nombreux médicaments diminuent, ce qui nécessite une adaptation de la posologie. La pharmacodynamie est également modifiée par le vieillissement avec notamment une diminution sur les mécanismes homéostatiques, la sensibilité du système nerveux central aux psychotropes augmentant le risque de confusion.

Plusieurs hypothèses explicatives sont avancées : la diminution de la fonction hépatique, la diminution de la masse maigre et l'augmentation de la masse grasse, la dénutrition et l'hypoalbuminémie fréquentes, aggravées par la polymédication et les interactions (30,31).

Des études épidémiologiques ont montré que les personnes fragiles sont plus susceptibles d'être polymédiquées que les personnes non fragiles (32,33) ; la polypharmacie (5 à 9 médicaments) a été signalée chez 53,6 % de la population, et la polypharmacie excessive (10 médicaments ou plus) chez 13,8 % (32,34). La polymédication expose les personnes âgées à différents risques, notamment les effets indésirables des médicaments, les chutes, l'utilisation accrue des services de soins et la mortalité. La polymédication augmente également le risque de recevoir des « prescriptions potentiellement inappropriées », c'est-à-dire des médicaments dont le risque d'effet indésirable est bien établi chez les personnes âgées.

Il est donc nécessaire de prendre en compte les modifications pharmacocinétiques spécifiques aux sujets âgés, qui modifient la biodisponibilité, la distribution, la biotransformation et l'élimination des médicaments, tant les risques individuels et collectifs associés à la consommation de médicaments, et particulièrement de benzodiazépine (BZD) et molécules apparentés (Z-Drug), dans cette tranche d'âge sont nombreux. La guideline E7 des ICH (19) rappelle par ailleurs qu'il ne faut pas « *exclure inutilement les patients souffrant de maladies concomitantes ; ce n'est qu'en observant ces patients que l'on peut détecter les interactions médicament-maladie* ».

Étapes	Modifications avec l'âge	Conséquences	Exemples de molécules concernées
Absorption orale	↑ pH gastrique	Modification de dissolution, solubilité et ionisation des formes galéniques	Molécules basiques, cimétidine, clorzébate, L- dopa
	↓ surface de la muqueuse digestive, vidange gastrique, motilité sanguine et débit sanguin	↓ biodisponibilité orale	Nifédipine, propranolol, calcium, fer, vitamines
		↑ vitesse d'absorption et T max	Digoxine, chlordiazépoxyde, nitrazépam, gabapentine
Absorption IM, SC, transdermique	↓ perfusion régionale des tissus	↓ résorption	
Distribution	↑ masse grasse ↓ masse musculaire	↑ Vd et t _{1/2 vie} des molécules liposolubles	Antidépresseurs tricycliques, amiodarone, benzodiazépine, prazosine, teicoplanine, thiopental, verapamil
	↓ eau totale	↓ Vd et t _{1/2 vie} des molécules hydrosolubles	Aspirine, cimétidine, curare, digoxine, famotidine, gentamicine, lithium, morphine, paracétamol, phénytoïne, quinine, sotalol, théophylline
	↓ albuminémie	↑ fraction libre	Amiodarone, antiépileptiques, AINS, antivitaminés K, diazépam, digoxine, hormones thyroïdiennes, phénytoïne, sulfamides
	↓ débit cardiaque	↑ délai d'action	Induction d'anesthésie
Métabolisme hépatique	↓ pouvoir de métabolisation	Saturation des voies de métabolisation	Propranolol, lidocaïne, métoprolol
	↓ activité enzymatique	↓ réaction de phase I	Carbamazépine, phénytoïne, tiagabine, acide valproïque
Élimination	↓ flux sanguin		
	↓ filtration glomérulaire	↑ t _{1/2 vie} des médicaments ou métabolites actifs éliminés à plus de 60 % par voie urinaire	AINS, aténolol, digoxine, aminoside, lithium, morphine, inhibiteurs d'enzyme de conversion, Héparines de bas poids moléculaires. . .
	↓ fonction tubulaire		
	↓ capacité de résorption		

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; Vd : volume de distribution ; T max : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximal ; t_{1/2 vie} : demi-vie d'élimination.

Tableau 1. Modifications pharmacocinétiques avec l'âge et leurs conséquences (27)

A l'image des PIP, l'Agence Européenne (*European Medicine Agency*, EMA), encouragée par le constat du vieillissement de la population (les seniors devraient atteindre en Europe 129,8 millions en 2050, contre 90,5 millions au début de 2019 (35)), a initié une réflexion sur l'adéquation de la réglementation vis-à-vis des sujets âgés, et depuis 2011, a établi une stratégie pour le développement de médicaments spécifiques pour le sujet âgé (36–39).

1.3 Pharmacovigilance des essais cliniques

La pharmacovigilance est définie dans le dictionnaire comme une « *surveillance soutenue et attentive* ». Plus spécifiquement, d'après le Larousse médical (40) elle est la « *branche des sciences médicales qui a trait à la surveillance des effets indésirables des médicaments, ainsi qu'aux connaissances, aux méthodes et aux moyens nécessaires à la mise en œuvre de cette surveillance* » ; d'après le ministère des solidarités et de la santé (41), elle « *consiste à recueillir des informations utiles à la surveillance des médicaments, y compris des informations sur les effets indésirables présumés, en cas d'utilisation d'un médicament : conformément aux termes de son autorisation de mise sur le marché, lors de toute autre utilisation : surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreurs médicamenteuses* » ; enfin, d'après l'OMS, il s'agit des « *sciences et activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou de tout autre médicament* » (42).

La mission de la pharmacovigilance est donc d'évaluer et de surveiller les risques liés à l'utilisation des médicaments et de proposer des mesures permettant de diminuer ces risques, de promouvoir le bon usage du médicament et de garantir la sécurité du patient. Elle concerne l'ensemble des médicaments (produits sanguins, préparations magistrales, allergènes, vaccins, etc.), qu'ils soient anciens ou récents. La surveillance de ces Effets Indésirables Médicamenteux (EIM) se poursuit pendant toute la durée de « vie » du médicament.

Cette mission, au carrefour du développement des produits, des affaires réglementaires et de la commercialisation, prend une importance croissante dans un environnement de plus en plus sensible à la sécurité et demandeur de transparence et de communication.

La pharmacovigilance des essais cliniques répond à une double réglementation : celle de la pharmacovigilance d'une part et celle de la recherche clinique d'autre part. Ainsi, durant toute la durée des essais cliniques, le promoteur doit assurer une surveillance continue du risque encouru par les participants de la recherche et est responsable de :

- L'évaluation continue de la sécurité du médicament expérimental et des conditions de la recherche,
- Recueil, enregistrement et évaluation des Evènements Indésirables (EI, ou *Adverse Event, AE*),
- La déclaration des Evènements Indésirables Graves et Inattendus (EIGI ou *Suspected unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR*) aux autorités compétentes,
- La notification aux investigateurs, autorités compétentes et comités d'éthiques de toutes informations susceptibles d'altérer la sécurité des participants de la recherche, de modifier les conditions de conduite de la recherche voire d'arrêter sa conduite,
- L'établissement d'un rapport annuel de sécurité (*Development Safety Update Report, DSUR*) à adresser aux autorités compétentes et comités d'éthiques.

En France, l'ANSM publie un document synthétique rappelant au promoteur ses obligations ; un tome spécifique à la vigilance des essais cliniques est également publié (43), il rappelle ainsi les obligations des investigateurs et des promoteurs d'essais cliniques en matière de pharmacovigilance : « *l'investigateur notifie au promoteur sans délai à compter du jour où il en a connaissance tous les événements indésirables graves ainsi que tous les effets indésirables et les incidents graves survenus au cours d'une recherche* » ; « *le promoteur déclare à l'autorité compétente toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu survenue en France et en dehors du territoire national* »

Ainsi, sont recueillis les événements indésirables et Evènements Indésirables Graves (EIG, ou *Serious Adverse Event, SAE*), de la signature du consentement du patient, signant ainsi son inclusion dans la recherche clinique, jusqu'à sa dernière visite de suivi dans l'étude. Un Evènement Indésirable est défini par l'Agence Européenne comme étant un « *évènement médical fâcheux après une exposition à un médicament, qui n'est pas nécessairement causé par ce médicament* » (44). Un évènement ou effet indésirable est considéré comme grave (ou *Serious*) lorsque celui-ci répond à l'un des critères défini par l'EMA (entraînant la mort, mettant la vie en danger, nécessitant une

hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation existante, entraîne un handicap ou une incapacité persistant ou significatif, ou une anomalie/une malformation congénitale ou situation médicalement significative (44)).

Lorsqu'un lien est établi entre celui-ci et le produit à l'étude, on parle d'Effet Indésirable (EI ,ou *Adverse Reaction, AR*) ; l'EMA définit un EI comme étant « Une réponse à un médicament qui est nocive et non intentionnelle » (44). Selon le module VI des bonnes pratiques de pharmacovigilance (*Guideline on good pharmacovigilance practices, GVP*) (45) et la guideline ICH-E2A (46), la causalité du médicament dans la survenue d'un EI doit être envisagée si « *au moins une possibilité raisonnable d'une relation causale entre un médicament suspecté et un événement indésirable* » (45). Ainsi, l'« *EVCTM Method* » (*EudraVigilance Clinical Trial Module*) est une méthode d'imputabilité, où seules deux relations causales sont possibles « *Reasonable possibility* » ou « *No reasonable possibility* », qui s'apparente à une approche de « *global introspection* » où l'on « *soupçonne une relation de cause à effet entre un médicament et un événement* » (45). Si le promoteur ou l'investigateur rapportant un EIG, ou les deux, soupçonne un lien de causalité entre le médicament expérimental et l'EI, alors celui-ci doit être considéré comme étant « raisonnablement lié », il s'agira d'un Effet Indésirable Grave (EIG, ou *SAR Serious Adverse Drug Reaction*) ou encore *SADR (Serious Adverse Drug Reaction)*.

Enfin, si un EIG est inattendu (ou *unexpected*), il est considéré comme étant un *SUSAR* et doit faire l'objet d'une déclaration aux autorités compétentes. Le caractère *attendu/inattendu* est apprécié selon le document de référence du produit expérimental, le plus souvent en essais cliniques, il s'agit de la brochure pour l'investigateur (BI). La BI est un document faisant état des connaissances sur un médicament donné, des premiers essais toxicologiques jusqu'à l'usage chez l'homme. Ce document est mis à jour tous les ans par le titulaire de l'AMM. Les informations contenues dans cette BI sont précisées par la législation (47,48) ; parmi ces informations doivent figurer les informations de référence pour la pharmacovigilance, *RSI (Reference Safety Information)*, il s'agit d'une liste des effets indésirables à considérer comme étant attendus (*expected*) pour les déclarations réglementaires (49). Un exemple de RSI est donné dans le tableau suivant (tableau 2).

SOC	SARs	Number of subjects exposed (N) = 328		
		All SARs	Occurrence of fatal SARs	Occurrence of life-threatening SARs
		n* (%)	n (%)	n (%)
Gastro-intestinal disorders	Diarrhoea	25 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	ALT increase	12 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	AST increase	9 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardio vascular disorders	Myocarditis	33 (10.0)	0 (0.0)	2 (0.6)

n = number of subjects who have experienced the SAR

Tableau 2. Reference Safety Information, exemple (Clinical Trial Falcication Group, CTFG) (49)

Ces effets indésirables inattendus sont aujourd'hui reportés aux autorités compétentes, électroniquement selon le format imposé par la guideline ICH E2B (50). Cependant le groupe de travail sur la déclaration des EIG, *Working Group on International Reporting of Adverse Drug Reactions du Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS* (créé par l' Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) et l'Unesco en 1949 (51)) avait fixé la norme minimale de déclaration en créant un premier formulaire, communément appelé « formulaire CIOMS » ; ce formulaire, présenté en figure 2, est encore aujourd'hui utilisé pour la déclaration des cas de vigilance auprès de certaines autorités compétentes nationales (dont l'ANSM), ainsi que pour la communication.

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT	

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year	Years		Day	Month	Year	
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)										<input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
17. INDICATION(S) FOR USE		
18. THERAPY DATES (from/to)	19. THERAPY DURATION	

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergics, pregnancy with last month of period, etc.)

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER		
24b. MFR CONTROL NO.		
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER		24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL
DATE OF THIS REPORT		25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP

Figure 2. Formulaire CIOMS I

Annuellement, le promoteur de l'essai clinique doit rédiger un rapport de sécurité, *DSUR* dont le format est prévu par la réglementation européenne notamment (52). Ce rapport de sécurité doit permettre de regrouper annuellement toutes les informations de sécurité, de l'ensemble des essais cliniques (en cours ou terminés), connues sur un médicament donné.

Le plan est défini par la guideline ICH comme suit :

- 1 *Introduction*
- 2 *Statuts des Autorisations de Mise sur le Marché*
- 3 *Actions prises pour des raisons de sécurité durant la période couverte par le rapport*
- 4 *Modifications apportées aux documents de référence*
- 5 *Autres essais cliniques*
- 6 *Description des sujets exposés au produit*
 - 6.1 *Description des sujets inclus dans l'étude*
 - 6.2 *Description des sujets post-marketing*
- 7 *Présentation des données de sécurité*
 - 7.1 *Origine et traitement des données de sécurité*
 - 7.2 *Listings des Effets Indésirables Graves relevés durant la période couverte par ce rapport*
 - 7.3 *Tableau récapitulatif des Evénements Indésirables Graves*
 - 7.4 *Données de sécurité issues de l'ensemble des essais cliniques menés par le promoteur*
 - 7.4.1 *Etudes cliniques terminées*
 - 7.4.2 *Etudes cliniques en cours*
 - 7.4.3 *Données issues d'autres utilisations thérapeutiques (dont association thérapeutique)*
- 8 *Etudes observationnelles et post-marketing*
- 9 *Données issues d'Etudes cliniques menées par un tiers*
- 10 *Données non cliniques (in vivo, in vitro)*
- 11 *Données bibliographiques*
- 12 *Autres DSUR*
- 13 *Manque d'efficacité*

- 14 *Information spécifique (Autre pays)*
- 15 *Information de dernière minute*
- 16 *Evaluation globale de la sécurité*
- 16.1 *Evaluation des risques*
- 16.2 *Evaluation actualisée de la balance bénéfice/risque*
- 17 *Résumé des principaux risques*
- 18 *Conclusion*

Ainsi, ce rapport contient notamment la liste de tous les événements indésirables graves, la liste de toutes les suspicions d'effet indésirable grave et une analyse de ces informations au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche. Il doit permettre de réactualiser la balance bénéfice-risque pour l'utilisation du médicament, ainsi que pour la poursuite de chaque essai clinique.

A l'issue du développement clinique et donc au moment de la mise sur le marché d'un médicament, l'ANSM ainsi que la HAS ont validé que la tolérance de celui-ci était acceptable, ainsi que sa pertinence thérapeutique, sur la base notamment de la balance bénéfice-risque éditée grâce à l'ensemble du développement clinique du médicament, des premières analyses de toxicologie jusqu'aux essais cliniques de phase III.

Cependant, à ce stade seuls les effets plus fréquents, courants et apparaissant à court (ou moyen) terme, sur une population donnée ne peuvent être connus. Le risque lié à l'utilisation d'un produit de santé est évolutif au cours du temps, que ce soit pour un patient donné ou une population donnée. C'est, par ailleurs, ces limites de la détection, cette évolution du risque au cours du temps, et le constat d'effets indésirables non détectés chez l'homme, ni même chez l'animal, qui a donné naissance à la pharmacovigilance et la surveillance du risque après la mise sur le marché.

2. La Surveillance après mise sur le marché

2.1 La pharmacovigilance

Pourquoi est-on « vigilant » ? Evaluer la sécurité des produits de santé est une nécessité, afin de prendre les mesures nécessaires par rapport aux incidents rencontrés. En effet, au 20^e siècle, les sciences biologiques et médicales se sont considérablement développées. Grâce à ces innovations thérapeutiques, une amélioration de la santé des populations a été rendue possible, cependant aucun recueil systématique des données de pharmacovigilance n'était réalisé.

La pharmacovigilance est née des préjudices sanitaires ; suite au drame de la thalidomide en 1961, le Royaume-Uni lance le système des « *yellow cards* » en 1964, l'union européenne rédige les Directives 65/65, rendant obligatoire la soumission d'un dossier d'efficacité et de sécurité pour l'obtention d'une AMM. Enfin, lors de la 16^e assemblée mondiale en 1968, l'OMS lance le *Programme for International Drug Monitoring (PIDM)* ; il en résulte une collecte systématique d'informations sur les effets indésirables graves des médicaments pendant leur développement et surtout après leur mise sur le marché. L'OMS, qui signe ainsi l'acte de naissance de la pharmacovigilance, souhaite promouvoir la pharmacovigilance à l'échelon des pays ; les pays ayant rejoint ce programme étaient 10 (Australie, Canada, Tchécoslovaquie, République fédérale d'Allemagne, Irlande, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Suède, Royaume-Uni, États-Unis d'Amérique), aujourd'hui 145 pays ont rejoint le PIDM de l'OMS, et 26 membres sont associés. En 1971, l'OMS a créé le Centre Mondial de Pharmacovigilance (*WHO Drug Monitoring Centre*) à Genève. En 1978, le centre est transféré à Uppsala, en Suède, et devient le *WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring*. Ce centre, entre autres missions, alimente la base de données mondiale **Vigibase** sur les EI.

« Etre vigilant » permet alors de détecter les effets dit secondaires du médicament. Un effet secondaire peut être positif ou négatif (nocif), dans ce dernier cas, on parle alors d'effets indésirables médicamenteux, EIM. Plusieurs définition d'un EIM ont été avancées (53–57), l'OMS le définit en 1972 comme étant une « *réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la*

prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ».

Cependant, toutes ces définitions restent incomplètes car elles excluent les effets indésirables bénins mais surtout elles excluent l'erreur médicamenteuse, l'usage abusif, le syndrome de sevrage, la pharmacodépendance, l'inefficacité ou encore le mésusage (58,59). Par ailleurs, la France est très concernée par ces problèmes de mésusages et de pharmacodépendance, et a développé un système spécifique, l'addictovigilance, qui sera décrit ultérieurement. En 2000, l'OMS a proposé une nouvelle définition, plus complète, incluant les réactions résultant d'un mésusage de produit de santé, ainsi que le syndrome de sevrage lors de l'arrêt d'un produit de santé, ou d'un syndrome de dépendance, d'un abus ou d'une mauvaise qualité du produit (55,60).

Il existe plusieurs classifications du type d'EIM, selon leur fréquence de survenue (*fréquent, peu fréquent, rare, très rare*), selon leur nature ou classe d'organe (*terminologie MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities (61), Internationally Standardized Terminology of Adverse Drug Reaction Classification, WHO-ART (62), International Classification of Disease, ICD (63)*), selon leur mécanisme de survenu (*type A, B, C, D, E, F et G*) (64–66), selon leur prévisibilité (67,68) ou encore selon leur évitabilité (69).

2.2 L'addictovigilance

L'addictovigilance est définie par l'article L5133-1 du code de la santé publique (70) comme ayant : « *pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné liés à la consommation, qu'elle soit médicamenteuse ou non, de tout produit, substance ou plante ayant un effet psychoactif, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac.* »

En effet, un certain nombre de substances psychoactives font aujourd'hui l'objet d'abus ou de dépendance ; ces substances peuvent être illicites (telles que cannabis, cocaïne, etc.), mais concerne également des médicaments pour lesquels l'usage est détourné de leur usage médical ou tout simplement dont l'usage médical entraîne une pharmacodépendance. L'addictovigilance est donc une vigilance spécifique ayant pour objectif **de surveiller, évaluer et prévenir le risque de toutes les substances psychoactives à potentiel d'abus**, y compris les médicaments, les autres substances légales et illégales telles que les nouvelles substances psychoactives (NPS).

L'addictovigilance, surveille donc plus spécifiquement les réactions résultant du **mésusage**, « *une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques* » (71) ; de l'**abus** « *utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique* » (71,72) ; de la **pharmacodépendance** « *ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente* » (71,72) ; ou encore d'un **syndrome de sevrage**.

2.3 Organisation de la pharmacovigilance

2.3.1 Le système national de pharmacovigilance

Les débuts de la pharmacovigilance en France datent du début des années 1970. En 1973 la direction générale de la santé met en place une expérience, pilote, en créant six centres hospitaliers de pharmacovigilance (Paris, Saint-Antoine, Saint-Vincent de Paul, et les centres antipoison de Paris, Lyon et Marseille). En 1974, trois autres centres sont créés (Bordeaux, Clermont Ferrand et Limoges). L'arrêté du 10 avril 1980 définit la pharmacovigilance, et la loi du 07 juillet 1980 font apparaître pour la première fois le terme pharmacovigilance ; ce sont ces dispositions qui permettent de bâtir le système français de pharmacovigilance.

La loi du 07 juillet 1980 pose les bases législatives de la pharmacovigilance ; en 1982, le premier décret définit l'organisation régionale avec la création des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et centrale avec le comité technique et commission nationale sous l'égide de l'agence du médicament (aujourd'hui l'ANSM). Le deuxième décret, en 1984, institue une obligation pour le prescripteur (médecin, dentiste, sage-femme) de déclarer immédiatement à son centre régional de pharmacovigilance, les effets « inattendus » ou « graves » qu'il pense devoir être dus aux médicaments qu'il a prescrits (73,74). Egalement, dès 1984, l'agence du médicament française éditte des règles de Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance.

Actuellement, le système français de pharmacovigilance s'organise autour de trois niveaux d'interventions :

- **L'obligation de signalement**, qui définit que « *tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance. De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance. Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut en informer le centre de pharmacovigilance* » (75). Le formulaire de signalement est présenté ci-dessous (figure 3).

Il est par ailleurs à noter, que les patients eux-mêmes peuvent signaler tout effet indésirable. Les signalements aujourd'hui peuvent être réalisés plus facilement via le portail de signalement (https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil).

- **Des structures décentralisées**, c'est un réseau de 31 CRPV, agréés par arrêtés du ministre en charge de la santé ; ils sont installés dans des centres hospitalo-universitaires, au sein des services de pharmacologie clinique. Ils assurent le recueil systématique des informations, le développement des études et enquêtes de pharmacovigilance et l'information en matière de médicament. C'est à eux que doivent s'adresser les médecins suspectant un EIM ou désirant une information sur un médicament. L'accent aujourd'hui est mis sur la régionalisation des vigilances, impliquant les agences régionales de santé (ARS)
- **Une structure nationale centralisatrice**, il s'agit des instances de l'ANSM qui assure la supervision, le suivi de toutes les activités de pharmacovigilance en France. Ainsi l'ANSM a des liens avec l'ensemble des CRPV, des promoteurs académiques ou industriels, ainsi que les laboratoires pharmaceutiques commercialisant les produits de santé. Le comité de surveillance et pharmacovigilance de l'ANSM, ordonne et coordonne, notamment les enquêtes de pharmacovigilance (76).

Ainsi les quatre missions de la pharmacovigilance et des CRPV sont de recueillir, évaluer, analyser les EIM, mais aussi informer les prescripteurs.

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du
Code de la Santé Publique**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations relatives le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) [][][]</p> <p>Prénom (première lettre) []</p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids [] kg Taille [] m</p>	<p>Date de Naissance</p> <p>[] [] []</p> <p>Jour mois année</p> <p>Où</p> <p>Age [] ans</p>	<p>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> directement</p> <p><input type="checkbox"/> via l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s)</p> <p>si disponible, indiquer la date des dernières règles [] [] []</p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
--	--	--	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<p>Effet</p> <p>Département de survenue [][]</p> <p>Date de survenue [] [] []</p> <p>Jour mois année</p> <p>Durée de l'effet [] ans</p> <p>Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après</p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale</p> <p><input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave</p> <p><input type="checkbox"/> Non grave</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> avec séquelles</p> <p><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
---	--	--

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Figure 3. Formulaire de déclaration d'un effet indésirable d'un médicament

2.3.2 Le réseau français d'addictovigilance

Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance a été créé en 1990, par la circulaire ministérielle DPHM/03/09/01 (du 1er octobre 1990) et officialisé par le décret n°99-2 49 du 31 mars 1999 (77), autour d'un réseau de centres régionaux d'addictovigilance couvrant l'ensemble du pays. La création d'un tel système répond à des exigences internationales en matière de lutte contre la toxicomanie. En effet, l'OMS et l'Organisation des Nations Unies appelaient les états à participer à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives ; Selon les articles 38 et 38bis de la Convention Unique des Stupéfiants de 1961, ils doivent mettre en place des mesures de prévention, de formation et d'information des professionnels de la santé et du grand public (78).

Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance et d'addictovigilance, est piloté par l'ANSM, notamment via le comité permanent Psychotropes, stupéfiants et addictions (76). Il repose sur un réseau national de centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) (79). Le réseau comprend 13 CEIP-A : Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Paris Marseille, Montpellier, Nancy, Poitiers, Bordeaux, Lyon, Nantes et Toulouse. Ces centres sont situés dans un établissement public de santé au sein d'une structure de pharmacologie, de pharmacologie clinique ou de toxicologie clinique ou d'un centre antipoison (article R. 5132-113 du code de la santé publique (80)).

Le réseau d'addictovigilance (CEIP-A) a pour missions (81):

- Evaluer le potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés,
- Collecter et évaluer les cas d'abus et de dépendance mais également des cas d'usage détourné des médicaments psychoactifs,
- Mener des enquêtes et des études d'addictovigilance,
- Assurer l'information et la prévention auprès des professionnels de santé et du grand public,
- Identifier des signaux et des risques sanitaires d'intérêt majeur en santé publique (nouvelles drogues de synthèse, nouvelles pratiques de consommation, nouveaux profils d'usagers) à travers les notifications

spontanées, les outils épidémiologiques et les partenariats qu'il a développés depuis plusieurs années,

- Et participer ainsi à la diffusion de messages d'alertes sanitaires

Tout comme pour les signalements de pharmacovigilance, la déclaration des cas d'abus graves et de pharmacodépendances graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit est obligatoire (article R. 5132-114 du code de la santé publique (82)), et doivent être déclarés à l'aide du formulaire présenté dans la figure suivante ou *via* le portail de signalement; les patients peuvent également signaler les cas d'abus et de pharmacodépendance. Cependant contrairement à la pharmacovigilance, en addictovigilance, l'effet indésirable est « unique », puisqu'il reflète un comportement relatif à la dépendance, il est difficile d'identifier, par exemple, une date d'apparition de l'effet, ni de date de fin. Ainsi ce sont les modalités de consommations, les caractéristiques et conséquences du comportement qui vont être analysées.

En plus du système de Notification Spontanée, *NotS*, dont le réseau d'addictovigilance a mis en place plusieurs programme de surveillance (83):

- *ASOS*, Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances sécurisées
- *DRAMES*, Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances (84)
- *DTTA*, Décès Toxiques par Antalgiques
- *OPPIDUM*, Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (85)
- *OSIAP*, Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible (86,87)
- *Soumission Chimique*, dispositif d'observation prospectif et permanent permettant de recenser les cas d'administration de substance psychoactive à l'insu de la victime, à des fins criminelles ou délictuelles (88).

Déclaration obligatoire d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif

(Articles R. 5132-97 à R. 5132-116 CSP)

**PHARMACODEPENDANCE
(ADDICTOVIGILANCE)**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a

DECLARATION A ADRESSER AU :

Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)
de :

Praticien déclarant :

Date :

Motif de la déclaration (substance(s) et problème(s) identifiés) :

.....
.....

PATIENT

Nom (3 premières lettres) Prénom (1ère lettre) Département de résidence :

Age réel/estimé ans Sexe F M Poids : Taille :

(barrer la mention inutile)

Activité professionnelle..... Oui (y compris lycéens, étudiants) Préciser :.....
Non Préciser :.....

Situation familiale : Seul Entouré Enfants à charge

- Conséquences négatives de la consommation sur la vie professionnelle, familiale ou sociale (tensions, avertissement, signalement, isolement, rupture, perte d'emploi...) :

- Désir d'arrêter ou de diminuer : oui non

- Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc :

Obligation de déclaration :

Article R. 5132-114 du code de la santé publique : "Le médecin, chirurgien dentiste ou la sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5132-98, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

"De même, le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

"Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

Médicaments (1), substances ou autres produits à usage problématique :

Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :	Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :
Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :	Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :

(1) y compris traitements de substitution

(2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre

(3) préciser la quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Noter si augmentation récente de la dose prise (6 derniers mois)

(4) prescription, ordonnance falsifiée ou volée, exagération des symptômes pour obtenir le médicament, rue (deal), vol, autre...

(5) diminution de l'effet si utilisation de la même dose, ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début

(6) pour les médicaments, évaluer en comparant à celui nécessaire dans le cadre d'un usage recommandé : dire si le patient consulte plusieurs médecins et/ou s'il obtient le médicament dans plusieurs pharmacies

Description des circonstances et conséquences négatives de la consommation sur la santé (signes cliniques, durée, examens complémentaires, recherche de produits (sang, urine, autre), traitement effectué...) :

Gravité / Evolution:

<input type="checkbox"/> (prolongation d') hospitalisation : du .../.../... au .../.../...	<input type="checkbox"/> décès : le .../.../...
<input type="checkbox"/> incapacité ou invalidité permanente	<input type="checkbox"/> autre :
<input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital	

Autres médicaments pris sans usage problématique (nom, posologie et ancienneté) :

A qui déclarer ?

Liste des CEIP (coordonnées et départements de la zone d'activité) disponible :

- sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr
- dans le dictionnaire VIDAL®

2.3.3 Surveillance « passive » : la notification spontanée

La détection des EIM repose sur la notification spontanée ; il s'agit de la plus grande source de données de pharmacovigilance, grâce à l'obligation de signalement des EIM grave ou inattendu. La notion de gravité et d'« inattendu » est la même que celle définie pour les essais cliniques ; ainsi un effet sera considéré comme étant grave dès lors qu'il conduit au décès, menace le pronostic vital du patient, entraîne une hospitalisation ou sa prolongation, ou encore est à l'origine d'une invalidité ou incapacité, d'une malformation congénitale ; un effet est considéré comme inattendu si celui-ci n'est pas mentionné dans le RCP (section 4.8).

Selon la définition de l'ICH (89,90), une notification spontanée est une communication non sollicitée de la part d'un professionnel de santé, et joue donc un rôle essentiel pour l'alerte en pharmacovigilance après la mise sur le marché d'un médicament. Cependant, du fait notamment de la sous-notification des professionnels de santé, les notifications spontanées ne permettent pas à elles seules un recueil exhaustif des cas survenus. Des études ont montré que cette sous-notification était de l'ordre de 90 à 95 %, selon les médicaments, les pathologies traitées et la gravité des EIM. Des facteurs, comme le délai depuis l'AMM du produit (un médicament mis sur le marché depuis plusieurs années est de réputation « connue »), la sensibilisation des professionnels de santé et des patients par les autorités sanitaires, les titulaires d'AMM ou même les médias peuvent influencer le taux de notification (91–95). Cependant les notifications spontanées et leur analyse restent la seule technique permettant de surveiller le médicament durant toute sa vie, et permettent ainsi de détecter les EIM méconnus.

En France, ce sont donc les CRPV qui reçoivent ces notifications d'EIM de leur secteur territorial, et ont la charge de l'enregistrement, l'évaluation, et de l'exploitation de cette notification. En effet, les pharmacovigilants évaluent chaque observation et établissent un lien de causalité entre la pathologie observée et la prise du médicament. Pour une observation donnée, le CRPV détermine ainsi l'imputabilité. Une fois analysées, validées et imputées, les observations d'EIM sont enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) centralisée à l'ANSM.

Il existe plusieurs dizaines de méthodes d'imputabilité (96), en France la première méthode applicable fut la méthode Dangoumau de 1978 (97), mise à jour en 1985 (méthode Bégau) (98). Il existe deux autres méthodes utilisées au niveau

international : l'échelle de Naranjo (99) et la méthode officielle de l'OMS (100). La « méthode française » consiste à définir le lien de causalité possible pour chaque médicament. Elle sépare imputabilité « intrinsèque » et imputabilité « extrinsèque ».

A partir de ces notifications spontanées peuvent émerger des cas marquants, pouvant conduire à une série de cas comparables, et ainsi témoigner d'une association entre le médicament et un EIM. Les séries de cas sont utiles pour générer des hypothèses. Certains événements sont fréquemment associés à la prise médicamenteuse, c'est le cas des chocs anaphylactiques, des agranulocytoses, de la nécrose épidermique toxique et du syndrome Stevens-Johnson (55). Ces cas marquants ou série de cas, pouvant constituer un signal potentiel sont portés à la connaissance de l'ANSM par le/les CRPV et CEIP-A.

2.3.4 Les enquêtes nationales

Une enquête nationale de pharmacovigilance ou d'addictovigilance consiste à évaluer ou réévaluer de façon rétrospective et/ou prospective, le risque d'effet indésirable d'un médicament ou d'une classe médicamenteuse afin de confirmer un signal potentiel, caractériser un signal avéré et surveiller le profil de sécurité d'un médicament. L'enquête est menée par un expert d'un CRPV ou d'un CEIP-A sur demande de l'ANSM. La conduite de l'enquête doit répondre aux objectifs fixés dans les délais impartis.

C'est donc à partir des données issues des notifications spontanées, complétées pour l'addictovigilance par les données issues des programmes de surveillance, que les évaluations spécifiques sur un médicament/substance sont possibles, permettant ainsi l'ajustement de l'information contenue dans les résumés des caractéristiques des médicaments, voire même la suspension des AMM le cas échéant.

A titre d'exemple, le CEIP-A de Nantes a conduit en 2006 une enquête, à la demande de l'ANSM, visant à réévaluer le potentiel d'abus et de dépendance du zolpidem. Cette enquête faisait suite au constat depuis quelques années de l'augmentation des cas d'abus et de dépendance rapportés, en Europe et Etats Unis d'Amérique notamment. Le CEIP-A de Nantes, a donc effectué une revue de la littérature et analysé les données françaises (issus des NotS, et de l'ensemble des outils d'addictovigilance)

correspondant à la période de post-commercialisation du médicament recueillies par le réseau des CEIP de 1993 à 2002 (101).

2.3.5 Organisation de la pharmacovigilance en Europe

L'Agence européenne des médicaments coordonne le système de pharmacovigilance de l'Union européenne (UE) et gère des services et des processus destinés à soutenir la pharmacovigilance dans l'UE.

La législation européenne impose à chaque titulaire d'une autorisation de mise sur le marché, à chaque autorité nationale compétente et à l'EMA de gérer un système de pharmacovigilance. Le système global de pharmacovigilance de l'UE fonctionne grâce à la coopération entre les États membres de l'UE, l'EMA et la Commission européenne. Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA est chargé d'évaluer et de surveiller la sécurité des médicaments à usage humain. Il est composé d'experts en sécurité des médicaments issus des autorités réglementaires des États membres, ainsi que d'experts scientifiques et de représentants des patients et des professionnels de santé nommés par la Commission européenne.

EudraVigilance, dont l'EMA est responsable du développement et du maintien, est un référentiel unique pour les notifications d'effets indésirables présumés observés dans la pratique médicale et les essais cliniques. Le PRAC évalue les signaux de sécurité provenant d'*EudraVigilance* et peut recommander des mesures réglementaires en conséquence.

Ce système européen permet :

- Une identification et une communication rapide et efficace sur les problèmes de pharmacovigilance
- Une coopération dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments
- La prise de mesures pour répondre à un problème de pharmacovigilance
- Une information commune sur les médicaments

Au niveau Européen, il n'existe pas un réseau propre d'addictovigilance, comme il est organisé en France ; c'est l'EMA qui assure la surveillance de la pharmacodépendance, avec l'appui de l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies (*European Monitoring Centre for Drugs and Addiction, EMCDDA*) (102,103).

2.4 La surveillance des titulaires d'AMM

En Europe, les médicaments sont autorisés sur la base d'un rapport bénéfice-risque favorable pour la population cible. Cependant, comme nous l'avons précédemment décrit, tous les effets indésirables potentiels ou réels ne sont pas identifiés au moment de l'autorisation initiale de mise sur le marché. Ainsi, depuis 2005 où le concept de « *Risk Management* » est introduit par la réglementation, les agences réglementaires, l'EMA notamment, imposent aux industries pharmaceutiques de pouvoir disposer d'un plan de gestion des risques (PGR, ou *Risks Management Plan, RMP*). Ces PGR comprennent des informations sur le profil de sécurité d'un médicament et des plans d'activités de pharmacovigilance destinées à améliorer les connaissances. Ils expliquent également comment les risques seront réduits au minimum chez les patients et comment ces efforts seront mesurés. L'objectif de la gestion des risques est d'aborder les incertitudes du profil de sécurité à différents moments du cycle de vie du produit, et de planifier en conséquence. Dans le cadre d'un médicament psychoactif, le PGR doit permettre d'évaluer le risque de détournement ou d'abus de la substance. C'est sur la base des observations réalisées au cours des essais cliniques qu'est établi un profil de sécurité du médicament et qu'un PGR est soumis à l'EMA.

Les titulaires d'AMM ont donc l'obligation légale de surveiller l'évolution du profil de sécurité de leurs produits ; ces obligations sont encadrées en Europe par la directive 2010/84/CE (104), le règlement (UE) 1235/2010 (105), ainsi que les lignes directrices sur les bonnes pratiques de pharmacovigilance (GVP) (106).

Dans le cadre de cette surveillance post AMM, les titulaires d'AMM reçoivent deux types de notifications : non sollicitées, spontanées, d'une part, et des notifications « sollicitées » d'autre part.

2.4.1 Les notifications spontanées

Les sources de notifications spontanées pour les laboratoires sont de plusieurs types, contrairement aux CRPV. En effet, les laboratoires peuvent recevoir des rapports

provenant des patients eux-mêmes, des médecins, mais également des rapports issus de la littérature ou des rapports provenant des autorités compétentes.

Les principaux avantages de ces notifications sont les mêmes que pour les CRPV : celles-ci sont mise en place dès la commercialisation du médicament, elles concernent toute la population qui reçoit le médicament, elles permettent de détecter les réactions courantes et rares et permettent une surveillance continue qui se poursuit indéfiniment (pendant toute la durée de commercialisation). Les limites sont également identiques : sous-déclaration, mais aussi difficulté à reconnaître des EIM inconnus auparavant, l'absence de groupe de contrôle.

2.4.2 Post Autorisation Safety Study

Dans le plan de gestion de risque d'un médicament, le titulaire d'AMM doit, selon la typologie, le risque, etc. de la molécule, prévoir un suivi actif, et ainsi recueillir des notifications dites « sollicitées » ; les sources de ces notifications sont là encore multiples et comprennent ce qui est appelées les « études menées volontairement » : les essais cliniques, les études non interventionnelles, les registres de pathologie, etc. Dans ce cadre, la réglementation impose la réalisation de *Post Autorisation Efficacy Study (PAES)* et de *Post Autorisation Safety Study (PASS)*. Une PASS est une étude, requise par le PGR, relative à un médicament autorisé et menée dans le but d'identifier, de caractériser ou de quantifier un risque de sécurité, de confirmer le profil de sécurité du médicament, ou de mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques.

Une étude devrait être identifiée comme une PASS si elle a pour objectif d'évaluer les risques d'un médicament utilisé dans une population de patients pour laquelle les informations de sécurité sont limitées ou manquantes, fournir des preuves de l'absence de risques, évaluer les schémas d'utilisation des médicaments qui ajoutent des connaissances sur la sécurité du produit médicamenteux, ou mesurer l'efficacité d'une activité de minimisation des risques.

Ces études permettent donc *in fine* la détection et l'évaluation des signaux par le titulaire d'AMM, la notification immédiate de toute nouvelle information susceptible d'influencer l'évaluation du bénéfice-risque et toute interdiction ou restriction imposée

dans tout pays du monde, l'évaluation du bénéfice/risque par indication et par population, ainsi que la mise à jour du PGR.

L'ensemble des informations recueillies par le titulaire d'AMM doit faire l'objet d'un rapport périodique, *Periodic Safety Update Report (PSUR)*, le contenu à l'image du DSUR décrit précédemment est également réglementé par l'EMA (107), et soumis annuellement à l'EMA ; une mise à jour du PGR et, le cas échéant, des informations de sécurité (notice patient, RCP), est alors effectuée annuellement.

C.PROBLEMATIQUE DE LA RECHERCHE

La réglementation de la pharmacovigilance dicte les règles à respecter en matière d'évaluation et de surveillance des risques liés à l'utilisation des médicaments, l'organisation du système de pharmacovigilance doit permettre **une meilleure évaluation du « bénéfice-risque »** des produits de santé. Le rôle de la pharmacovigilance est alors d'évaluer la sécurité des produits avant et après leur mise sur le marché, à partir des premiers essais cliniques jusqu'en fin de vie du médicament, et après celle-ci, d'anticiper les risques à partir de l'analyse de ces informations, d'alerter les interlocuteurs internes et externes et de proposer des actions appropriées. A ce titre, elle recueille et gère l'ensemble des informations concernant la sécurité des produits, évalue médicalement les cas d'effets indésirables et analyse l'ensemble des signaux permettant d'identifier les profils de sécurité. Elle apporte ainsi des éléments d'évaluation « bénéfice-risque » tant au niveau du développement, de l'AMM qu'en cours de commercialisation.

Cependant, lorsqu'un nouveau médicament est autorisé et mis sur le marché aujourd'hui, les connaissances sur celui-ci en terme de sécurité, et notamment concernant les risques liés à la pharmacodépendance, sont limitées.

1. Limite des essais cliniques

Durant toute la durée d'un essai clinique, une surveillance du risque encouru par le patient, ainsi qu'une évaluation en continu de la balance bénéfico-risque est donc réalisée par le promoteur de la recherche. Cependant, la « courte durée » du développement clinique et par conséquent, des essais cliniques, ne permet pas une connaissance optimale, en terme de sécurité, d'un produit de santé. En effet, le nombre de patient inclus, pour lesquels il y a exclusion systématique (ou presque) des patients présentant des associations médicamenteuses ou des sujets à risque (mineurs, femmes enceintes, seniors, patients insuffisants rénaux ou hépatiques, à risque d'addiction, etc.) est restreint. Ces patients sont majoritairement suivis dans des conditions privilégiées (surveillance intensive en milieu hospitalier notamment), les essais sont de courte durée (ou limitée). Dans ces conditions, on observe statistiquement peu des effets indésirables rares, d'autant plus qu'ils apparaissent après une exposition au traitement très longue, ou des effets liés à ces comorbidités, ainsi que ceux liés aux interactions médicamenteuses, ainsi que ceux observés après des doses élevées et/ou répétées et une accumulation du produit ou de ses métabolites dans l'organisme.

De plus, la grande majorité des essais cliniques pivots s'attachent à l'analyse des effets indésirables graves qui reposent sur une définition réglementaire. Cette « gravité » n'est pas nécessairement corrélée à une notion de sévérité, ni encore à l'impact sur la qualité de vie pour le patient. L'analyse des événements et effets non graves ne sont pas requis par les réglementations, seule celle des effets graves est obligatoire dans le DSUR. ***Qu'en est-il des effets indésirables non graves qui eux aussi peuvent être impactant pour le patient ?***

Enfin, si l'exclusion ou la non inclusion de patients présentant des co-pathologies contre-indiquant strictement l'utilisation du produit de santé à l'étude peut s'entendre d'un point de vue strictement éthique, on peut s'interroger sur l'exclusion *de facto* de toute une population (avec ou non des comorbidités), pouvant influencer potentiellement la cinétique du produit à l'étude, telle que l'insuffisance rénale ou hépatique ou encore les différences métaboliques entre sexe, les facteurs génétiques,

l'âge, la polymédication, très fréquente et souvent justifié chez le sujet âgé par une polyopathie. Exclure de fait ces populations, à l'image de l'exclusion des sujets âgés, posent un certain nombre de problématique pour la prescription future des médicaments autorisés. En effet, il est bien connu aujourd'hui que la survenu d'un EIM n'est pas du simple fait du médicament, mais il existe plusieurs facteurs contributifs de sa survenu, résultat d'une interaction entre l'activité du médicament, son utilisation, sa qualité, le patient lui-même, le médecin prescripteur et les modalités d'utilisation. Ces facteurs sont illustrés sur la figure suivante (figure 5).

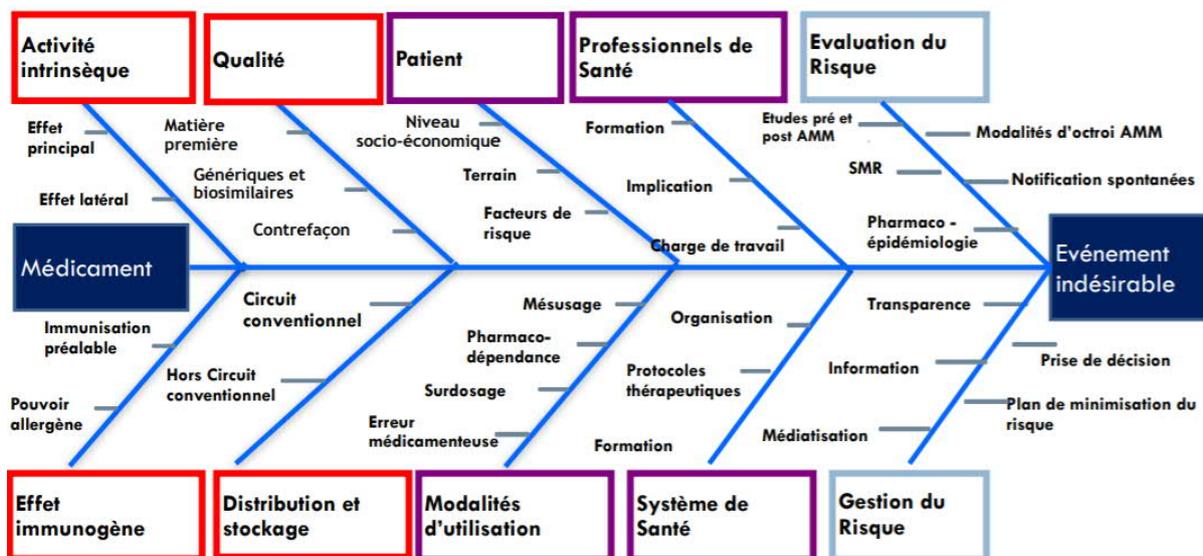


Figure 5. Facteurs contributifs aux EIM (108)

Comme le souligne *Schwartz et Abernethy* (28), il existe des différences évidentes entre la population d'étude et la population cible, dont les principales sont explicitées dans le tableau 3. **Comment prescrire alors de manière sereine, juste, efficace et sécuritaire lorsqu'aucune donnée n'est disponible chez la population cible ?** Une étude publiée en juin 2020 (109), montre justement que pour des médicaments approuvés aux Etats Unis (antidépresseurs, analgésiques notamment) il y a un problème d'ajustement de dosage pour les femmes « *La pratique courante consistant à prescrire les mêmes doses de médicaments aux femmes et aux hommes néglige les différences entre les sexes en matière de pharmacocinétique et les dimorphismes du poids corporel, le risque de surmédicamenter les femmes et contribue aux effets indésirables des médicaments chez les femmes.* ». Des constats similaires ont été faits concernant les prescriptions chez les sujets âgés.

Clinical trial subjects	Aged patients who receive drug therapies
One drug	Drug of interest and medications
Single dose	Chronic administration
No disease	Multiple diseases
No alcohol, tobacco, OTC drugs, nutraceuticals	OTC drugs, nutraceuticals, alcohol, ±tobacco, and other
20–40 years (vs. 60–75 years)	65–100+ years
Caucasians	Caucasians and minorities
Selection bias	All comers/socioeconomic basis

OTC, over-the-counter.

Tableau 3. Caractéristiques des sujets des essais cliniques par rapport aux patients réels (28)

In fine, les limites principales des essais cliniques peuvent se résumer ainsi :

- La durée courte des essais cliniques ne permet pas de détecter les effets indésirables à long terme, après une longue durée d'exposition,
- Les critères d'inclusion et d'exclusion des essais cliniques ne permettent pas d'évaluer la balance bénéfice-risque chez les populations vulnérables,
- Le faible nombre de patient inclus ne permet pas de détecter les effets indésirables rares.

Lors de la mise sur le marché d'un produit de santé, la connaissance de sa balance bénéfice-risque n'est donc que parcellaire. Cette balance qui évolue au cours du temps, doit être réévaluée tout au long de la vie du produit. Une surveillance postérieure à l'autorisation de mise sur le marché est donc essentielle pour réajuster le risque au fil du temps et réévaluer de manière continue cette balance bénéfice-risque.

2. Limite de la surveillance

Au fur et à mesure des années, et surtout depuis la mise en place des plans de gestion de risque, la pharmacovigilance tend vers un concept de risque global, avec un réel système de gestion du risque destiné à identifier pro-activement, caractériser, prévenir ou minimiser les risques liés à l'utilisation des produits de santé, incluant la communication sur le risque et l'évaluation des mesures prises.

Grâce au PGR, le rapport bénéfice-risque initialement estimé au moment de l'AMM est dès lors évalué constamment dans les conditions réelles d'utilisation. Si les PGR constituent un prolongement de la pharmacovigilance historiquement active et sont un véritable progrès dans la surveillance, on constate encore aujourd'hui que ce système majoritairement basé sur la notification spontanée n'est pas suffisant pour prévenir l'ensemble des risques, notamment en terme de pharmacodépendance. Le recueil intensif des EI, apparaît comme une des solutions possibles, puisque dépourvu des limites de la surveillance « passive », cependant il est consommateur de temps et d'argent, et ne peut être envisagé que pour des objectifs ponctuels. Le recueil intensif des EI en phase précoce de commercialisation d'un nouveau médicament peut apporter des informations précieuses et rapides concernant la sécurité d'emploi du médicament en population générale (par exemple : *Early Post-marketing Phase Vigilance*, *EPPV* au Japon (110) ou *Prescription-event Monitoring* en Grande Bretagne (111)).

Depuis quelques années, plusieurs méthodes de fouille de données (*data mining*) des notifications spontanées (55,61,112–117), basées sur l'apprentissage statistique ont été utilisées afin d'explorer de façon non supervisée de grandes quantités de données dans les bases nationales de pharmacovigilance. La détection automatisée du signal en pharmacovigilance consiste à mettre en évidence toute association potentielle entre un médicament et les EI qu'il est susceptible de provoquer (cette relation étant inconnue ou insuffisamment documentée). Le concept derrière ces méthodes n'est pas nécessairement nouveau mais leur application dans les bases de données de pharmacovigilance est plus récente (118). Si ces techniques facilitent l'évaluation des notifications spontanées en utilisant les méthodes statistiques dans le but de détecter des signaux potentiels pour des évaluations plus approfondies, les résultats de *data*

mining doivent être interprétés avec prudence en considérant les faiblesses et les biais inhérents du système de recueil spontané des EI et plus spécifiquement, la grande différence entre le taux d'EI rapportés des médicaments différents. De plus, l'absence d'un signal ne traduit pas toujours l'absence d'un problème (119).

Plus récemment encore, ont émergé des techniques de « *crawling* » (que l'on pourrait traduire par « exploration ») de sites internet, et notamment des réseaux sociaux (120), permettant de rechercher les occurrences concernant un médicament et d'un EI parmi les discussions de forum ou réseaux sociaux. Le terme de Cyberpharmacovigilance (ou pharmacovigilance 2.0) est alors introduit. L'ANSM a ainsi lancé **Vigi4MED** (121) (vigilance dans les forums sur les médicaments) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) est à l'initiative de **WEB-RADR** (122,123) (*Recognising adverse drug reactions*), où l'un des premiers objectifs est bien ce *crawling* des réseaux sociaux.

La mise en place de suivi de pharmacovigilance après mise sur le marché des produits de santé, durant la phase IV, permet de répondre à une grande partie de ces questions. En effet, après commercialisation, les médicaments sont prescrits avec moins de précaution (comparativement à l'utilisation en essais cliniques), très souvent en association avec d'autres médicaments. La pharmacovigilance « *post-market* », ainsi que l'addictovigilance prennent alors toute leur importance et s'avèrent indispensable pour compléter les données de sécurité des essais cliniques. En effet, le design des essais cliniques correspond moins à la détection des EIM et en particulier à la pharmacodépendance, qu'à la validation d'une question clinique : *le médicament est-il efficace ? Pour quels patients ? Dans quelles conditions d'utilisations ?*

Globalement, cette surveillance post AMM est efficace sur les signaux majeurs. Cependant les EIM « peu bruyant » ou bien ceux considérés comme évident ou banal ou encore ceux qui apparaissent de manière très éloignés à la prise de traitement sont peu (voire pas) détectés par la surveillance post AMM. En effet, avant l'« affaire Médiator » la déclaration auprès des CRPV des EIM non graves n'était même pas obligatoire

3. Travail de recherche

Ce travail s'inscrit dans le contexte d'une pharmacovigilance très réglementée en Europe et en France notamment, relativement homogène en essais cliniques, cependant, comme nous l'avons vu dans la première partie, il subsiste de nombreuses limites.

En premier lieu, la durée courte des investigations cliniques et la taille de « l'échantillon » ne permet pas de détecter les effets rares et tardifs. A cela s'ajoute la limite réglementaire d'exclusion de fait des populations dites à risque et vulnérables. Dans ce contexte où la notion de pharmacovigilance s'étend à un concept de risque global, la pharmacovigilance après la mise sur le marché d'un médicament s'avère essentielle.

Ce système de surveillance, basé essentiellement sur une pharmacovigilance « passive », la notification spontanée d'effets indésirables, est-il suffisant afin de s'assurer d'une utilisation sûre et efficace des médicaments dans ces populations à risque ou vulnérables ? Ce système efficace pour la détection des signaux majeurs, l'est-il suffisamment pour les effets indésirables médicamenteux peu « bruyant » ? A titre d'exemple, nous pouvons citer les troubles cognitifs qui peuvent survenir chez le sujet âgé ; ces troubles sont facilement imputés au vieillissement, et l'origine possible médicamenteuse n'est pas systématiquement interrogée, alors même que l'on sait que la polymédication ou la mauvaise médication, très fréquente chez la population âgée, multiplie ce risque.

L'objectif de nos travaux de recherche est donc d'étudier l'approche complémentaire des études de phase IV et leur intérêt par rapport aux études de phase III et à la surveillance « passive », notamment en se focalisant sur un exemple des « oubliés » des essais cliniques, les populations vulnérables *ie* les sujets âgés, et « l'invisible », les effets tardifs tels que ceux associés à la pharmacodépendance et de mettre en évidence des freins à l'application des recommandations.

3.1 Le sujet âgé

Nous nous sommes proposés d'étudier le sujet âgé, qui est une nouvelle « grande population » à prendre en compte aujourd'hui. En effet d'après la dernière enquête de l'Insee (20) le vieillissement de la population française s'accélère depuis 40 ans, les personnes âgées de plus de 65 ans représentaient 20 % de la population totale française en 2019, alors qu'ils étaient 13% en 1975; cette progression qui a pris 4 points sur les 20 dernières années, s'accélère encore depuis 2011 (première génération de *baby boomer*) et est constaté également à l'échelle européenne (35). Dans le même intervalle, l'espérance de vie a progressé, notamment pour les femmes : en 2019, 53 % des seniors de 65 ans sont des femmes, mais elles représentent près des deux tiers des seniors de 85 ans et les trois quarts des 95 ans.

3.2 Les benzodiazépines et apparentés

Dans ce cadre, et afin d'étudier les effets indésirables après une longue durée d'exposition, non étudiés lors des essais préalables à l'autorisation de mise sur le marché, nous avons choisi les benzodiazépines (BZD), qui sont aujourd'hui des molécules anciennes pour lesquelles nous avons suffisamment de recul et la connaissance du potentiel de dépendance.

3.2.1 Evolution de l'information médicale

La première BZD, anxiolytique, découverte est la chlordiazépoxyde en 1957 et commercialisé en 1960 sous le nom de *Librium* (aujourd'hui *Librax* (124)) ; elle fût suivie par le diazépam en 1963, également anxiolytique, connue sous le nom de *Valium* (125) et le flurazépam en 1970 (126), première BZD ayant pour indication « troubles du sommeil ». Parmi les BZD et apparentés (Z-drug) les plus consommés aujourd'hui on trouve l'alprazolam, *Xanax* (127) et le zolpidem, *Stilnox* (128), commercialisés respectivement en 1982 et 1987.

A l'inverse des barbituriques utilisés précédemment pour leur propriétés sédatives et hypnotiques notamment, les données issues des essais semblent favorables

concernant la tolérance et la réduction du risque de suicide notamment ; les RCP ne mentionnant que peu d'effets attendus, comme nous pouvons le voir dans l'exemple donnée en figure 6 avec le RCP du *Mogadon* (nitrazépam) en 1976, (aujourd'hui retiré du marché). En ce qui concerne le *Valium*, dans son RCP de 1976 présenté en figure 7 peu d'effet indésirable sont mentionnés « *Des effets secondaire sans gravité sont en rapport avec la dose prescrite et la sensibilité individuelle des patients. Ils disparaissent spontanément ou par ajustement de la posologie et se traduisent par une somnolence, des sensations ébrieuses, un certain degré d'incoordination motrice. Le surdosage entraine une ataxie qui s'accompagne, chez le vieillard, d'hypotension légère* ».

MOGADON
Hypnotique non barbiturique.

Formule : Nitrazépam ou Nitro-7-Phényl-5-Dihydro 1,3-2 H benzo [e] diazépine 1,4 one-2.

- Comprimés sécables dosés à 5 mg.
- Suppositoires dosés à 10 mg.

Propriétés :

- Premier dérivé hypnotique de la série des benzodiazépines, MOGADON se distingue par son mode d'action original. Au lieu de provoquer une dépression indifférenciée des structures cérébrales, MOGADON protège les mécanismes normaux du sommeil contre les stimuli sensoriels et émotionnels perturbateurs. Il induit, protège et prolonge durant 6 à 8 heures un sommeil de type parapsycho-physiologique très proche du sommeil naturel et permet un réveil lucide.
- La marge thérapeutique de MOGADON élimine pratiquement tout risque de conséquences graves en cas de surdosage massif volontaire ou accidentel.

Indications : Insomnies de tous les types, à tous les âges.

Contre-indications : La myasthénie, le glaucome.

Précautions d'emploi : L'absorption d'alcool pendant le traitement est formellement déconseillée. De même, la prudence s'impose lors de l'association à d'autres médicaments d'action centrale, tels qu'hypnotiques ou analgésiques.

Posologie et mode d'emploi :

Adultes : 1 à 2 comprimés ou 1 suppositoire, le soir.
 Vieillards : de 1/2 à 1 comprimé ou suppositoire.
 Enfants :

Présentation :
 Comprimés sécables dosés à 5 mg. - Etui de 20.
 Prix : F 6,95 - Visa : NL 2.123.
 Suppositoires dosés à 10 mg. - Boite de 6.
 Prix : F 5,55 - AMM 306 818-0.
 Remboursés par la Sécurité Sociale et agréés à l'usage des Collectivités Publiques.
 Tableau C.

PRODUITS « ROCHE » S. A.
 52, boulevard du Parc - 92521 NEUILLY-SUR-SEINE.
 (Tél. : 637-77-00.)

Figure 6. RCP du Mogadon en 1976

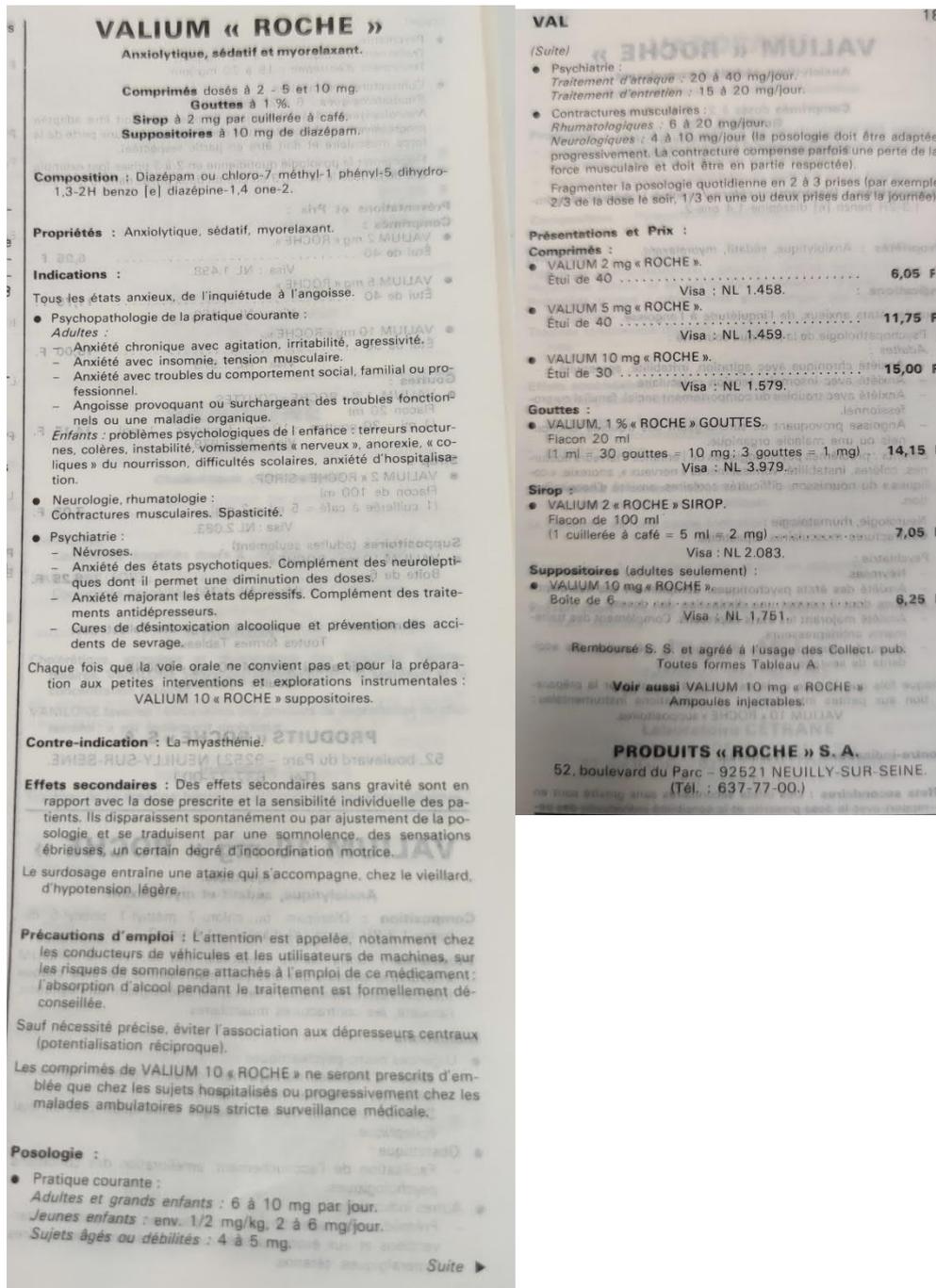


Figure 7. RCP du Valium en 1976

Il faudra attendre 2004 pour que des informations communes sur les risques liés à la consommation des BZD/Z-drugs, que l'on peut appeler « pack benzodiazépine », soient ajoutés dans les RCP (129), comme on peut le constater avec le RCP du Valium en vigueur présenté sur la figure suivante.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 10/12/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VALIUM 10 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Diazépam..... 10,0000 mg
Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : Lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes,
- Prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route).

L'utilisation chez l'enfant doit rester exceptionnelle.

Dose

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

La posologie habituelle chez l'adulte dans l'anxiété est de 5 à 20 mg par jour.

En psychiatrie: 20 à 40 mg par jour.

Pour de faibles posologies, les formes dosées à 2 mg ou 5 mg sont les mieux adaptées.

Chez l'enfant: il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

Chez l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique léger à modéré: il est nécessaire de réduire la posologie de diazépam à la dose la plus faible possible (de moitié, par exemple).

Chez le sujet âgé: la plus faible dose possible de diazépam doit être utilisée (la moitié de la dose recommandée chez l'adulte, par exemple). L'effet pharmacologique des benzodiazépines apparaît plus important chez le sujet âgé que chez le sujet jeune à des concentrations plasmatiques similaires.

Durée

Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (voir rubrique 4.4).

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique: traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes:

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,

- insuffisance respiratoire sévère,
- syndrome d'apnée du sommeil,
- insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie hépatique),
- myasthénie.
- Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement principal d'une psychose.

Risque lié à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de VALIUM et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés tels que VALIUM avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas possibles. Si la décision de prescrire VALIUM en même temps que des opioïdes est prise, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée de traitement doit être aussi courte que possible.

Les patients doivent être suivis de près pour surveiller la survenue de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu'ils connaissent ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Utilisation concomitante d'alcool / agents déprimeurs du SNC

L'utilisation concomitante de Valium et d'alcool (éthanol) (boisson alcoolisée ou médicaments contenant de l'alcool) et/ou de déprimeurs du système nerveux central doit être évitée.

Cette association est susceptible d'augmenter les effets cliniques de Valium, pouvant entraîner une sédation sévère, une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire, importante sur le plan clinique (voir rubrique 4.5).

Prévention des convulsions fébriles chez l'enfant

La présence d'une somnolence ou d'une hypotonie doivent faire rechercher une infection du système nerveux central avant de l'attribuer au diazépam.

L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne le Valium, les causes de ces aggravations peuvent être: un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.

Tolérance pharmacologique

L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

Dépendance

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychologique (voir rubrique 4.8). Le risque de pharmacodépendance augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. Le risque est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents de dépendance médicamenteuse ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

Des cas d'abus ont été rapportés, notamment chez des patients abusant d'autres substances médicamenteuses ou non. VALIUM doit être utilisé avec extrême précaution chez les patients ayant des antécédents de dépendance médicamenteuse ou non, y compris alcoolique.

Une fois qu'une dépendance physique s'est installée, l'arrêt brutal du traitement entraînera un phénomène de sevrage et de rebond.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale: insomnie, céphalées, diarrhée, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares: agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

Lors de l'utilisation de benzodiazépines à longue durée d'action, il est important d'informer le patient que le passage à une benzodiazépine de courte durée d'action peut entraîner l'apparition de symptômes de sevrage.

Phénomène de rebond

Ce syndrome transitoire peut se manifester à l'arrêt du traitement par la réapparition, sous une forme accentuée, des symptômes d'anxiété et d'insomnie qui avaient motivés le traitement par les benzodiazépines et apparentés. Ce phénomène peut s'accompagner d'autres réactions, comme des modifications de l'humeur, une anxiété, des troubles du sommeil, et une nervosité. Comme le risque de phénomènes de rebond/sevrage est plus élevé après l'arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement la posologie.

Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

L'amnésie peut être associée à un comportement anormal.

Cette amnésie peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmente avec la dose.

Troubles du comportement et réactions paradoxales

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire :

Peuvent être observés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité, agressivité, colère,
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,
- désinhibition avec impulsivité,
- euphorie, irritabilité,
- amnésie antérograde,
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de:

- comportement inhabituel pour le patient,
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'enrayer l'activité du patient,
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement. Les réactions paradoxales sont plus susceptibles de se produire chez l'enfant et le sujet âgé.

Insuffisance hépatique légère à modérée

Les benzodiazépines sont contre-indiquées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, aigue ou chronique car elles peuvent contribuer à la survenue d'épisodes d'encéphalopathie hépatique chez l'insuffisant hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Des précautions particulières doivent être mises en œuvre lors de l'administration de VALIUM chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Risque d'accumulation

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (voir rubrique 5.2).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Sujet âgé

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population. Il convient d'utiliser la plus faible dose possible chez le sujet âgé (la moitié de la dose recommandée chez l'adulte par exemple).

Précautions d'emploi

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (voir rubrique 4.5).

Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

Modalités d'arrêt progressif du traitement

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.

Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

Population pédiatrique

Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible. L'utilisation chez l'enfant doit rester exceptionnelle.

La tolérance et l'efficacité de Valium n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 mois. Par conséquent, Valium doit être utilisé avec une extrême prudence chez ces patients et uniquement en cas d'absence d'alternatives thérapeutiques.

Sujet âgé, insuffisant rénal ou insuffisant hépatique léger à modéré

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, à la plus faible dose possible (de moitié par exemple) (voir rubrique 4.2).

Insuffisant respiratoire

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépressif des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les médicaments inhibiteurs du CYP3A et du CYP2C19 peuvent conduire à une sédation augmentée et prolongée et des effets anxiolytiques. Ces modifications sont susceptibles d'exacerber les effets du diazépam chez les patients qui souffrent d'une sensibilité augmentée (par exemple, en raison de leur âge, d'une fonction hépatique diminuée ou d'un traitement à base de médicaments qui perturbent l'oxydation).

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Sodium (oxybate de)

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l'utilisation de machines.

+ Oméprazole

L'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons également responsable de l'inhibition du CYP2C19 et du CYP3A4, a augmenté respectivement l'ASC et la demi-vie du diazépam respectivement de 40 % et de 36 %, lorsqu'il était administré à une dose de 20 mg une fois par jour et de 122 % et 130 %, lorsqu'il était administré à une dose de 40 mg une fois par jour. Il a également réduit le temps d'élimination du desméthyl-diazépam. L'effet de l'oméprazole n'a pas été observé chez les patients présentant un métabolisme lent du CYP2C19 ; il a uniquement été observé chez les sujets présentant un métabolisme rapide du CYP2C19.

+ Esoméprazole

L'ésoméprazole (mais pas le lansoprazole ni le pantoprazole) est susceptible d'entraîner une inhibition du métabolisme du diazépam aussi élevée que celle de l'oméprazole.

+ Disulfirame

Le disulfirame inhibe le métabolisme du diazépam (diminution moyenne de 41 % de la clairance et augmentation de 37 % de la demi-vie) et probablement celui des métabolites actifs du diazépam. Une augmentation des effets sédatifs peut s'ensuivre.

+ Traitements antituberculeux

Les traitements antituberculeux peuvent modifier la distribution du diazépam. En présence d'isoniazide, l'exposition moyenne au diazépam (ASC) ainsi que sa demi-vie entraînent une augmentation (d'environ 33 à 35 %). Les modifications les plus importantes ont été observées chez les patients qui présentaient un phénotype d'acétylation lente.

+ Diltiazem

Le diltiazem, un inhibiteur des canaux calciques. Il est également un substrat des mêmes isoenzymes du CYP que le diazépam ainsi qu'un inhibiteur du CYP3A4. Il, augmente l'ASC (d'environ 25 %) et prolonge la demi-vie (d'environ 43 % chez les patients bénéficiant d'un métabolisme rapide du CYP2C19) du diazépam en produisant peu de variations entre les sujets possédant différents phénotypes du CYP2C19. En présence de diltiazem, l'exposition au desméthyl-diazépam peut également augmenter.

+ Idéalisib

Le métabolite principal de l'idéalisib est un puissant inhibiteur du CYP3A4. Il augmente les concentrations sériques de diazépam nécessitant une réduction de la dose.

+ Modafinil et armodafinil

Le modafinil et l'armodafinil, médicaments psychostimulants, induisent le CYP3A4 et inhibent le CYP2C19. Ils sont susceptibles d'augmenter le temps d'élimination du diazépam et ainsi de provoquer une sédation excessive.

+ Rifampicine

La rifampicine est un puissant inhibiteur du CYP3A4 qui produit également un important effet La rifampicine est un inhibiteur puissant du CYP3A4 qui produit un effet important sur la voie du CYP2C19. L'administration de rifampicine à une dose de 600 mg par jour pendant 7 jours a été associée à une augmentation de la clairance du diazépam (4,3 fois) et à une diminution de l'ASC (- 77 %). L'exposition des métabolites du diazépam a également été réduite. Le doublement de la dose journalière de rifampicine, ne s'est pas accompagné d'une augmentation de l'effet.

+ Carbamazépine

La carbamazépine est un inducteur connu du CYP3A4. Elle augmente de 3 fois l'élimination du diazépam tout en augmentant les concentrations de son métabolite.

+ Aliments et anti-acides

Les aliments et les antiacides peuvent diminuer le taux mais pas le temps d'absorption du diazépam contenu dans les comprimés. Ce facteur peut provoquer une baisse des effets thérapeutiques en cas de dose unique mais il n'a aucune influence sur les concentrations obtenues à l'état d'équilibre en cas de doses répétées.

+ Prokinétiques

Les médicaments prokinétiques augmentent la vitesse d'absorption du diazépam.

+ Métoclopramide

Le métoclopramide administré par voie intraveineuse, et non par voie orale, augmente la vitesse d'absorption du diazépam ainsi que la concentration maximale obtenue après administration orale du diazépam.

+ Les narcotiques

Les narcotiques (morphine, péthidine) diminuent la vitesse d'absorption et réduisent les concentrations maximales du diazépam administré par voie orale.

+ Opioides :

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés tels que VALIUM avec des opioides augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet dépressif cumulatif sur le système nerveux central. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Cimétidine ≥ 800 mg/j

Risque accru de somnolence.

Avertir les patients de l'augmentation du risque en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

+ Phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne)

Variations imprévisibles: les concentrations plasmatiques de phénytoïne peuvent augmenter, avec signes de surdosage, mais peuvent aussi diminuer ou rester stables.

Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

+ Stiripentol

Augmentation des concentrations plasmatiques du diazépam, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique, dosage plasmatique lorsque cela est possible de la benzodiazépine et adaptation éventuelle de sa posologie.

Associations à prendre en compte

+ **Autres déprimeurs du système nerveux central:** dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution); neuroleptiques; barbituriques; autres anxiolytiques; hypnotiques; antidépresseurs sédatifs; antihistaminiques H1 sédatifs; antihypertenseurs centraux; baclofène; thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques: risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Buprénorphine

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale.

Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

+ Buspirone

Risque de majoration des effets indésirables de la buspirone.

+ Clozapine

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l'utilisation de machines.

+ Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse contient de puissants inhibiteurs du CYP3A4. L'administration orale du diazépam avec du jus de pamplemousse plutôt qu'avec de l'eau a été associée à une forte augmentation de l'exposition au produit (3,2 fois l'ASC ; 1,5 fois la C_{max}) ainsi qu'à un allongement du T_{max}.

+ Dérivés azolés antifongiques

Les dérivés azolés antifongiques inhibent les voies du CYP3A4 et du CYP2C19 et provoquent une augmentation de l'exposition au diazépam (le rapport d'ASC du diazépam est de 2,5 pour le fluconazole et de 2,2 pour le voriconazole) et une prolongation de la demi-vie d'élimination du diazépam (allant de 31 h à 73 h avec le fluconazole et de 31 h à 61 h avec le voriconazole). L'influence des antifongiques sur les concentrations de diazépam n'a été observée que 4 heures ou plus suivant l'administration. D'après les évaluations des performances psychomotrices, l'itraconazole produit un effet plus modéré qui n'est associé à aucune interaction avec le diazépam qui soit cliniquement significative.

+ Fluvoxamine

La fluvoxamine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, est également à l'origine de l'inhibition des deux voies de dégradation du diazépam. De plus, elle augmente non seulement l'exposition au diazépam de 180 % tout en prolongeant sa demi-vie d'élimination de 51 h à 118 h. De plus, elle augmente également l'exposition au métabolite desméthyl ainsi que le délai nécessaire avant l'obtention de son état d'équilibre.

+ Fluoxétine

La fluoxétine a présenté un effet plus modéré sur l'ASC du diazépam (augmentation d'environ 50 %) et elle n'a eu aucune incidence sur la réponse psychomotrice étant donné que les deux concentrations de diazépam et de desméthyl-diazépam ont présenté des valeurs similaires avec ou sans fluoxétine.

+ Contraceptifs oraux combinés

Il semblerait que les contraceptifs hormonaux combinés réduisent la clairance (de 67 %) et prolongent la demi-vie d'élimination (de 47 %) du diazépam. Les troubles psychomoteurs dus au diazépam chez les femmes sous contraceptifs peuvent être plus importants au cours de la période d'interruption (soit, pendant les 7 jours de menstruations). Les benzodiazépines sont susceptibles d'augmenter l'incidence de métrorragies chez les femmes sous contraceptifs hormonaux. Aucun échec de contraception n'a été observé.

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2^e et/ou 3^e trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation du diazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription du diazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par diazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

Allaitement

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La conduite de véhicules est formellement déconseillée compte-tenu du risque possible de somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines ([voir rubrique 4.5](#)).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, la somnolence et la faiblesse musculaire. Ils sont dose-dépendants. Ces effets apparaissent principalement en début de traitement et ont tendance à disparaître en cas d'administration prolongée.

Affections du système nerveux

- Ataxie, dysarthrie, troubles de l'élocution, céphalées, tremblements, vertiges, diminution de la vigilance.
- Une amnésie antérograde peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmente avec la dose. L'amnésie peut être associée à un comportement anormal.

Affections psychiatriques

- Réactions paradoxales telles que troubles du comportement, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, colère, cauchemars, hallucinations, psychoses. Des comportements anormaux peuvent survenir avec l'utilisation de benzodiazépines. Si ces effets surviennent, le traitement doit être arrêté. Ils apparaissent plus fréquemment chez les enfants et les sujets âgés.
- Etat confusionnel, diminution des émotions, dépression, modification de la libido.
- L'utilisation prolongée (même à des doses thérapeutiques) peut conduire à une dépendance physique avec un phénomène de rebond, ou un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.
- Des cas d'abus de benzodiazépines ont été rapportés notamment chez des personnes abusant de plusieurs substances médicamenteuses ou non (Voir Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

- Des cas de chutes et de fractures ont été rapportés chez des patients traités par benzodiazépine. Ce risque augmente lors de l'utilisation concomitante de sédatifs (incluant les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Affections gastro-intestinales

- Nausées, bouche sèche ou hypersalivation, constipation et autres troubles gastro-intestinaux.

Affections oculaires

- Diplopie, vision trouble.

Affections vasculaires

- Hypotension.

Investigations

- Une augmentation des phosphatases alcalines et de très rares cas d'augmentation des transaminases ont été rapportés.
- Fréquence cardiaque irrégulière

Affections du rein et des voies urinaires

- Incontinence, rétention d'urine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Eruptions cutanées.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

- Vertiges.

Affections cardiaques

- Insuffisance cardiaque.

Affections respiratoires

- Dépression respiratoire y compris insuffisance respiratoire.

Troubles hépatobiliaires

- Très rares cas de jaunisse

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les benzodiazépines s'accompagnent souvent d'une somnolence, d'une ataxie, d'une dysarthrie et d'un nystagmus. Un surdosage par Valium menace rarement le pronostic vital si le médicament est pris seul, mais il peut provoquer une absence de réflexe, une apnée, une hypotension artérielle, une dépression cardio-respiratoire et un coma.

Le coma ne dure généralement que quelques heures mais il peut être plus prolongé et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets déprimeurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints de maladie respiratoire.

Les benzodiazépines augmentent les effets des autres déprimeurs du système nerveux central, y compris l'alcool.

Traitement

Surveiller les signes vitaux du patient et instaurer des mesures de soutien en fonction de l'état clinique du patient. Les patients peuvent notamment avoir besoin d'un traitement symptomatique des effets cardio-respiratoires et neurologiques centraux.

La poursuite de l'absorption du médicament doit être évitée au moyen d'une méthode appropriée, par exemple l'administration de charbon activé dans un délai de 1 à 2 heures en l'absence de contre-indication. L'administration de charbon activé doit impérativement s'accompagner d'une protection des voies aériennes chez les patients somnolents. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique peut être envisagé, mais pas de manière systématique.

En cas de dépression sévère du SNC, envisager l'utilisation de flumazénil, antagoniste des benzodiazépines. Celui-ci ne doit être administré que sous étroite surveillance. Le flumazénil ayant une demi-vie courte (environ une heure), les patients devront être surveillés après la disparition de ses effets. Le flumazénil doit être utilisé avec une extrême prudence en présence de médicaments qui réduisent le seuil épileptogène (les antidépresseurs tricycliques par exemple). Consulter l'information de prescription du flumazénil pour plus d'informations sur le bon usage de ce médicament.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANXIOLYTIQUES, code ATC : N05BA01 (N: système nerveux central).

Le diazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe: myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante et amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA", également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La résorption du diazépam est rapide: le T_{max} est compris entre 0,5 et 1,5 heure. La biodisponibilité est élevée et comprise entre 80 et 100 %.

Distribution

Le volume de distribution varie de 1 à 2 l/kg. La clairance totale plasmatique du diazépam, calculée après administration intraveineuse, est de 30 ml/min. Elle tend à diminuer lors d'administrations multiples.

La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 95 à 98 %.

La demi-vie d'élimination plasmatique du diazépam est comprise entre 32 et 47 heures. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en une semaine au minimum.

Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel. Pour le diazépam, le rapport lait/plasma est égal à 2.

Biotransformation et élimination

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable (< 0,1 %) de produit inchangé retrouvé au niveau urinaire.

Le métabolite principal du diazépam est le desméthylidiazépam, également actif, dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule-mère (entre 30 et 150 heures). L'hydroxylation de cette molécule est médiée par les isoenzymes CYP3A et CYP2C13 et donne naissance à deux autres métabolites actifs, l'oxazépam et le témazépam. L'inactivation se fait par glucuronocouplage, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Interactions pharmacocinétiques :

Le métabolisme oxydatif du diazépam, conduisant à la formation de N-déméthylidiazépam, de 3 hydroxydiazépam (tenazépam) et d'oxazépam, est médié par les isoenzymes CYP2C19 et CYP3A du cytochrome P450.

Comme l'a montré une étude in vitro, la réaction d'hydroxylation est réalisée principalement par l'isoforme CYP3A tandis que la N-déméthylation est médiée à la fois par le CYP3A et CYP2C19.

Les résultats des études in vivo chez des volontaires humains ont confirmé les observations in vitro.

En conséquence, les substrats qui sont des modulateurs du CYP3A et CYP2C19, peuvent potentiellement modifier la pharmacocinétique du diazépam.

Populations à risque

- **Sujet âgé:** le métabolisme hépatique diminue ainsi que la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses.
- **Insuffisant hépatique:** on note une augmentation de la fraction libre (et donc du volume de distribution) ainsi que de la demi-vie.
- **Femme enceinte:** le volume de distribution et la demi-vie du diazépam sont augmentés.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le potentiel cancérigène du diazépam a été étudié chez la souris et le rat traités par voie orale à une dose de 75 mg/kg/jour pendant 80 et 104 semaines respectivement. Une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires a été observée chez la souris male. Aucune augmentation significative de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez la souris femelle ou le rat.

Il a été montré que le diazépam avait un potentiel tératogène chez la souris à des doses de 45 mg/kg/jour et supérieures (3,6 fois la dose maximale recommandée chez l'homme de 1 mg/kg sur une base en mg/m²) ainsi que chez le hamster à la dose de 280 mg/kg/jour (38 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, indigotine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 ou 100 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ATNAHS PHARMA NETHERLANDS B.V.
COPENHAGEN TOWERS
ØRESTADS BOULEVARD 108, 5.TV
DK-2300 KØBENHAVN S
DANEMARK

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 311 127-2 3 : 30 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 554 438-3 4 : 100 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I
Durée de prescription limitée à 12 semaines.

Figure 8. RCP du Valium en vigueur (10/12/2021)

3.2.2 Données de pharmacosurveillance

Sur VigiBase (130) on recense 50 613 EI concernant l'alprazolam depuis sa commercialisation ; pour 14% de patients ayant plus de 65 ans et 55% de femmes. Parmi ceux-ci, si l'on cherche à identifier ceux en rapport avec des troubles de l'usage, on retrouve : 6 551 cas d'abus sous les *PT Name* « drug abuse » (6 029), « substance abuse » (402), « drug use disorder » (110) ; 3 036 cas de dépendance avec les *PT Name* cas de « drug dependence » (2 758), « dependence » (226) et « substance dependence » (35) ; ainsi que 2 455 cas de syndrome de sevrage ou rebond avec « withdrawal syndrome » (1 573), « drug withdrawal syndrome » (791), « drug withdrawal convulsions » (68) et « drug withdrawal headache » (6) ; et seulement 17 « rebound effect » sont répertoriés. Concernant le zolpidem, 39 817 EI sont recensés dans VigiBase depuis sa commercialisation, 27 % pour des patients dont l'âge est de 65 ans ou plus et 55% sont des femmes. On retrouve 2 865 cas d'overdose sous les *PT Name* « intentional overdose » (1 082), « overdose » (1 050), « accidental overdose » (182), « poisoning » (230), « poisoning deliberate » (91) ; 1 539 notifications d'abus avec « drug abuse » (1 424), « substance abuse » (61), ainsi que « drug use disorder » (50) et « substance use disorder » (4) ; 1 673 cas de dépendance : « Drug dependence » (1 491), « dependence » (178) et « substance dependence » (4) ; ainsi que 258 « off label use » ; 652 cas de syndrome de sevrage sont signalés avec « drug withdrawal syndrome » (292), « withdrawal syndrome » (284), « drug withdrawal convulsions » (69) et « drug withdrawal headache » (7).

Au total, on note donc une faible proportion de ces cas dans VigiBase (24% des 50 613 EIM répertoriés pour l'alprazolam, et 17% des 39 817 EIM pour le zolpidem), démontrant une sous notification, générale, quand on met ces chiffres en regard des millions d'utilisateurs dans le monde au cours de ces dizaines d'années, et des cas de pharmacodépendance, alors qu'aujourd'hui, on sait que la consommation des BZD et Z-drugs, en France notamment, est un problème grave de santé publique. En effet, BZD/Z-drugs sont largement utilisées, en avril 2017, l'ANSM (2) rapporte que 13% de la population française a consommé des BZD/Z-drugs en 2015. Selon plusieurs études, la proportion de consommateurs de BZD tend à augmenter avec l'âge (3,4) et le niveau de consommation varie de 39% à 55% chez les personnes âgées, avec une utilisation continue allant de 17% (133) à 30% (131,132,134,135).

3.3 Benzodiazépines, sujets âgés, risques associés à une dépendance

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS) (136), le syndrome de sevrage chez les personnes âgées notamment est sous-diagnostiqué car les symptômes sont confondus avec les « symptômes du vieillissement », la résurgence des symptômes des troubles initiaux ou des co-pathologies. En raison de la grande variabilité entre les individus, la sévérité et la durée du syndrome de sevrage sont différentes pour chaque patient.

Certains chercheurs ont émis l'hypothèse que les changements liés à l'âge, en particulier ceux liés à la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et à l'altération du métabolisme (137,138) favorisent l'augmentation de la demi-vie de la BZD/Z-Drug, et donc, le risque de surdosage et d'effets indésirables augmente. Il existe également des modifications pharmacodynamiques liées à l'âge, les personnes âgées sont plus sensibles aux effets sédatifs des benzodiazépines. Certains auteurs émettent l'hypothèse d'une augmentation de l'affinité des récepteurs centraux pour les benzodiazépines et d'une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique avec le vieillissement (30) qui pourraient conduire à une plus grande sensibilité aux médicaments agissant sur le système nerveux central, y compris l'effet sédatif. Ces facteurs favorisent une accumulation des métabolites actifs des benzodiazépines et augmentent les demi-vies et donc le risque de surdosage et d'effets indésirables.

Les risques liés à l'utilisation des BZD/Z-drugs, bien que *a priori* non détectés lors du développement de ces produits, puisque ceux-ci apparaissaient alors « sûr » lors de la commercialisation initiale (comme nous pouvons le constater avec les RCP datant de 1976, figures 6 et 7), sont aujourd'hui connus (comme le montre le RCP du Valium présenté en figure 8). Dès les premières années de commercialisation ces risques ont bien été détectés et ont conduit à un certain nombre de mesures, dont l'application du « pack benzodiazépine », puis de la limitation de durée de prescription. Pourtant, encore aujourd'hui, ses effets sont très largement sous notifiés. Les rapports et enquêtes d'addictovigilance sont donc essentiels, mais peu facilités par cette sous notification. Pourtant, alors même que les autorités sanitaires recommandent l'arrêt de l'administration des BZD/Z-drugs, notamment chez les personnes âgées où le syndrome de sevrage peut constituer un obstacle important, l'arrêt semble complexe

voire impossible pour bon nombre de personnes, âgées notamment. Une étude nantaise a montré que les critères de la dépendance étaient présent chez 45.3% de sujets âgés et identifiés plusieurs sous population dont une avec symptômes de sevrage et une incapacité d'arrêt (139).

3.4 Positionnement de nos travaux

Au travers de cet exemple d'une population vulnérable, les sujets âgés et de médicaments anciens, les benzodiazépines, nous voulons montrer la place indispensable des vigilances de phase IV et de la nécessité des enquêtes de santé publique en complément de la notification, totalement insuffisante pour caractériser certains effets indésirables qui pourtant sont d'une importance essentielle pour pouvoir respecter les règles de bon usage des médicaments, notamment la déprescription. En effet un des objectifs de la pharmacovigilance est de mettre en place des mesures efficaces pour limiter les risques. Or si on prend l'exemple des BZD, malgré les nombreuses communications soulignant le risque chez les sujets âgés, et les actions réglementaires mises en place au fur et à mesure du temps pour ces molécules, elles restent massivement utilisées dans cette population.

Conformément aux trois axes présentés dans l'introduction, nous aborderons dans la population vulnérable des sujets âgés :

- (i) Un effet indésirable largement sous notifié qui pourtant peut être un facteur d'entretien d'un mésusage : nous montrerons qu'un effet indésirable particulier, les signes de sevrage, qui peuvent limiter l'arrêt du traitement, nécessite la mise en place d'études structurées pour l'identifier et assurer une pharmacovigilance globale efficace. Alors que le sevrage est une raison majeure empêchant l'arrêt de l'administration de BZD ou de Z-drug, la caractérisation de celui-ci n'est pourtant pas spécifiquement étudiée. Nous avons donc souhaité, à travers notre première étude, chercher à caractériser ces signes à l'arrêt. Rappelons que le sevrage est maintenant abordé dans les RCP des BZD mais que, à titre d'exemple, depuis la commercialisation de l'alprazolam, seuls 2455 notifications sont présentes dans la base de données MONDIALE vigibase, et 652 pour le zolpidem !

- (ii) Une non connaissance des indications et de la durée de prescription/utilisation : les réglementations des BZD prévoient une durée d'utilisation limitée des BZD ; mais encore faut-il que les sujets âgés connaissent l'indication des multiples traitements qu'ils reçoivent. Nous évaluerons dans quelle mesure, les sujets âgés ont une notion de l'indication des BZD dans notre deuxième travail. Ceci est d'autant plus important que pour les BZD, la durée de traitement est fonction de l'indication.

- (iii) Les autorités de santé devant un risque identifié prennent des mesures de santé publique pour réduire le risque. Tel a été le cas en 2017 avec l'obligation de prescription du zolpidem sur une ordonnance sécurisée suite aux différentes enquêtes d'addictovigilance ayant mis en évidence un potentiel d'abus et de dépendance spécifique pour cette molécule. Cette mesure a eu un effet massif sur le nombre de consommateurs de zolpidem. Mais dans la population spécifique des sujets âgés, qu'en est-il ? nous étudierons l'impact d'une mesure réglementaire, la mise en place de la prescription du zolpidem sur une ordonnance sécurisée, dans cette population. Il appartient en effet à la surveillance de phase IV de mesurer les impacts des mesures prises, et cela ne peut dans certains cas être mis en évidence par la pharmacovigilance sans implémentation d'étude *ad hoc*.

D. TRAVAUX DE LA THESE

1. Matériels et méthodes

Ces travaux de recherche ont été réalisés à la fois dans le cadre du centre d'addictovigilance de Nantes et du laboratoire Inserm SPHERE (U1246). Comme nous l'avons indiqué dans les paragraphes précédents, le centre d'addictovigilance a pour mission la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné liés à la consommation, qu'elle soit médicamenteuse ou non. En particulier, le CEIP-A de Nantes mène depuis de nombreuses années des enquêtes nationales sur l'usage des benzodiazépines, et alerte sur leurs risques. SPHERE est une unité pluridisciplinaire qui cherche à développer et valider des méthodes qui puissent être mobilisées dans des études cliniques ou épidémiologiques. L'équipe de recherche **UMR1246 SPHERE (methods in Patient-centered outcomes & HEalth ResEarch)** au sein de laquelle j'ai réalisé mon master 2 puis mon doctorat d'Université s'intéresse particulièrement à l'évaluation du sujet « en vie réelle » notamment *via* deux axes de recherche s'intéressant (i) aux données rapportées par le patient (ou PRO : Patient-Related Outcomes) ainsi qu'à (ii) la définition, la sélection, la validation et l'évaluation de nouveaux *outcomes*.

Les premiers travaux ont été menés sur les données issus d'un projet de recherche mis en place par le Réseau Français d'Addictovigilance (FAN, réseau officiel français de 13 centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance) et coordonné par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance/Addictovigilance du CHU de Nantes : « *Evaluation des consommations problématiques de benzodiazépines et apparentés chez les sujets âgés en France: un enjeu de santé publique* » afin d'évaluer la consommation problématique des BZD et Z-Drugs, anxiolytiques et hypnotiques, dans une population ambulatoire de sujets âgés de 65 ans ou plus consommant chroniquement des benzodiazépines et/ou des substances apparentées en France. Cette étude a été financée par le PHRC national (PHRC 2010 DGOS 20 – 07) et s'inscrit dans le cadre du Plan Psychiatrie et Santé Mentale 2005-2008. Cette étude monitorée par un comité de pilotage pluridisciplinaire, a été approuvée par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Tous

les participants ont fourni un consentement éclairé écrit conformément à la Déclaration d'Helsinki. L'étude est enregistrée sur clinicaltrials.gov : NCT01920581(140).

L'étude, dont l'objectif principal était de déterminer la prévalence de la dépendance évaluée selon les critères du DSM IV dans la population des plus de 65 ans, était observationnelle nationale et prospective, multicentrique ; elle a été suivie par un comité de pilotage pluridisciplinaire composé de pharmacologues (un par CEIP-A), de psychiatres spécialisés en addictologie, de biostatisticiens, de pharmaciens et de médecins généralistes. Les patients étaient recrutés en ambulatoire, via le réseau de pharmacien d'officine des CEIP-A.

Les pharmacies, tirées au sort sur chaque territoire des CEIP-A, devaient recruter les 5 premiers patients se présentant et répondant aux critères d'éligibilité de l'étude.

Pour être éligibles, les patients devaient être âgés de 65 ans ou plus, être traités par benzodiazépines ou Z-drugs en ambulatoire depuis au moins trois mois (durée maximale de prescription en France pour les anxiolytiques), donner leur consentement éclairé, et ne pas présenter de critères d'exclusion, à savoir : difficultés de compréhension ou d'expression de la langue française, refus de participer à l'étude.

Ces critères permettaient de ne retenir que les personnes âgées, ayant une prescription supérieure à la durée maximale recommandée en France pour les anxiolytiques (3 mois), donc les patients pour lesquels il existe un problème potentiel de consommation de BZD/Z-Drugs.

Le consentement oral était recueilli au début de l'appel téléphonique effectué par un technicien d'étude clinique quelques jours plus tard.

Les variables recueillies étaient :

- Données sociodémographiques ;
- Consommation de substance psychoactives ;
- Données relatives aux traitements non BZD/Z ;
- Données relatives aux traitements par BZD/Z ;
- Présence de critères de dépendance pour chaque molécule BZD/Z (selon les items du DSM-IV-TR) ;
- Indication déclarée pour chaque molécule BZD/Z ;
- Présence d'un essai de limitation par le médecin traitant de la prescription de BZD et apparentés ;
- Présence de manifestation de sevrage lors d'une tentative d'arrêt ou de diminution du traitement par BZD/Z ;

- Présence d'un contournement de la prescription pour obtenir des benzodiazépines et apparentés ;
- Présence de conséquences négatives socio-affectives liées à la prise de benzodiazépines et apparentés ;
- Présence d'un désir d'arrêter les benzodiazépines et apparentés.

Nous avons ensuite travaillé sur les données issues de l'étude ZORRO « *Impact de la prescription sur ordonnance sécurisée du zolpidem sur la consommation et le mésusage des médicaments sédatifs* », ce projet était coordonné par le CEIP-A de Nantes. Le projet ZORRO a bénéficié d'un financement de l'ANSM (AAP-2017-027), son protocole a également été approuvé par le Comité de Protection de la Population (CPP) en juin 2018 (2018-A01070-55), par le Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé (GNEDS) en mars 2018 et le Comité d'Expertise en Recherche, Études et Évaluations dans le Domaine de la Santé (CEREES) en avril 2018. Enfin, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a rendu un avis favorable quant au recueil, stockage et exploitation des données. L'étude a été enregistré sur clinicaltrials.gov : NCT03584542 (141,142).

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact global de la mise en place de la prescription sur ordonnance sécurisée du zolpidem, impact multiple, bien au-delà de la seule problématique d'arrêt de consommation puisqu'elle mesurait l'impact de cette mesure sur le nombre de consommateurs, sur le type de consommations, ainsi que sur la consommation d'autres molécules sédatives.

Un schéma récapitulant les différentes analyses de ZORRO est présenté ci-dessous.

Etude ZORRO : Une évaluation d'impact globale

CEIP-A des Pays de la Loire

➤ **Evaluation de la mise en place de l'ordonnance sécurisée pour le zolpidem (décret 10 janvier 2017)**

➤ **Financement ANSM**

3 axes d'évaluation d'impact

DOI: [10.1136/bmiopen-2018-027443](https://doi.org/10.1136/bmiopen-2018-027443)

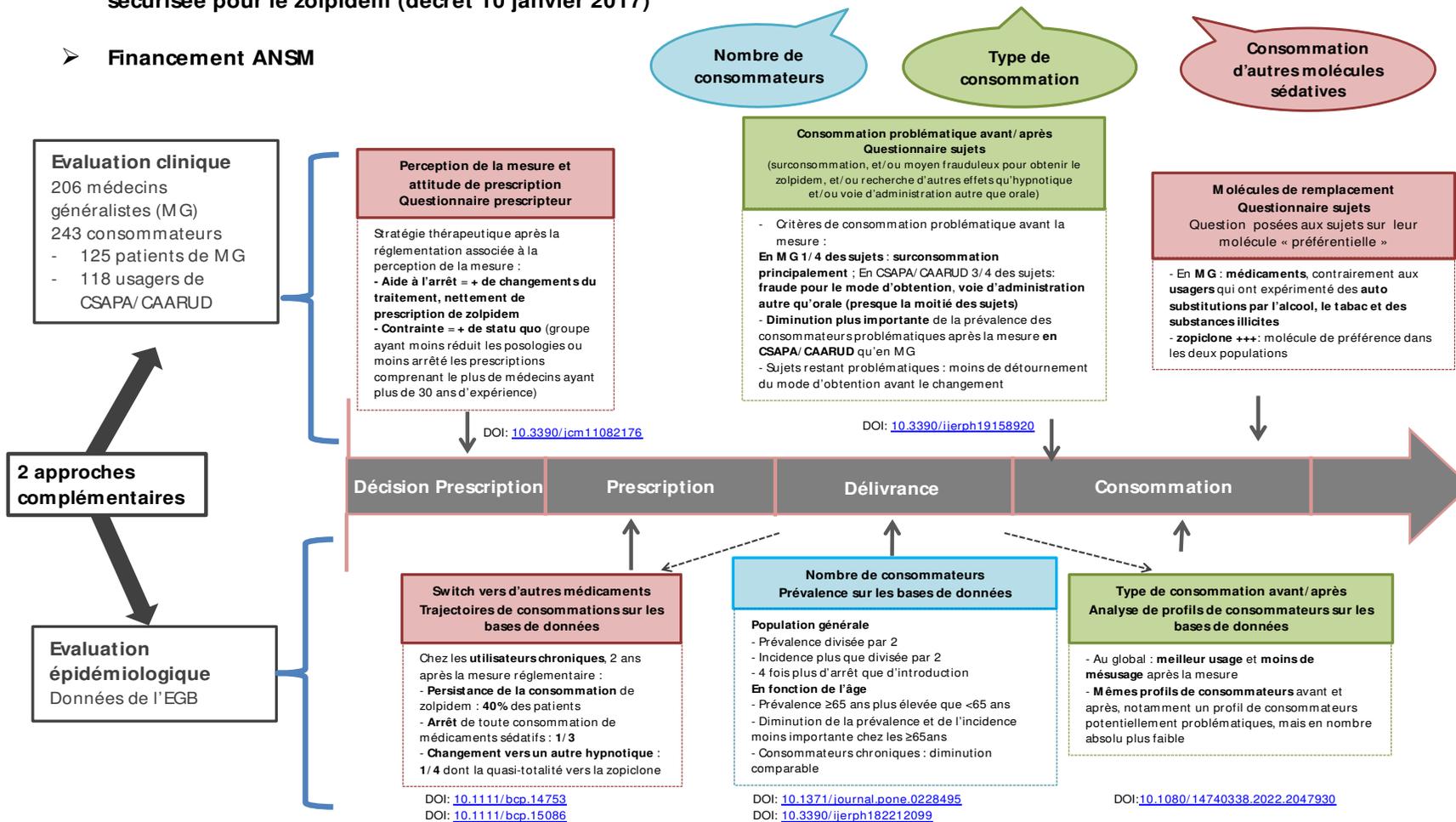


Figure 9. Schéma récapitulatif des différentes analyses de l'étude ZORRO

Notre travail se situe dans l'axe épidémiologique, l'évaluation du nombre de consommateurs à partir des bases de données de l'assurance maladie, mais nous avons réalisés dans le cadre de cette évaluation un focus particulier sur les sujets âgés. Pour ce travail, nous avons utilisé les bases de données utilisées seront le SNIIRAM non-échantillonné et l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires. Le SNIIRAM est une base de données nationale dont les objectifs sont de contribuer à une meilleure gestion de l'Assurance Maladie et des politiques de santé, d'améliorer la qualité des soins et de transmettre aux professionnels de santé les informations pertinentes sur leur activité. L'EGB est un échantillon représentatif au 1/97ème sur le numéro de sécurité sociale des bénéficiaires de l'assurance maladie, qu'ils soient ouvreurs de droit ou ayants droit, construit à partir du SNIIRAM et qui recense près de 600 000 bénéficiaires. L'EGB est un échantillon vivant : à la fin chaque de trimestre calendaire, les informations de l'ensemble de l'EGB (déjà présents ou nouveaux entrants) sont extraites des bases de données administratives de l'assurance maladie (SNIIRAM complet). Chaque trimestre, l'échantillon s'enrichit des nouvelles clés, des étrangers venant travailler en France et de leurs ayants droits. En revanche, les personnes décédées (la date de décès figure dans le référentiel de l'EGB) ou les étrangers rentrant dans leur pays d'origine sont considérés comme sortant ; leurs informations sont néanmoins conservées dans la base de données de l'échantillon pour permettre de réaliser des études longitudinales et de les caractériser.

2. Caractérisation des symptômes de sevrage

Selon la HAS (136), dans la population âgée, si l'arrêt des thérapeutiques par BZD n'est pas encadré et programmé avec le médecin, le syndrome de sevrage est sous-diagnostiqué. L'arrêt des BZD peut donc entraîner un effet rebond, un syndrome de sevrage ou une rechute. Comme illustré dans le tableau suivant (tableau 4), le sevrage, l'effet rebond et la rechute partagent un grand nombre de symptômes qui peuvent être sources d'erreurs de diagnostic alors que leur prise en charge diffère. En outre, les délais d'apparition des signes de sevrage, d'effet rebond ou de rechute peuvent se chevaucher.

	Définition	Symptômes	Délai d'apparition et évolution
Symptôme de sevrage	Apparition de nouveaux signes dus à l'arrêt ou à la diminution de la dose	Signes généraux fréquents : anxiété, insomnie, maux de tête. Signes plus spécifiques : confusion, hallucination. Plus rarement : troubles de la vigilance, convulsions, incoordination motrice, coma	Peut se produire pendant la réduction de la dose jusqu'à quelques jours après la dernière dose. Atténuation progressive
Effet rebond	Réapparition de signes cliniques avant un traitement d'intensité accrue	Le plus souvent : anxiété et insomnie	Apparaît quelques heures à quelques jours après la dernière dose. Atténuation progressive (1 à 3 semaines)
Rechute	Réapparition de signes cliniques antérieurs au traitement	Anxiété, insomnie, crises de panique, phobies, etc.	Apparaît plusieurs jours à plusieurs semaines après la dernière dose.

Tableau 4. Syndrome de sevrage, effet rebond et rechute (selon HAS)

Le syndrome de sevrage peut constituer un obstacle important à l'arrêt des BZD et en raison d'une grande variabilité, la sévérité et la durée du syndrome de sevrage sont différentes d'un patient à l'autre. Dans une étude de 2014, *Gérardin et al* [84] ont

constaté un taux de 44% de tentatives infructueuses d'arrêt du traitement chez les patients âgés.

Nous avons donc cherché à quantifier ces effets indésirables chez les sujets âgés, pour cela, nous avons étudié la prévalence des symptômes de sevrage chez des patients ayant tenté d'arrêter leur traitement, nous avons également caractérisé ces symptômes de sevrage.

Ce travail a été réalisé à partir des données de l'étude conduite par le service de pharmacologie du CHU de Nantes, dont la méthodologie est explicitée dans la section précédente. Cette étude était basée sur un questionnaire, dispensé par un technicien de recherche, sur des patients recrutés en ambulatoire en pharmacie d'officine des CEIP-A.

Les données recueillies comprenaient des données sociodémographiques, les problèmes de santé (problèmes de santé physique et problèmes psychiatriques), la consommation de tabac et d'alcool, les traitements par BZD/Z-drugs (nombre, indications, durée maximale) ainsi que les prescripteurs de ces traitements. Pour les traitements par BZD/Z-drugs, la dépendance a été évaluée pour chaque substance selon la définition du DSM-IV (tableau 5).

A partir des données de cette étude nationale, nous avons mené une étude ancillaire afin de caractériser les symptômes de sevrage dans cette population de sujets âgés. A cette fin, nous avons sélectionné les patients qui ont tenté d'arrêter leur consommation, et évalué les symptômes rapportés.

Dans l'étude nationale, 1100 sujets ont été inclus. Dans notre étude ancillaire, tous les patients inclus dans l'étude nationale et ayant eu au moins une tentative d'arrêt de leur traitement ont été sélectionnés.

Un symptôme de sevrage a été défini par la survenue d'effets indésirables après l'arrêt des BZD/Z-drugs.

Les patients qui ont fait au moins une tentative ont été interrogés sur les symptômes ressentis ; une question directe a été proposée au patient par l'évaluateur, en mentionnant chaque traitement BZD/Z-drugs concerné : « *Avez-vous ressenti un*

symptôme après l'arrêt du traitement ? », et les symptômes de sevrage ont été recueillis.

Le critère principal de l'étude était la prévalence des symptômes de sevrage chez les patients âgés de 65 ans et plus, pour lesquels, un arrêt ou tentative d'arrêt de leur traitement par BZD/Z-Drug étaient notés ;

Les critères secondaires étaient (i) une description des symptômes de sevrage ressentis par ces patients et (ii) une caractérisation des facteurs du patient, associés aux symptômes de sevrage, par rapport à ceux qui n'ont pas ressenti ces signes et symptômes.

Item 1 - Tolérance	Telle que définie par l'un des éléments suivants : (a) Nécessité de consommer des quantités nettement plus importantes de la substance pour obtenir l'intoxication ou l'effet désiré. (b) Effet nettement diminué en cas d'utilisation continue de la même quantité de la substance.
Item 2 – Syndrome de sevrage	Le sevrage, tel que manifesté par l'un ou l'autre des éléments suivants : (a) Le syndrome de sevrage caractéristique de la substance (se référer aux critères A ou B des ensembles de critères pour le sevrage de substances spécifiques). (b) La même substance (ou une substance étroitement apparentée) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
Item 3 – Augmentation de dose	La substance est souvent prise en plus grande quantité ou sur une plus longue période que prévu.
Item 4 – Tentative d'arrêt	Il y a un désir persistant ou des efforts infructueux pour réduire ou contrôler la consommation de substances.
Item 5 – Temps consacré	Une grande partie du temps est consacrée à des activités nécessaires pour obtenir la substance (comme consulter plusieurs médecins ou parcourir de longues distances en voiture), la consommer (comme fumer à la chaîne) ou se remettre de ses effets.
Item 6 – Conséquences sociales ou professionnelles	Des activités sociales, professionnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de la consommation de substances.
Item 7 – Dommages pour la santé	La consommation de substances est poursuivie en dépit de la connaissance d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent qui est susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance.

Tableau 5. Critères de la dépendance selon DSM-IV

Pour notre étude, nous nous sommes placés dans le cadre d'un processus de pharmacovigilance : le recueil des données étant basé sur la déclaration des patients, toutes les données sont donc déclaratives (texte libre) le codage de ces données a été indispensable.

La première partie de ce travail a donc consisté à effectuer un codage avec la terminologie MedDRA (version 20.1), l'indication (selon le patient) de la BZD, et tous les symptômes ressentis par les patients, recueillis par le biais de l'hétéro-questionnaire. MedDRA (144) est une terminologie utilisée pour le codage et la communication médicale, et contient notamment des termes pour les signes, les symptômes et les maladies. En effet, dans les années 1990, l'ICH a identifié le besoin d'harmoniser et de standardiser une terminologie médicale, notamment pour les autorités réglementaires. MedDRA était basé sur une terminologie développée par la MHRA (*Medicine and Healthcare products Regulatory Agency*, agence du médicament britannique). La terminologie MedDRA, illustrée sur la figure suivante (figure 9), est la méthode de choix pour le codage dans les activités de pharmacovigilance, c'est pourquoi elle a été choisie ici.

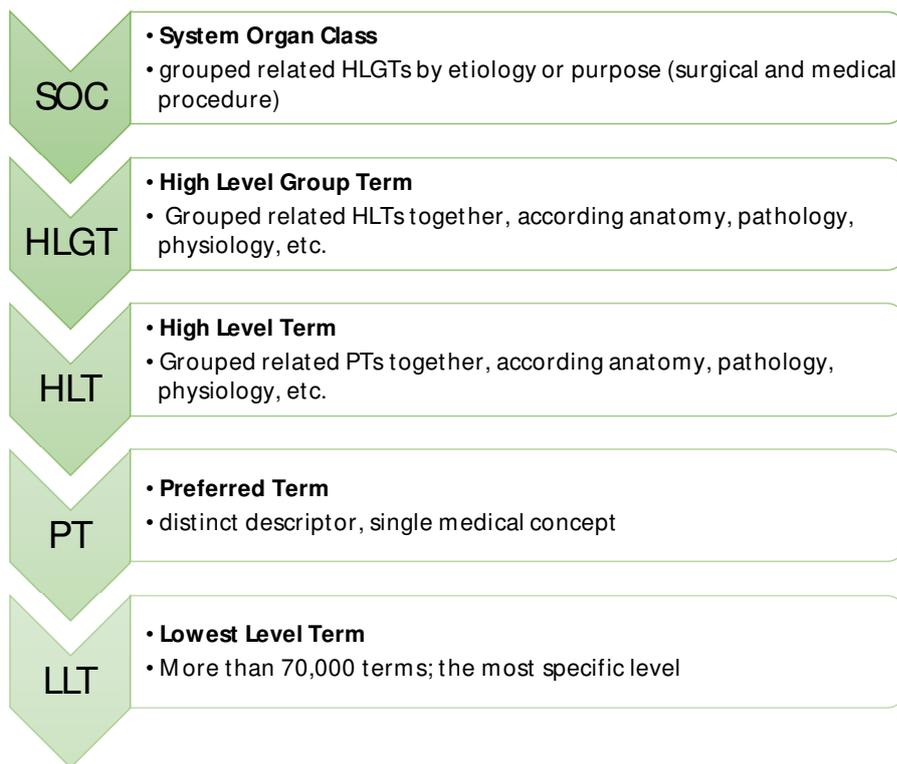


Figure 10. Terminologie MedDRA

Chaque symptôme rapporté par le patient a d'abord été inventorié et codé individuellement selon les règles de la pharmacovigilance, aussi près que possible de ce qui est rapporté par le patient, sans interprétation, au niveau du *Low Level Term* (LLT) associé au niveau du *System Organ Class* (SOC). Le niveau LLT n'est pas le plus approprié pour une analyse descriptive (il y a alors presque autant de LLT que d'événements vécus par le patient), le codage au niveau *Preferred Term* (PT) a été utilisé à la place du niveau LLT, parce qu'il permet d'avoir une meilleure homogénéité des termes. Par ailleurs, le PT est le niveau recommandé pour les analyses de pharmacovigilance.

Ensuite, les EI ont également été regroupés en deux catégories, les symptômes psychologiques et les symptômes physiques de sevrage.

Dans cette étude, étant donné que certains patients étaient traités par plus d'une BZD/Z-drugs, l'analyse des symptômes a été réalisée pour chaque « paire patient-BZD/Z- Z-drugs ».

Parmi les 1024 patients, consommateurs chroniques de BZD/Z-drugs, 697 avaient expérimentés *a minima* une tentative d'arrêt ou un arrêt de leur traitement et 78% avait ressenti au moins un symptôme de sevrage. La moyenne d'âge de ces patients était de 75 ans, et près des trois quarts des patients étaient des femmes ; 80 % de cette population n'avait pas obtenu de diplôme de niveau baccalauréat ou supérieur, et 43 % d'entre eux vivaient seuls. Selon les patients, plus de la moitié souffraient d'insomnie et plus d'un quart d'anxiété. La plupart des patients ne recevaient qu'une seule BZD ou Z-drug, généralement prescrite par un médecin généraliste (95%, n=661). La prescription était maintenue depuis plus de 12 mois, et la durée moyenne du traitement était de 164 mois. Au total, 74% des patients ont reçu une BZD/Z-drug à demi-vie courte (alprazolam, clonazepam, estazolam, lorazepam, lorazepam, lormetazepam, oxazolam, zolpidem, zopiclone), 21% des patients ont reçu une BZDZ-drug à demi-vie longue et 5% ont reçus à la fois des BZD/Z-drugs à demie vie courte et longue ; les BZD/Z-drugs les plus prescrites étaient le lorazepam, le bromazepam, le zolpidem (21%), le lorazepam (20%), le bromazepam (19%), l'alprazolam (12%) et la zopiclone (12%). Les trois quarts des patients ont déclaré vouloir arrêter les médicaments BZD/Z.

Parmi les symptômes de sevrage déclarés, 833 au total (tableau 6), 83% appartiennent au SOC *Psychiatric disorders* (y compris les symptômes psychologiques et psychiatriques) avec une grande majorité d'insomnies. Les 17% restants représentaient des symptômes physiques et se répartissaient entre les autres SOC's notamment dans les troubles du système nerveux (*nervous system disorders*) où le symptôme physique le plus représenté était les tremblements.

Selon les déclarations des patients, les symptômes de sevrage sont apparus dans la journée suivant l'arrêt de la prise de BZD/Z-drugs dans une grande majorité des cas : 42 % ont présenté des symptômes de sevrage quelques heures après l'arrêt de l'administration du médicament ($\leq 0,5$ jour).

L'analyse multivariée, après ajustement pour les autres variables, montre que sept facteurs de risque indépendants sont associés aux risques de symptômes de sevrage (tableau 7), notamment la présence de certains items de dépendance du DSM-IV déterminés pour au moins un médicament BZD/Z pour le patient : item 4 du DSM-IV,

Events in MedDRA terminology	Number of Events	Events in MedDRA terminology	Number of Events
Psychiatric disorders	733	Musculoskeletal and connective tissue disorders	9
Insomnia	466	Muscle tightness	3
Anxiety	140	Pain in extremity	2
Irritability	35	Muscle disorder	2
Nightmare	27	Myalgia	1
Mood altered	20	Musculoskeletal stiffness	1
Middle insomnia	9	Cardiac disorders	9
Sleep disorder	7	Palpitations	7
Agitation	5	Tachycardia	1
Initial insomnia	5	Extrasystoles	1
Tension	4	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7
Depression	4	Choking sensation	3
Suicidal ideation	2	Respiratory disorders	3
Stress	2	Snoring	1
Impatience	1	Eye disorders	4
Hallucination	1	Visual impairment	2
Mental fatigue	1	Eyelid disorder	1
Confusional state	1	Mydriasis	1
Depressed mood	1	Gastrointestinal disorders	2
Aggression	1	Abdominal pain	2
Dysphemia	1	Investigations	1
Nervous system disorders	64	Weight decreased	1
Tremor	45	Ear and labyrinth disorders	1
Dizziness	5	Tinnitus	1
Restless legs syndrome	4	Injury, poisoning and procedural complications	1
Headache	3	Alcohol poisoning	1
Paresthesia	2	Total	883
Syncope	1		
Burning sensation	1		
Balance disorders	1		
Amnesia	1		
Disturbance in attention	1		
General disorders and administration site conditions	32		
Feeling abnormal	9		
Withdrawal syndrome	6		
Sense of oppression	5		
Hot flush	4		
Malaise	3		
Pain	1		
Chills	1		
Feeling cold	1		
Asthenia	1		
Gait disturbance	1		
Skin and subcutaneous tissue disorders	20		
Hyperhidrosis	20		

Tableau 6. Description des événements dans la terminologie MedDRA en termes de PT regroupés par SOC

qui représente des tentatives infructueuses faites pour réduire ou contrôler la consommation de la substance (OR ajusté=5,29), l'absence de diplôme, par rapport à une formation supérieure (OR ajusté=5,25), l'existence d'un problème psychologique ou psychiatrique actuel (OR ajusté=3,10), l'item 7, qui représente les dommages de

santé exacerbés par la substance (OR ajusté=2,26) et le contournement de la prescription médicale (OR ajusté=2,11).

Variables	Without symptoms patients (N = 152)	With symptoms patients (N = 545)	Ajusted OR	CI95% (OR)	p value
Level of schooling					
Higher education (ref.)—no.(%)	28 (19.7)	46 (8.73)	–	–	–
General, technological or professional bachelor degree	17 (12)	17 (12)	4.23	[1.68–10.61]	0.002
Professional certification or diploma	16 (11.3)	66 (12.52)	4.36	[1.76–10.84]	0.001
No diploma or certificate	81 (57)	351 (66.6)	5.25	[2.63–10.50]	<0.0001
Current psychological or psychiatric problems (yes vs no)—no.(%)	9 (6)	64 (11.8)	3.10	[1.16–8.31]	0.024
Maximum length BZD/Z-drug (-/1 month)—mean (SD)	99.2 (100.3)	182.3 (131)	1.01	[1.00–1.01]	<0.0001
Medical prescription bypassing (yes vs no)—no.(%)	22 (14.8)	164 (31.8)	2.11	[1.18–3.79]	0.012
DSM-IV Item 3—higher dose (positive vs negative)—no.(%)	41 (26.9)	241 (46.2)	1.64	[0.99–2.71]	0.053
DSM-IV Item 4—unsuccessful attempt to stop (positive vs negative)—no.(%)	36 (24.3)	337 (62.3)	5.29	[3.20–8.76]	<0.0001
DSM-IV Item 7—health damages (positive vs negative)—no.(%)	24 (16.4)	172 (33.3)	2.26	[1.25–4.08]	0.007

Hosmer: $p = 0.134$ /ROC: $c = 0.829$ [0.786–0.872]

BZD/Z-drug (benzodiazepines and z-drugs), DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), CI (confidence interval), OR (odds ratio), ROC (receiver operating characteristic)

Variable identified in the univariate analysis and included in the model in addition to these presented in the table: sex, age, tobacco (whole life), patient with benzodiazepines > 1, benzodiazepine class, limitation of medical prescription, medical prescription bypassing, relationship damages, desire to stop, presence of the DSM-IV item for at least one BZD/Z drug for a patient: Item 1 = Tolerance, as defined by either of the following: (a) a need for markedly increased amounts of the substance to achieve intoxication or desired effect or (b) markedly diminished effect with continued use of the same amount of the substance. Item 5 = a great deal of time is spent in activities necessary to obtain the substance, use the substance, or recover from its effects

Tableau 7. Facteur associé aux symptômes de sevrage pour au moins un médicament BZD/Z par patient - Modèle de régression logistique multivariée - N=58

Nos résultats ont donc montré que pour les patients, pour lesquels des BZD ou Z-drugs à demi-vie courte étaient prescrits et consommés, une très grande majorité ressentait des symptômes de sevrage d'ordre psychologique : troubles de l'initiation et du maintien du sommeil (65 %), suivis de très près par des symptômes d'anxiété (21 %). Ces symptômes indiqués par les patients, quels qu'ils soient, représentent un obstacle à l'arrêt de l'utilisation des BZD/Z-drugs et nécessitent une prise en charge spécifique des patients car ces symptômes de sevrage, ou effets rebonds, sont des effets gênants et néfastes pour eux.

La durée maximale de prescription est également un point d'intérêt majeur dans l'apparition des symptômes de sevrage, tout comme le niveau d'éducation. Ces résultats suggèrent donc que les patients, ayant pour la plupart un niveau d'éducation inférieur au baccalauréat ou sans diplôme et ayant souvent un régime de consommation de BZD/Z-drugs en dehors des recommandations des autorités sanitaires (la majorité des patients de cette étude étaient traités depuis plus de 12 mois), sont plus à risque de développer des symptômes de sevrage.

Ainsi, nous pouvons supposer que la population ayant un niveau d'éducation plus faible est moins informée des effets indésirables possibles lors de l'arrêt du traitement, comme cela peut se produire lors d'un arrêt direct et non anticipé des BZD/Z-drugs. Mais également, nous pouvons nous demander si cette population a bien connaissance de l'indication ou même de la limite de la durée de prescription de leur traitement.

Au total, près de 8 patients sur dix qui reçoivent des BZD/Z-Drugs depuis au moins trois mois perçoivent des signes de sevrages après un arrêt de leur administration et la plupart des symptômes de sevrage étaient des troubles psychologiques. Notre étude identifie une population spécifique qui présente des symptômes de sevrage et qui ne peut pas arrêter de consommer des BZD/Z-drugs. Nous supposons que les symptômes de sevrage chez les patients ayant un usage chronique jouent un rôle essentiel dans l'utilisation et le « non-stop » des BZD/Z-drugs. Puisque la dépendance augmente avec la durée de prescription, les médecins prescripteurs, notamment suite aux différentes mesures mises en place, réglementaires notamment, sont bien au courant de ce fait ; ils connaissent par ailleurs la durée des prescriptions réalisées pour leurs patients.

Cependant, qu'en est-il des patients ? Ont-ils une bonne perception de l'indication de leur traitement, de la durée en fonction de l'indication, ou des risques liés à cette prescription ? Une alliance avec le patient est-elle possible ?

Améliorer l'alliance avec le patient, la connaissance de l'indication et la durée de traitement permettrait un « contrat » de soin et de diminuer la durée d'exposition et donc les apparitions de surdosage. Qu'en est-il de la connaissance de l'indication du traitement par BZD pour les patients âgés ?



Benzodiazepine withdrawal in older people: what is the prevalence, what are the signs, and which patients?

Alexandra Jobert^{1,2} · Edouard-Jules Laforgue^{1,3,4} · Marie Grall-Bronnec^{1,4} · Morgane Rousselet^{1,3,4} · Morgane Péré² · Pascale Jolliet^{1,3} · FAN-Network⁵ · Fanny Feuillet¹ · Caroline Victorri-Vigneau^{1,3}

Received: 1 July 2020 / Accepted: 23 September 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Purpose Benzodiazepines (BZDs) and related drugs (Z-drugs) are mainly taken chronically, and older people are much more likely to take them on a chronic basis despite recommendations. Withdrawal symptoms could be an obstacle to stopping BZD/Z-drug administration. The main objective of this study is to estimate the prevalence of withdrawal symptoms in patients aged 65 years and older who have experience a stop of BZD/Z-drug. The secondary objectives are to describe the withdrawal symptoms and identify factors associated.

Method This ancillary study was based on a national observational study in patients with chronic BZD/Z-drug consumption. Patients who made at least one BZD/Z-drug stop experience were selected. Withdrawal symptoms are described, and a logistic regression was carried out to identify the variables most associated with withdrawal symptoms.

Results In total, 697 patients were selected: 78% experienced at least one withdrawal symptom after a stop administering BZDs or Z-drugs; most of the withdrawal symptoms were psychological disorders.

Conclusion Our study identifies a specific population experiencing withdrawal symptoms and who cannot stop administering BZD/Z-drug. We assume that withdrawal symptoms in patients with chronic use play an essential role in the nonstop use of BZD/Z-drugs.

Keywords Benzodiazepine · Chronic use · Older people · Withdrawal symptoms · Z-drug

This manuscript is an original work that has not been previously published or simultaneously submitted for publication elsewhere. Portions of this study were presented at the Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique annual meeting (Lyon, France, 12–14 June 2019).

✉ Alexandra Jobert
alexandra.jobert@chu-nantes.fr

- ¹ Inserm UMR 1246, SPHERE, Methods in Patients-centered outcomes and Health Research, Nantes and Tours University, Nantes, France
- ² Direction de la Recherche, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, University Hospital, 5 allée de l'île glorieuse, Nantes Cedex, 44093 Nantes, France
- ³ Pharmacologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, University Hospital, Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes, France
- ⁴ Addictologie et Psychiatrie de liaison, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, University Hospital, Nantes, 8 hôpital Saint-Jacques 85 rue Saint-Jacques, 44093 Nantes Cedex 1, France
- ⁵ French Addictovigilance Network, France, France

Introduction

Benzodiazepines (BZDs) are extensively used, in its April 2017 report [1], the French National Health Product Agency (ANSM) reported that 13% of the French population consumed BZDs or related drugs (Z-drugs) in 2015. According to their French marketing authorization, anxiolytics are indicated for a maximum duration of 12 weeks (major anxiety) and hypnotics for up to 4 weeks (insomnia) nevertheless substantial nonconformities are reported [1].

According to several studies, the proportion of BZD consumers tends to increase with age [2–4]. The level of consumption ranges from 39 to 55% in older people, with a continuous use ranging from 17 [5] to 30% [2–4, 6, 7]. Furthermore, as some researchers have hypothesized age-related changes, particularly those related to the blood-brain barrier permeability and metabolic impairment [8, 9] promote the increase the half-lives of BZD/Z-drug, and thus, the risk of overdose and adverse effects increase. In addition to the well-known adverse reactions to BZD/Z-drugs [10], there are a few more worrisome adverse reactions that appear after prolonged use of BZD/Z-drugs, such as pharmacodependence.

While the health authorities recommend stopping BZD/Z-drugs administration in older people, the withdrawal syndrome may be an important obstacle. According to the French health authority (Haute Autorité de Santé, HAS) [11], the withdrawal syndrome in older people is underdiagnosed because the symptoms are confused with “aging symptoms”, the resurgence of symptoms of the initial disorders or comorbidities. Due to the high variability across individuals, the severity and duration of the withdrawal syndrome are different for each patient.

Despite this use, no clinical trials have qualified the symptoms occurring during the withdrawal in older people, and we can hypothesize that withdrawal is a major reason for not stopping BZD/Z-drug administration.

This ancillary study aimed to quantify and characterize the withdrawal symptoms in patients over 65 years old receiving at least one BZD/Z drug during at least 3 months.

Patients and methods

Study oversight

This study is an ancillary study of a national observational prospective study conducted by the French Addictovigilance Network (FAN) [12]. The FAN is the French official network of 13 drug dependence evaluation and information centers (CEIP-A) throughout France, in charge of drug monitoring under the responsibility of the French National Health Product Agency (ANSM). The study was monitored by a pluridisciplinary steering committee composed of pharmacologists (one from each CEIP-A), psychiatrists who are specialized in addiction, biostatisticians, pharmacists, and general practitioners.

Patients

To be eligible, patients had to be 65 or older, be treated with at least one BZD/Z-drug in ambulatory care for at least 3 months (the maximal duration of an anxiolytic prescription in France) and give informed consent. Patients who were not fluent in French were excluded from the study. In addition, for this ancillary study, the patients had to have experienced at least one stop in BZD/Z-drugs administration regardless the reason (missed medication, prescription stopped, voluntary attempt to stop, etc.).

Study procedures

The patient’s recruitment occurred where patients received their treatment in pharmacies (included in the CEIP-A), which necessarily included eligible patients. All patients were then interviewed by phone by a trained interviewer without knowledge of the practitioner and without disturbing the patient–

doctor relationship; all data was patients reported via questionnaires.

These data included sociodemographic data, health problems (physical health problems and psychiatric issues), tobacco and alcohol consumption, treatments and prescribers. For BZD/Z-drug treatments, dependence was assessed for each substance according to the DSM-IV definition. A withdrawal symptom was defined by the occurrence of adverse events after BZD/Z-drugs cessation. It was evaluated by a direct question from the evaluator to the patient, mentioning each BZD/Z-drugs treatment concerned (has there been a symptom experience after not taking treatment?). In case of positive answer, withdrawal symptoms were coded with MedDRA terminology, according to pharmacovigilance rules at the preferred term (PT) level associated with system organ class (SOC) level. In this study, because some patients were treated with more than one BZD/Z-drug, that analysis of symptoms was realized for each “patient-BZD/Z-drug pair”; each patient treated by more than one BZD/Z-drug was paired with each drug.

Outcomes

The primary outcome of the study was the prevalence of withdrawal symptoms. The secondary outcomes were (i) a description of the withdrawal symptoms and (ii) a characterization of the patient’s factors associated with the withdrawal symptoms.

Statistical analysis

The continuous data are expressed as the mean (\pm SD), and the categorical data are expressed as numbers and percentages. The primary outcome is expressed as prevalence and included a 95% confidence interval.

Variables factors associated with withdrawal symptoms identified by a univariate analysis with a cutoff at 0.20 were included in a multivariate logistic regression model, and backward selection was applied. A Hosmer-Lemeshow test was used to test the calibration of the model. The final model is presented with the adjusted odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

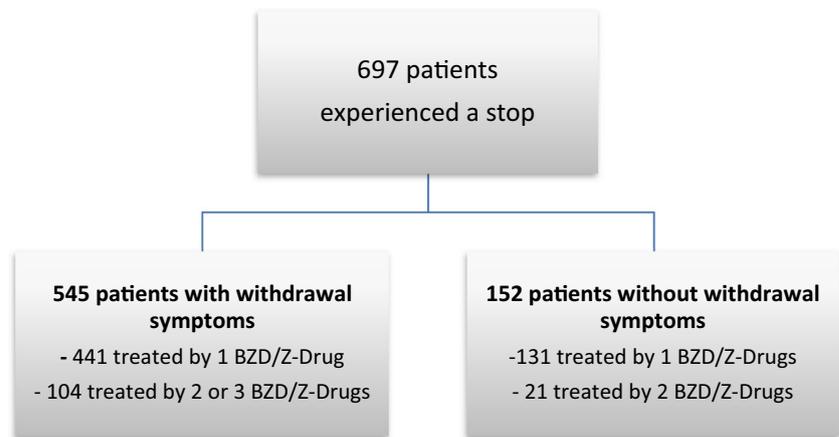
SAS statistical software (SAS Studio 3.7) was used to perform the analysis. The significance level was set at a p value \leq 0.05.

Results

Description of the population

In total, 697 patients (among the 1024 included in the nation study [12]), who experienced a stop for at least one

Fig. 1 Flow chart



BZD/Z-drugs and were selected for this ancillary study. Distribution of the population according to the occurrence of withdrawal symptoms and number of BZD/Z-drugs is detailed in Fig. 1. The mean age was approximately 75 years old, and nearly 3/4 of the patients were female; 80% did not achieve a bachelor's or superior degree, and 43% lived alone. Half of them presented current health problems. Most patients (82%) received only one BZD/Z-drug; the mean of maximum length of BZD/Z-drugs was 164 months. Among patients treated with anxiolytics and hypnotics (distinguish according their approval), 74% ($n = 511$) received one or more BZD/Z-drug with a short half-life (alprazolam, clonazepam, estazolam, lorazepam, lorazepam, lormetazepam, oxazolam, zolpidem, zopiclone), 21% ($n = 147$) received one or more BZD/Z-drug with a long half-life (bromazepam, clobazam, clonazepam, diazepam, nitrazepam, nordazepam, prazepam), and 5% ($n = 35$) received one or more BZD/Z-drug with a short half-life and with a long half-life (according to the French health care insurance classification [13]); 4 patients were being treated only with clonazepam or tetrazepam. The most prescribed BZD/Z-drugs were zolpidem (21%), lorazepam (20%), bromazepam (19%), alprazolam (12%) and zopiclone (12%). 3/4 of the patients reported a desire to stop BZD/Z drugs.

Primary outcome

Among patients who experienced a stop, 78% ($n = 545$) experienced at least one withdrawal symptom after a BZD/Z-drugs

stop, among them 527 had at least one withdrawal symptom for all BZD/Z-drugs used.

Secondary outcome

Reported withdrawal symptoms were 833. In total 83% of these withdrawal symptoms ($n = 733$) (Table 1) belong to the SOC Psychiatric disorders (including psychological and psychiatric symptoms) with a large majority of insomnia ($n = 466$). The remaining 17% ($n = 150$) events represented physical symptoms and were distributed among the other SOC's notably in nervous systems disorders where the most represented physical symptom was tremors ($n = 45$), and general disorders.

According to the patient's reports, withdrawal symptoms appeared within 1 day of BZD/Z-drug discontinuation in a large majority of cases: 42% ($n = 251$) experienced withdrawal symptoms within a few hours after ceasing drug administration (≤ 0.5 day).

Multivariate analysis was performed on subjects with complete data ($n = 582$). Adjusted for the other variables, seven independent risk factors were associated with the risks of withdrawal symptoms (Table 2), including the presence of some DSM-IV dependence items determined for at least one BZD/Z-drug for the patient: item 4 of the DSM-IV, which represent unsuccessful attempt are made to reduce or control the use of the substance (adjusted OR = 5.29), having no diploma, compared with higher education (adjusted OR = 5.25), the existence of a current psychological or psychiatric problem (adjusted OR = 3.10), item 7, which

Table 1 Description of events in MedDRA terminology in PT term grouped by SOC

Events in MedDRA terminology	Number of Events
Psychiatric disorders	733
Insomnia	466
Anxiety	140
Irritability	35
Nightmare	27
Mood altered	20
Middle insomnia	9
Sleep disorder	7
Agitation	5
Initial insomnia	5
Tension	4
Depression	4
Suicidal ideation	2
Stress	2
Impatience	1
Hallucination	1
Mental fatigue	1
Confusional state	1
Depressed mood	1
Aggression	1
Dysphemia	1
Nervous system disorders	64
Tremor	45
Dizziness	5
Restless legs syndrome	4
Headache	3
Paresthesia	2
Syncope	1
Burning sensation	1
Balance disorders	1
Amnesia	1
Disturbance in attention	1
General disorders and administration site conditions	32
Feeling abnormal	9
Withdrawal syndrome	6
Sense of oppression	5
Hot flush	4
Malaise	3
Pain	1
Chills	1
Feeling cold	1
Asthenia	1
Gait disturbance	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	20
Hyperhidrosis	20
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9
Muscle tightness	3
Pain in extremity	2

Table 1 (continued)

Events in MedDRA terminology	Number of Events
Muscle disorder	2
Myalgia	1
Musculoskeletal stiffness	1
Cardiac disorders	9
Palpitations	7
Tachycardia	1
Extrasystoles	1
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	7
Choking sensation	3
Respiratory disorders	3
Snoring	1
Eye disorders	4
Visual impairment	2
Eyelid disorder	1
Mydriasis	1
Gastrointestinal disorders	2
Abdominal pain	2
Investigations	1
Weight decreased	1
Ear and labyrinth disorders	1
Tinnitus	1
Injury, poisoning and procedural complications	1
Alcohol poisoning	1
Total	883

represent the health damages exacerbated by the substance (adjusted OR = 2.26), and the medical prescription bypassing (adjusted OR = 2.11).

Discussion

To the best of our knowledge, this study is the first to assess BZD/Z-drugs withdrawal symptoms in older people. More than three quarters of our recruited population experienced at least one withdrawal symptom following a BZD/Z-drugs stop and these symptoms were mainly of the MedDRA psychiatric category. BZD/Z-drugs overconsumption, notably in older people, is a huge public health issue and that it is essential to reduce. Evidence now tends to support a type of dependence not only based on the physical aspects but also on the behavioral aspects [14, 15].

Our results showed that subjects took mostly drugs with a short half-life, which implies that the symptoms of withdrawal after a stop would occur more often and faster than with a long half-life drug. In a very large majority of patients, these withdrawal symptoms were

Table 2 Factor associated with withdrawal symptoms for at least one BZD/Z-drug per patient—multivariate logistic regression model— $N = 582$

Variables	Without symptoms patients ($N = 152$)	With symptoms patients ($N = 545$)	Ajusted OR	CI95% (OR)	p value
Level of schooling					
Higher education (ref.)—no.(%)	28 (19.7)	46 (8.73)	—	—	—
General, technological or professional bachelor degree	17 (12)	17 (12)	4.23	[1.68–10.61]	0.002
Professional certification or diploma	16 (11.3)	66 (12.52)	4.36	[1.76–10.84]	0.001
No diploma or certificate	81 (57)	351 (66.6)	5.25	[2.63–10.50]	< 0.0001
Current psychological or psychiatric problems (yes vs no)—no.(%)	9 (6)	64 (11.8)	3.10	[1.16–8.31]	0.024
Maximum length BZD/Z-drug (-/1 month)—mean (SD)	99.2 (100.3)	182.3 (131)	1.01	[1.00–1.01]	< 0.0001
Medical prescription bypassing (yes vs no)—no.(%)	22 (14.8)	164 (31.8)	2.11	[1.18–3.79]	0.012
DSM-IV Item 3—higher dose (positive vs negative)—no.(%)	41 (26.9)	241 (46.2)	1.64	[0.99–2.71]	0.053
DSM-IV Item 4—unsuccessful attempt to stop (positive vs negative)—no.(%)	36 (24.3)	337 (62.3)	5.29	[3.20–8.76]	< 0.0001
DSM-IV Item 7—health damages (positive vs negative)—no.(%)	24 (16.4)	172 (33.3)	2.26	[1.25–4.08]	0.007

Hosmer: $p = 0.134$ //ROC: $c = 0.829$ [0.786–0.872]

BZD/Z-drug (benzodiazepines and z-drugs), DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), CI (confidence interval), OR (odds ratio), ROC (receiver operating characteristic)

Variable identified in the univariate analysis and included in the model in addition to these presented in the table: sex, age, tobacco (whole life), patient with benzodiazepines > 1, benzodiazepine class, limitation of medical prescription, medical prescription bypassing, relationship damages, desire to stop, presence of the DSM-IV item for at least one BZD/Z drug for a patient: Item 1 = Tolerance, as defined by either of the following: (a) a need for markedly increased amounts of the substance to achieve intoxication or desired effect or (b) markedly diminished effect with continued use of the same amount of the substance. Item 5 = a great deal of time is spent in activities necessary to obtain the substance, use the substance, or recover from its effects

psychological and were therefore likely to be relieved by the BZD/Z-drugs themselves. We can hypothesize that patients are encouraged by these symptoms to resume their treatment. Even if they wanted to, these patients cannot stop their BZD/Z-drug treatment: patients experienced symptoms of withdrawal relatively quickly; a very large majority on the day following their attempt to stop taking the drug, and these symptoms were identified by the patients themselves.

In this work, we do not specifically distinguish BZDs from Z-drugs, neither anxiolytics from hypnotics. Indeed, nearly 20% of our patients took more than one BZD/Z-drugs, which implies for many patients, the issue is more global. The HAS itself, in its recommendations for general practitioners [11], does not distinguish the management for BZD/Z-drugs cessation, and so also look at as a global BZD/Z-drugs issue. Moreover, this work remains exploratory, and even if the study from which it was derived had not been designed to

study and characterize the withdrawal symptoms (the national study and its data collection were not designed for the question of the consequences of stopping BZD/Z-drug use; in particular, the number of subjects had not been adjusted based on this question), we perceive the importance and the high stakes of these symptoms of withdrawal. No work has yet been carried out on the characterization of these symptoms in the older people. In a Cochrane review [16], authors noted that there is a “poor reporting” of adverse events in the majority of clinical trials examining BZD/Z-drug use. However, there remains the need for exploring the problem of BZD/Z-drug cessation or more precisely the problem of not stopping in older people. This work will have to be deepened to allow a better understanding of the patients experiencing withdrawal symptoms, as well as a characterization by specific drugs that may be able to specify therapeutic strategies. These issues are all the more important because the link between dementia, Alzheimer’s disease, and BZD/Z-drug use is well established [6, 17].

In this study, we identify the importance and the high stakes of the withdrawal symptoms. A majority of chronic BZDs patients have tried experienced at least a stop in their consumption and that more than three-quarters of them presented signs of withdrawal. The patients experiencing withdrawal symptoms are characterized by an inability to stop despite the perceived consequences of their consumption (health consequences and medical prescription bypassing). Reporting a current psychiatric disorder increases by 3 the probability to present symptoms during BZD/Z-drugs withdrawal. The low number of reported current psychiatric disorder warned to make an affirmative conclusion; however it is very likely that these disorders are underreported by patients, notably older people. The vast majority of events experienced were disturbances in initiating and maintaining sleep (65%), followed very closely by symptoms of anxiety (21%). These results should be compared with the indications for the BZD/Z-drugs. We investigated the symptoms felt and reported by the patients at the cessation of BZD/Z-drug administration without distinguishing rebound effect of the disease or symptom of withdrawal. In other words, our study investigates symptoms occurred during BZD/Z-drugs withdrawal but not specific BZD/Z-drugs' withdrawal syndrome. Nevertheless, whatever these symptoms indicated, they represented an obstacle to stopping the use of BZD/Z-drugs and require specific management of these patients because they cause embarrassing and harmful effects for them.

We identify a typical profile. The maximum length of prescription is a major point of interest in the appearance of withdrawal symptoms; we included patients with a minimum of 3 months' consumption, where we note BZD/Z-drug duration of more than 10 years, and even in this "chronic consumption population", we found a significant difference between the patients with and without withdrawal symptoms. It would also seem that educational levels are strongly correlated with the appearance of withdrawal symptoms; the multivariate analysis revealed that the lower the educational level was, the higher the risk of appearance of withdrawal symptoms was.

These results showed that patients, mostly with an education level lower than a bachelor's degree or without a diploma and often with a BZD/Z-drug consumption regimen outside the recommendations of health authorities (the majority of patients in this study were being treated for more than 12 months), are more at risk of developing withdrawal symptoms. In a previous study conducted on the same population, we shown that knowledge about BZD/Z-drugs was correlated with education level [18]. Thus, we can assume that population with a lower education level are less informed about possible adverse events during treatment withdrawal, as it can occur during an direct and unanticipated BZD/Z-drugs cessation. Furthermore, we could hypothesis that this population, when confronted to sides effects does not have financial resources for nondrugs therapy (that is not reimbursed in

France) as cognitive behavioral therapy. We can add that the vast majority of these patients were women, and although this difference was not statistically significant, it has clinical significance.

We note here a vicious circle of conditioning for our patients. In the face of increased tolerance to their treatment (which can partly be explained by the pharmacokinetic modifications specific to older people [19]), patients could need higher doses and had to resort to medical prescription bypass. These patients had negative health damages but did not stop taking BZD/Z-drugs because of the withdrawal symptoms, when they tried.

We can identify a clinical application, therefore, these results show both statistically and clinically that it is essential to take into account the characteristics of and identify BZD/Z-drugs-using patients. The identification of these patients will make it possible to inform them about the increased risk of the appearance of symptoms of withdrawal and to take special care in monitoring and adapting prescriptions especially shortest duration and smallest dose. Nevertheless, this corresponds to good practice and should be applied for all patients.

It also seems very important to be able to know the dose actually used by these patients. Indeed, as we noticed a prescription bypassing, it is very likely that the patients do not inform their doctors, who therefore do not know the actual dose taken by the patients.

This identification and close monitoring of this patient profile would also enable a very gradual reduction in BZD/Z-drug treatment in these patients and thus allow more appropriate (and closer) support, especially psychological support, since it is now established that antidepressants prescribed following the stop of BZDs also have also "discontinuation syndrome" phenomena [20, 21]. Similarly, knowing these symptoms of withdrawal makes it possible to consider symptomatic treatment for some of them.

Conclusion

In this study, we perceive the importance and the stake of these symptoms of withdrawal. Indeed, these results shown that more of three quarter of patients who experienced a stop of their treatment presented symptoms of withdrawal, with especially more than 70% of psychological symptoms (insomnia and anxiety mostly). This identification of these patients will make it possible to inform them about the increased risk of the appearance of symptoms of withdrawal, to take special care in monitoring and adapting prescriptions.

Authors' contribution All authors participated in data interpretation and writing paper. All authors have agreed to submit the data for publication.

Funding The study was funded by a grant from the French Ministry of Health (PHRC 2010).

Compliance with ethical standards

Ethics statement This study was approved by the local health ethics committee, the CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) and the CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). All participants provided written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. The study is registered as NCT01920581.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. ANSM (n.d.) Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information> (accessed October 22, 2019)
2. Cloos J-M, Bocquet V, Rolland-Portal I, Koch P, Chouinard G (2015) Hypnotics and Triazolobenzodiazepines—best predictors of high-dose benzodiazepine use: results from the Luxembourg National Health Insurance Registry. *Psychother Psychosom* 84: 273–283. <https://doi.org/10.1159/000434755>
3. Bogunovic OJ, Greenfield SF (2004) Practical geriatrics: use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatr Serv* 55:233–235. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.3.233>
4. Kovess V, Valla J-P, Tousignant M (1990) Psychiatric epidemiology in Quebec: an overview. *Can J Psychiatr* 35:414–418. <https://doi.org/10.1177/070674379003500509>
5. Péliissolo A, Boyer P, Lépine JP, Bisslerbe JC (1996) Epidemiology of the use of anxiolytic and hypnotic drugs in France and in the world. *L'Encephale* 22:187–196
6. Lagnaoui R, Bégaud B, Moore N, Chaslerie A, Fourrier A, Letenneur L et al (2002) Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case–control study. *J Clin Epidemiol* 55:314–318. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00453-X](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00453-X)
7. Lagnaoui R, Moore N, Dartigues JF, Fourrier A, Bégaud B (2001) Benzodiazepine use and wine consumption in the French elderly. *Br J Clin Pharmacol* 52:455–460. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01456.x>
8. Closser MH (1991) Benzodiazepines and the elderly. A review of potential problems. *J Subst Abuse Treat* 8:35–41. [https://doi.org/10.1016/0740-5472\(91\)90025-6](https://doi.org/10.1016/0740-5472(91)90025-6)
9. Petrovic M, Mariman A, Warie H, Afschrift M, Pevernagie D (2003) Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature. *Acta Clin Belg* 58:27–36. <https://doi.org/10.1179/acb.2003.58.1.004>
10. Longo LP, Johnson B (2000) Addiction: part I. benzodiazepines—side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician* 61:2121
11. HAS (n.d.) Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire. Accessed 22 Oct 2019
12. Victorri-Vigneau C, Laforgue E-J, Grall-Bronnec M, Guillou-Landreat M, Rousselet M, Guerlais M et al (n.d.) Are seniors dependent on benzodiazepines? A national clinical survey of substance use disorder. Accepted for publication on Clinical pharmacology and therapeutics
13. Ameli (n.d.) Choix d'une benzodiazépine dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans. https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4960/document/choix-benzodiazepine_assurance-maladie.pdf. Accessed 22 Oct 2019
14. de las Cuevas C, Sanz E, de la Fuente J (2003) Benzodiazepines: more “behavioural” addiction than dependence. *Psychopharmacology* 167:297–303. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1376-8>
15. Fava G, Cosci F, Offidani E, Guidi J (2016) Behavioral toxicity revisited: iatrogenic comorbidity in psychiatric evaluation and treatment. *J Clin Psychopharmacol* 36:550–553. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000570>
16. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, Lindschou J, Glud C, Glenthøj BY (2018) Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev* 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011481.pub2>
17. ANSM (n.d.) Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Benzodiazepines-et-demence-limiter-les-risques-par-un-strict-respect-des-regles-de-prescription-et-de-bon-usage-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (accessed October 22, 2019)
18. Laforgue EJ, Jobert A, Rousselet M, Grall-Bronnec M, FAN network, Jolliet P, Feuillet F, Victorri-Vigneau C (2020) Do older people know why they take benzodiazepines? A national French cross-sectional survey of long-term consumers. *Int J Geriatr Psychiatry* 35(8):870–876. <https://doi.org/10.1002/gps.5307>
19. Rouleau A, Proulx C, O'Connor K, Bélanger C, Dupuis G (2003) Usage des benzodiazépines chez les personnes âgées : état des connaissances. *Santé Ment Qué* 28:149–164. <https://doi.org/10.7202/008621ar>
20. Fava GA, Benasi G, Lucente M, Offidani E, Cosci F, Guidi J (2018) Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: systematic review. *Psychother Psychosom* 87:195–203. <https://doi.org/10.1159/000491524>
21. Davies J, Read J, Hengartner MP, Cosci F, Fava G, Chouinard G, van Os J, Nardi A, Gøtzsche P, Groot P, Offidani E, Timimi S, Moncrieff J, Spada M, Guy A (2019) Clinical guidelines on antidepressant withdrawal urgently need updating. *BMJ* 365:l2238. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2238>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3. Favoriser l'arrêt des traitements : Connaissance des traitements et de leurs indications

Nous avons précédemment montré que les symptômes de sevrage pouvaient être à l'origine d'une durée de prise longue et rendre impossible l'arrêt des benzodiazépines chez les sujets âgés. Nous avons donc exploré la question suivante : les patients âgés, dont l'usage des BZD/Z-drug est chronique, ont-ils connaissance de l'indication de leur traitement ? Ce travail a également été réalisé à partir des données de l'étude conduite par le service de pharmacologie du CHU de Nantes, dont la méthodologie est explicitée dans la section précédente.

Ainsi, ont été inclus les patients de 65 ans et plus, traités par BZD ou Z-drugs depuis au moins trois mois et les données socio-démographiques, relatives aux problèmes de santé, physiques ou psychologiques, consommation tabagique et alcoolique, données relatives au traitement par BZD/Z-drug, ont été recueillies.

Les traitements ont été divisés en plusieurs groupes selon leurs indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit et la classification ATC : traitements anxiolytiques (N05B), traitements hypnotiques (N05C) et autres traitements : clonazepam (N03A), tetrazepam (M03).

La connaissance du traitement a été évaluée par une question directe de l'évaluateur au patient, mentionnant le traitement BZD/Z-Drugs concerné : « *Pouvez-vous me dire pourquoi vous prenez ce traitement ?* ».

Les patients ont été évalués comme ayant une bonne connaissance en cas de bonne concordance entre la raison qu'ils ont décrite pour prendre le traitement et les indications du traitement ou bien comme ayant une mauvaise connaissance en cas de mauvaise concordance. Dans les cas où les patients prenaient plusieurs médicaments BZD/Z-Drugs, ils ont été considérés comme ayant de bonnes connaissances s'il n'y avait pas de mauvaise concordance pour l'un des médicaments.

L'objectif principal était d'estimer la prévalence des patients ayant une bonne connaissance des indications du ou des traitements BZD/Z-Drugs en calculant la prévalence de sujets pour lesquels il y avait concordance. L'objectif secondaire était de caractériser les profils de patients associés à une bonne connaissance des indications du ou des traitements BZD/Z-Drugs à l'aide d'un modèle de régression

logistique (étaient candidates pour le modèle les variables associées à une bonne ou mauvaise connaissance dans les analyses univariées avec un critère $P < 0.20$ dans l'analyse univariée - les variables pour les individus BZD/Z-Drugs ont été exclues).

Ce second travail a permis de définir la prévalence de la bonne ou mauvaise connaissance des patients âgés concernant l'indication de leur traitement par BZD/Z-drugs, et ainsi mieux appréhender la prise en charge de ces patients. Contrairement à d'autres études similaires (145–147), notre étude est plus proche de la « vie quotidienne » du patient, exempte de tout biais d'évaluation, et est basé sur l'indication de l'AMM.

Les données sont issues de la même population que le précédent travail, ainsi nous retrouvons des caractéristiques de la population similaire. Sur les 1023 patients inclus dans l'analyse, les trois quarts des patients inclus sont des femmes, avec un niveau éducationnel faible, la majorité autonome.

Les résultats, montrent que seulement 62 % des patients ont une bonne connaissance de leur traitement et notamment une connaissance de l'indication de leur traitement.

Il est constaté que les patients qui rapportaient un trouble psychologique, ceux consommant plus d'une BZD/Z-drug, ou ayant une durée de traitement inférieur à 120 mois est fortement corrélé avec cette bonne connaissance. Le niveau éducationnel, ainsi que le type de benzodiazépine, hypnotique sont également fortement corrélés. En effet, les traitements hypnotiques étaient plus susceptibles d'être associés à une bonne connaissance que les anxiolytiques. Non seulement presque tous les patients qui ne prenaient que des hypnotiques avaient de bonnes connaissances, mais les taux étaient encore plus élevés chez les patients qui prenaient à la fois des anxiolytiques et des hypnotiques (tableau 8).

	Adjusted OR	95% CI (OR)	P-value
Current psychiatric issues (yes vs no)	1.99	[1.14; 3.49]	.02*
Educational level			
Post bachelor's degree education	2.92	[1.69; 5.04]	< .001***
Bachelor's degree	1.19	[0.68; 2.07]	.55
Technical diploma	2.08	[1.23; 3.52]	< .01**
No diploma or a middle school diploma	Ref	-	-
Anxiolytics/hypnotics use			
Only anxiolytics	Ref	-	-
Only hypnotics	52.18	[29.32; 92.86]	< .001***
Anxiolytics and hypnotics	105.74	[33.02; 338.65]	< .001***

Note: Hosmer and Lemeshow's test of this model showed a $P = 0.65$, reflecting the match between reality and the model's predictions. The AUC was 0.88, which indicates that the model had good power of discrimination.

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; OR, odds ratio; Ref, class of reference.

* $P < .05$.

** $P < .01$.

*** $P < .001$.

Tableau 8. Analyse multivariée de la bonne connaissance des traitements BZD/Z-drugs (N= 970)

Les différentes mesures mises en place par les politiques de santé, notamment les mises en garde sur l'action à court terme et la nécessité qui en découle d'une administration juste avant le coucher qui aident les patients à intégrer le motif « pour dormir » à cette prescription peuvent expliquer ces résultats.

Seulement 11% des patients avaient déclaré une maladie psychiatrique actuelle, bien que tous consommaient des benzodiazépines depuis plus de 3 mois ; les troubles psychiatriques peuvent être difficiles à reconnaître pour les patients eux-mêmes.

Comme l'indique la HAS, dans ses recommandations de bonnes pratiques concernant les épisodes dépressifs (148), cette méconnaissance peut s'expliquer par la pathologie elle-même, par des altérations cognitives chez les personnes âgées ou par un biais culturel. Il est donc possible que, parce que le patient ne reconnaît pas et ne mentionne pas une maladie psychiatrique, seul un traitement symptomatique soit prescrit, et que l'information sur le trouble sous-jacent plus général ne soit pas remarquée ou intégrée. Dans ce cas, il peut en résulter une durée moyenne de prescription de BZD/Z-Drugs très longue (parfois plus de 10 ans dans cette population), suggérant que la prescription est continuellement renouvelée au fil des années, et que les BZD/Z-drugs

sont intégrés comme une " routine " de la vie quotidienne sans compréhension de la condition initiale. Ce point de vue est confirmé par le fait que les durées moyennes de prescription supérieur à 120 mois étaient plus susceptibles d'être associées à une mauvaise connaissance.

Par ailleurs, nous avons constaté que le désir d'arrêter le traitement était significativement plus fréquent dans le groupe ayant de bonnes connaissances. Ces résultats suggèrent donc l'existence d'une sorte de paradoxe dans lequel les patients ne savent pas pourquoi ils prennent le médicament mais ne veulent pas l'arrêter, et finalement, ce manque de connaissance rend l'arrêt du traitement plus difficile.

Avec cette étude, nous percevons la difficulté de la relation médecin-patient, notamment quand une dépendance est présente, voire installée. Par ailleurs, on observe dans l'étude chez le sujet âgé qu'il existe des transgressions, et falsifications d'ordonnance pour obtenir le traitement par BZD, avec près de 28% de transgressions, mais aussi comme le montre les résultats des différentes enquêtes d'addictovigilance OSIAP, et notamment le zolpidem qui est parmi les 10 des molécules pour lesquelles la falsification d'ordonnance existe le plus et ce même après la mise en place de la prescription sur les ordonnances sécurisées (149–151).

Une mesure réglementaire impactant la prescription individuelle, à la différence des recommandations collectives jusqu'alors mises en place, apparaît alors comme une solution potentiellement efficace pour lutter d'une part contre ces falsifications, et d'autre part, limiter la consommation chronique et le mésusage. Si les symptômes de sevrages sont une limite à l'arrêt chez le sujet âgé, si la connaissance du traitement est modérée, est ce qu'une mesure réglementaire impactant la prescription individuelle peut être efficace pour limiter la consommation dans la population des sujets âgés ?



RESEARCH ARTICLE

Do older people know why they take benzodiazepines? A national French cross-sectional survey of long-term consumers

Edouard-Jules Laforgue^{1,2,3}  | Alexandra Jobert^{3,4} | Morgane Rousselet^{1,2,3} |
Marie Grall-Bronnec^{2,3} | FAN network⁵ | Pascale Joliet^{1,3} | Fanny Feuillet³ |
Caroline Victorri-Vigneau^{1,3}

¹Clinical Pharmacology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, University Hospital, Nantes, France

²Addictology and Liaison-Psychiatry Department, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, University Hospital, Nantes, France

³INSERM UMR 1246, SPHERE, Methods in Patients-centered outcomes and Health Research, Nantes and Tours University, Nantes, France

⁴Direction de la recherche, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, University Hospital, Nantes, France

⁵French Addictovigilance Network, France

Correspondence

Edouard-Jules Laforgue, Service d'addictologie, CHU de Nantes, 85 rue Saint-Jacques, 44093 Nantes cedex 1, France.

Email: edouard.laforgue@chu-nantes.fr

Abstract

Objectives: Benzodiazepines and non-benzodiazepine hypnotics (or Z-drugs) (BZD/Z) are widely prescribed for older patients despite major side effects and risks when chronically used. The patient's understanding of the treatment is one of the keys to good adherence. The purpose of the study was to assess the knowledge of BZD/Z treatment among older people who were taking BZD/Z for the long term by studying the concordance between the declared reason for taking BZD/Z and its indication.

Methods: This was a cross-sectional, pharmacoepidemiologic ancillary of a national study. Data were collected through a semi-structured interview. All patients from the main study were included. "Good knowledge" was considered when patients gave an indication for each BZD/Z that was similar to its marketing authorisation. Univariate and multivariate analyses were carried out to adequately determine profiles and characterise associations.

Results: More than half of the patients (61.6%) had a good knowledge regarding their treatment. The presence of a psychiatric disorder, a mean duration of BZD/Z use of less than 120 months, a desire to stop treatment, educational status and number and type of BZD/Z used were significantly associated ($P < .05$) with good knowledge. In the multivariate analysis, only a psychiatric disorder, educational status and taking at least one hypnotic drug were associated with good knowledge.

Conclusions: At the time of shared medical decision, it appears essential to improve the knowledge of the treatment by the patient. The rate of patients with good knowledge of their BZD/Z treatment remains low and even lower than what was previously found in the literature for other drug classes. In contrast to patients with good knowledge, these data highlight the characteristics of patients with poor knowledge

Claude BARJOUX, Anne BATISSE, Alexandra BOUCHER, Anne-Sylvie CAOUS, Amélie DAVELUY, Céline EIDEN, Christine FOURNIER-CHOMA, Elisabeth FRAUGER, Valérie GIBAJA, Marylène GUERLAIS, Emilie JOUANJUS, Reynald LE BOISSELIER, Stéphanie PAIN, Héléne PEYRIERE.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2020 The Authors. *International Journal of Geriatric Psychiatry* published by John Wiley & Sons Ltd

of their BZD/Z treatment, which may allow populations at risk to be targeted and enable education measures to be strengthened.

KEYWORDS

aged, benzodiazepines, dependence, treatment knowledge, z-drugs

1 | INTRODUCTION

Benzodiazepines (BZD) and related drugs (Z-drugs) are widely prescribed,¹ especially in France, where they are among the most prescribed drugs, with more than 2 millions of long terms users among people aged of 65 years old or more in 2007.² This high prevalence—approximately a fifth of the French aged population—is astonishing given (a) the restricted indications: delirium tremens prevention and symptomatic treatment of severe and/or invalidating anxiety or transient or occasional insomnia and (b) the time limited: 4 weeks for hypnotics and 12 weeks for anxiolytics.

Despite their initial good efficacy for anxiety and insomnia, BZD/Z use carries major concerns about side effects such as anterograde amnesia, altered psychomotor functions, behavior, memory trouble, altered conscience state and dependence³ when chronically used. These risks are increased by altered pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters in older people.⁴

A previous survey in 1996 shows that **previous failure to stop taking the medication could explain 32% of continuous prescriptions of hypnotics.**⁵ Given the increase in prescriptions and the difficulty of discontinuing these medications, the French health authority in 2010 established recommendations to help practitioners stop BZD/Z use.⁶ Beyond progressively decreasing doses and stopping, the recommendations emphasise that the presence of a psychiatric disorder, comorbid dependence and previous unsuccessful attempts to stop are factors that could lead to unsuccessful cessation of treatment.

In a 2014 study, Gérardin et al³ found a rate of 44% of unsuccessful attempts to stop treatment in older patients. **Among the factors that could explain why older people failed to stop, dependence in older people⁷ and lack of knowledge about the treatment** seemed to be major concerns.

Knowing the indication of prescribed drugs is essential and contributes to providing patients with a central position regarding their health care. With this information, patients can address their difficulties to the practitioner to choose the best therapeutic option. The concept of “shared decision making”⁸ tends to be increasingly important. Treatment knowledge has been investigated in several studies with heterogeneous methodologies and results.^{9–12}

The literature does not include any study that directly examines specific knowledge of the indications of BZD/Z treatment among older people. The aim of this exploratory study was to assess the knowledge of the indications of BZD/Z in people aged 65 years or

Key points

- Of the 1023 patients, the majority 61.6% have a good knowledge of the treatment's indication—a rate that remains low.
- Declaring a psychiatric disorder, educational status and to take at least one Z-drug were associated with a good knowledge of treatment.
- Treatment such as hypnotics is more likely associated with a good knowledge than anxiolytic BZD.
- Only 11% of patients report a current psychiatric trouble, while all patients have been using benzodiazepines for more than 3 months

older who had been taking BZD/Z. Thus, we estimate the prevalence of patients with good knowledge of the indications of BZD/Z treatment(s).

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study oversight

This study is an explanatory ancillary study of a national observational prospective study conducted by the French Addictovigilance Network (FAN) from March 2012 to December 2015. The FAN is the French official network of 13 drug dependence evaluation and information centres (CEIP-A) throughout France, in charge of drug monitoring under the responsibility of the French National Health Product Agency (ANSM). The main study aimed to assess and characterize BZD/Z dependence in older people (results are being submitted for publication) and was funded by a grant from the French Ministry of Health (PHRC 2010). It was monitored by a pluridisciplinary steering committee composed of pharmacologists (one from each CEIP-A), the Narcotics and Psychotropic National Committee chairman, psychiatrists who specialise in addiction, biostatisticians, pharmacists, general practitioners (GP) and geriatricians.

This study was approved by the local health ethics committee, the CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) and the CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). All participants provided written informed consent in

TABLE 1 Sociodemographic characteristics and univariate analysis of BZD/Z knowledge

	Total (n = 1023)	Bad knowledge (n = 393)	Good knowledge (n = 630)	P-value
Sex (male)	272/1023 (26.5%)	110/393 (28.0%)	162/630 (25.7%)	.42
Mean age (SD)	75.5 (±6.7)	75.92 (±6.6)	75.20(±6.7)	.09
Educational level:				.009**
Post bachelor's degree education	115/982 (11.7%)	30/370 (8.1%)	85/612 (13.9%)	
Bachelor's degree	130/982 (13.2%)	44/370 (11.9%)	86/612 (14.1%)	
Technical diploma	116/982 (11.8%)	40/370 (10.8%)	76/612 (12.4%)	
No diploma or a middle school diploma	621/982 (63.2%)	257/370 (69.4%)	364/612 (59.4%)	
Living alone (yes)	436/1021 (42.7%)	163/393 (41.5%)	273/628 (43.5%)	.53
Current health issues (yes)	579/1017 (56.9%)	214/392 (54.6%)	365/625 (58.4%)	.23
Current psychiatric issues (yes)	117/1015 (11.5%)	34/391 (8.7%)	83/624 (13.3%)	.02*
Ever smoker (yes)	297/1020 (29.1%)	109/393 (27.7%)	188/627 (30.0%)	.43
Probable alcohol dependence (yes)	195/1021 (19.1%)	78/392 (19.9%)	117/629 (18.6%)	.65
Mean number of treatments (n ≥ 4) other than BZD/Z drugs	503/1023 (49.2%)	196/393 (49.9%)	307/630 (48.7%)	.72
Self-prescription or self-medication (yes) for BZD/Z drugs	40/1015 (3.9%)	17/393 (4.3%)	23/622 (3.7%)	.58
Mean duration of BZD/Z treatment (>120 months)	159.7 (± 127.3)	176/393 (45.5%)	238/630 (38.1%)	.02*
BZD prescriber (only GP)	959/1017 (94.2%)	375/393 (95.5%)	584/624 (93.6%)	.22
BZD/Z number (≥2)	187/1023 (18.3%)	25/393 (6.4%)	162/630 (25.7%)	<.001***
Only N05B prescriptions	524/1023 (51.2%)	351/393 (89.3%)	173/630 (27.5%)	<.001***
Only N05C prescriptions	323/1023 (31.6%)	14/393 (3.6%)	309/630 (49.1%)	<.001***
N05B + N05C combined	149/1023 (14.6%)	3/393 (0.8%)	146/630 (23.2%)	<.001***
Zolpidem	251/1023 (24.5%)	5/393 (1.3%)	246/630 (39.0%)	<.001***
Zopiclone	147/1023 (14.4%)	4/393 (1.0%)	143/630 (22.7%)	<.001***
Alprazolam	157/1023 (15.3%)	70/393 (17.8%)	87/630 (13.8%)	.08
Bromazepam	216/1023 (21.1%)	110/393 (28.0%)	106/630 (16.8%)	<.001***
Lorazepam	209/1023 (20.4%)	128/393 (32.6%)	81/630 (12.9%)	<.001***
Oxazepam	72/1023 (7.0%)	50/393 (12.7%)	22/630 (3.5%)	<.001***
Dependence perception items	n = 976	n = 375	n = 601	
Limitation of prescription by prescriber (yes)	129 (13.2%)	40 (10.7%)	89 (14.8%)	.06
Bypassing the prescription (yes)	265 (27.2%)	92 (24.5%)	173 (28.8%)	.14
Entourage issues (yes)	71 (7.3%)	31 (8.3%)	40 (6.7%)	.34
Desire to stop treatment (yes)	672 (68.9%)	241 (64.3%)	431 (71.8%)	.01*

*P < .05.

**P < .01.

***P < .001.

accordance with the Declaration of Helsinki. The study is registered as NCT01920581.

2.2 | Patients

To be eligible, patients had to be 65 or older, be treated with benzodiazepines or Z-drugs in ambulatory care for at least 3 months (the maximal duration of an anxiolytic prescription in France) and give informed consent. Patients who were not fluent in French and/or with major cognitive impairments that prevented them from understanding the questions were excluded from the study.

2.3 | Study procedures

The patient's recruitment occurred where patients received their treatment in pharmacies, which necessarily included eligible patients. All patients were then interviewed by phone by a trained interviewer without knowledge of the practitioner and without disturbing the patient-doctor relationship.

The data included sociodemographic data, health problems (physical health problems and psychiatric issues), tobacco and alcohol consumption, treatments and prescribers, BZD/Z data (number of treatments, ATC classification, indication declared, maximum duration of treatment, prescriber) and dependence perception items towards

TABLE 2 Multivariate analysis of good knowledge of treatment (N = 970)

	Adjusted OR	95% CI (OR)	P-value
Current psychiatric issues (yes vs no)	1.99	[1.14; 3.49]	.02*
Educational level			
Post bachelor's degree education	2.92	[1.69; 5.04]	< .001***
Bachelor's degree	1.19	[0.68; 2.07]	.55
Technical diploma	2.08	[1.23; 3.52]	< .01**
No diploma or a middle school diploma	Ref	-	-
Anxiolytics/hypnotics use			
Only anxiolytics	Ref	-	-
Only hypnotics	52.18	[29.32; 92.86]	< .001***
Anxiolytics and hypnotics	105.74	[33.02; 338.65]	< .001***

Note: Hosmer and Lemeshow's test of this model showed a $P = 0.65$, reflecting the match between reality and the model's predictions. The AUC was 0.88, which indicates that the model had good power of discrimination.

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; OR, odds ratio; Ref, class of reference.

* $P < .05$.

** $P < .01$.

*** $P < .001$.

BZD/Z treatment (limitations by prescriber, bypassing prescriptions, socio-affective negative consequences, desire to stop). The data were self-reported by the patient. In order to be as close as possible to the patient's real-life, minimal help was provided if the subject requested clarifications (eg, when asked "do you have current psychiatric problems?" the interviewer specified "as depression or anxiety"). The number of non-BZD/Z drug treatments was also requested.

BZD/Z treatments were divided into several groups according to their mentioned indications in the summary of product characteristics and the ATC classification (a) anxiolytic treatments (N05B): benzodiazepines such as alprazolam, diazepam, (b) hypnotic treatments (N05C): Z-drugs and lormetazepam and (c) other treatments: clonazepam (N03A), tetrazepam (M03).

The knowledge of the treatment was evaluated by a direct question from the evaluator to the patient, mentioning the BZD/Z treatment concerned: "Can you tell me why you are taking this treatment?" The expected answers were: for anxiety, stress, for N05B category; to sleep for N05C category; seizure for N03A category and myorelaxant for M03 category—according to the drugs approvals. Patients were rated as having (a) good knowledge in cases of good agreement between their described reason for taking the treatment and the treatment indications and (b) as having bad knowledge in cases of bad agreement. In cases in which patients were taking multiple BZD/Z medications, they were considered to have good knowledge if there was no bad agreement for any of the medications.

2.4 | Outcomes

The main objective was to estimate the prevalence of patients with good knowledge of the indications of BZD/Z treatment(s).

The secondary objective was to characterize patient profiles associated with good knowledge of the indications of BZD/Z treatment(s).

2.5 | Statistical analyses

Descriptive statistical analyses of the sociodemographic and clinical characteristics were conducted for the entire sample. Continuous variables are described as the mean and SDs, and categorical variables are presented by numbers and percentages.

Univariate analyses were conducted to explore the associations between the patient's good and bad knowledge status at inclusion and the set of variables mentioned above. We used Student's test for quantitative variables and χ^2 (or if not applicable Fischer's exact test) for categorical variables. The threshold of significance was fixed at $P < .05$.

Multivariate analyses were performed using an iterative selection procedure to select the variables that were significantly associated with the good knowledge status, as assessed by the likelihood ratio test (candidate for the model were variables associated with good or bad knowledge in univariate analyses with a $P < .20$ criterion in the univariate analysis—variables for the individuals BZD/Z were excluded). The discrimination of the final logistic model was assessed using the area under the receiver operating characteristic curve, and the model's goodness-of-fit was assessed using the Hosmer-Lemeshow test.

The calculations and statistical tests were carried out with the software R (version 3.4.3).

3 | RESULTS

In total, 1023 patients recruited by more than 250 pharmacies in France were included in this study (Table 1).

The participants' ages ranged from 65 to 95 years, and three-quarters were women. One-quarter of this population had a baccalauréat degree or higher, and most were retired. Forty percent lived alone, and they were divided between urban (45%) and rural populations (55%). Almost all of the patients were autonomous, especially for the management of their treatment.

Half of the patients declared a health problem and approximately 10% reported a psychiatric problem. Regarding alcohol consumption, 80% had a low risk or no risk of dependence. Almost 30% were currently smokers. Detailed results concerning dependence will be published with results of the main study. Almost all the subjects received treatments other than BZD/Z.

The 1023 patients took 1221 BZD/Z treatments (average: 1.2 per patient). The most frequently prescribed treatments are described in Table 1.

Bypassing a prescription, that is, using an alternative means to obtain the drug, was reported by 1 patient in 3, and the vast majority of patients had desire to stop treatment.

Of the 1023 patients, 61.6% ($n = 630$) had good knowledge of their treatment's indication, while 38.4% ($n = 393$) had poor knowledge.

In the population with good knowledge, patients had significantly more reported psychiatric problems ($P = .02$), a maximum treatment duration more likely shorter than 120 months ($P = .02$), more frequent desire to stop BZD/Z ($P = .01$) and fewer than two treatments per BZD/Z ($P < .001$). Patients with good knowledge used significantly solely ($P < .001$) or combined hypnotic BZD ($P < .001$). The educational level differed significantly between the two groups ($P < .01$). Dependence items were more prominent in the group with good knowledge, but the difference was not significant (Table 1).

Table 2 shows the data for the multivariate analysis of the BZD/Z fit. In our model, three variables increased the probability of a good match between the treatment and the declared indication: declaring a psychiatric issue ($P = .02$), having a post bachelor's degree education ($P < .001$), a bachelor's degree or a technical diploma ($P < .01$) and taking only hypnotics ($P < .001$) or combined with anxiolytics ($P < .001$).

4 | DISCUSSION

One of the main contributions of this study is its description of the prevalence of good and bad knowledge about BZD/Z indications among older patients. This prevalence specifically in relation BZD/Z had never been clearly described before. The inability to report long-term treatment use to a health professional can be extremely deleterious or even dangerous.¹³ Our study found that less than two-third of older patients were able to correctly report their reasons for taking BZD/Z, a rate that remains low.

A Chinese study¹¹ of 412 patients aged 60 years or older with at least one chronic disease who were recruited from general outpatients clinic found 76.2% understood the indications for their treatments when assessed after a regular medical consultation. Patients were asked "why are you taking this medication?" on the *Medicine Knowledge Assessment Form*. However, the drug classes and type of chronic disease were not detailed. A study of a population of community-dwelling people aged 65 years or older in the United States was conducted¹⁴ to assess through a structured interview, patients' knowledge of the purpose of their treatment. Patients were recruited as part of a therapeutic education programme and came to the centre for assessment at the same time as they were receiving the programme. Of the 375 patients, 87% were able to cite the indication their medications. Here too, we have no information of the class of drug evaluated or the type of disease. Similar rates were observed in the study by Jaye et al,¹⁰ where patients were recruited from a general practice. A questionnaire was given and fulfilled by the patient prior to the appointment with a doctor or nurse. The population consisted of 344 patients older than 16 years old, 90% of whom were on long-term treatment (more than 3 months). Treatment knowledge was

assessed using the question "why did the doctor prescribe?" and knowledge was considered good if there was agreement between the patient's answer and the purpose stated in the medical record. The result was that 87% of subjects knew the indications of all their treatments but without any information on the drug classes evaluated or the diseases presented by the patients. Over a period of 2 months, Chung found in another American study of 77 patients over 65 years of age seen in the emergency department, that 83.3% of the drug indications were correctly identified according to the *Physician' Desk References*.¹⁵ Akici's study¹² of more than 1600 postoperative patients recruited from a primary healthcare department showed much lower results. In a face-to-face questionnaire, patients were asked about the names and main effects of drugs. In the group of patients who could not recall the name of drugs (almost 90% of the sample), only 46.5% could recall main effects of the treatment. CNS drugs represent 3.2% of all drugs in the sample. The heterogeneous methodology used in previous studies may account for the difference in rates concerning treatment knowledge. Generally, patients were recruited at their GP's office or the day after their hospital discharge, whereas in our study, patients were contacted at home a few days later days after the recruitment by the pharmacist. The time elapsed between recruitment and the telephone interview may explain the poorer results than in the literature, with the exception of Akici's study. On the other hand, this gives our study a quality that is closer to the patient's "daily life" and is free from any evaluation bias (eg, the patient is better able to recall treatment name and indication just before or just after a medical appointment). The methodology to investigate and assess good knowledge of the treatment is heterogeneous: main effect, supposed reason for prescribing, etc...and criteria of judgement are poorly described except the in the Jaye's and Chung studies (agreement with medical record and *Physician' Desk References*, respectively), our study is the only one to assess agreement based on marketed indication. Although the off-label is not evaluated, it is indicative of what patients know about their treatment regardless of their doctor-patient relationship. Finally, drug classes and chronic diseases are not generally described in studies results. Our study is the only one to focus on benzodiazepines, drugs which have cognitive side effects that can alter responses.

As confirmed by the literature,¹¹ educational level is an explanatory factor correlated with treatment knowledge. This factor can be linked with the patient's level of knowledge about disease. Surprisingly, in contrast to the existing literature,^{10,11,16} age was not associated with worse knowledge of drug indications.

The time gap between the doctor filling the prescription and the collection of data may have affected the lower knowledge rates. In contrast, at recruitment time, the patients were informed that they would be contacted specifically for a study on their BZD/Z medications and were asked to have their prescriptions with them at the call time, which suggests that the rates found may be overestimated.

Treatments such as hypnotics were more likely to be associated with good knowledge than anxiolytic. Not only did almost all the patients who took only hypnotic drugs have good knowledge, but the rates were even higher among patients who took both anxiolytics and

hypnotics. These results are interesting because generally, the higher the number of treatments prescribed, the weaker the patient's knowledge about each treatment.^{14,15,17,18} However, the multivariate analysis warrants a cautious interpretation of the odds ratios due to the small number of observations in some cases.

Insomnia is widespread (its prevalence in general practice is between 46% and 61%¹⁹⁻²²) and has concrete symptoms that can have an immediate and major repercussion on quality of life. The patients' excellent knowledge of hypnotics can be explained by the different measures implemented by health policies, including warnings about short-term action and the resulting need for administration just before bedtime that help patients integrate the motif "for sleeping" with this prescription. In addition, anxiolytics may have several indications while hypnotics have only one. This factor may explain the poorer knowledge of anxiolytic treatment. Meanwhile, anxiolytic prescription use was also related to limitations of prescription duration and instructions for prescription plans.

It is very surprising that only 11% of the patients reported a current psychiatric illness, although all of them had been using benzodiazepines for more than 3 months, which is already longer than the recommended prescription duration. Psychiatric disorders can be difficult for the patients themselves to recognize. This lack of insight may be explained by the pathology itself, by cognitive alterations in older people or by cultural bias.²³ One possible source of bias underlying underestimation is the choice to focus on current psychiatric issues, thereby failing to report essential underlying factors. For example, anxiety can be a symptom of psychiatric disorders as major depressive disorder, generalised anxiety disorder, etc.; meanwhile, BZD treat symptoms and not aetiologies.⁶ It is possible that because the patient does not recognise and mention a psychiatric disease, only symptomatic treatment is prescribed, and information the more general underlying disorder is not noticed or integrated. In such cases, the result can be a very long mean duration of BZD/Z prescription (durations up to 10 years were observed in this study!), suggesting that prescription is continually renewed as the years go by, and BZD/Z are integrated as a "routine" of daily life without an understanding of the initial condition. This view is confirmed by the fact that mean prescription durations >120 months were more likely to be associated with poor knowledge. On the other hand, when a patient is able to recognise and self-report a psychiatric issue, it becomes clear that he is more likely to know why he or she is taking the medication.

Moreover, the desire to stop treatment was significantly more common in the good knowledge group. We can assume the existence of a kind of paradox in which patients do not know why they are taking the drug but do not want to stop it, and ultimately, that lack of knowledge makes discontinuing treatment more difficult.

The database of 1023 patients included in our multicentre study is particularly interesting and allowed a valid statistical analysis. Furthermore, it partly answers a crucial question that is known as a main factor in the successful cessation of treatment: do older people know why they take BZD/Z?

Comparing our older BZD/Z consumers to the general population, we found similar characteristics in terms of the sex ratio, educational

level, prescribing practitioner and prescribed drugs, indicating that our sample was representative.²⁴

Our methodology was original compared to other studies. The fact that patients were recruited not at hospital discharge or from a GP's office but at their pharmacies and were contacted at their homes a few days later imparts a quality that is closer to the patient's "daily life" and is freed from evaluation bias.

Our study has several limitations. First, the definition of treatment knowledge is non-unambiguous as seen with heterogeneous methodology in the previous literature. We deliberately have chosen an agreement between self-declared indication and marketed approvals, aware of the limitation of such a soft judgement criterion for an exploratory study. In addition, non-anxiety or non-hypnotic uses of BZD/Z were not evaluated (due to very marginal data in the population and our sample [less than 10 patients]), nor was off-label use evaluated. Nevertheless, we did not explore specifically in this part of the study knowledge about side-effects, dosage or even the mode of administration, ... in order to not making the interview too intrusive and not interfering in the doctor-patient relationship. Despite the recruitment taking place in the whole of France, the health policies and specific care organizations do not make it possible to generalise the results to the other countries. The patients were recruited on the basis of BZD/Z use and were informed of the study topic. This factor may have influenced the patients' answers. Although we focused on current psychiatric issues, it is possible that the rates of psychiatric issues declared would have been higher if the patients had been asked about past periods. Patients' cognitive functions were not assessed prior to inclusion in the study. However unlikely, biased responses from patients with mild to moderate cognitive impairment cannot be excluded.

5 | CONCLUSION

Prescriptions of BZD/Z in older patients represent a major current challenge for doctors. This particularity is well illustrated in the difficulty of stopping BZD/Z use. In addition to dependence on the treatment, another possible reason for unsuccessful attempts to stop treatment is the patients' lack of knowledge about these medications. These data highlight the characteristics of patients with poor knowledge of the drug, which may allow populations at risk to be targeted and enable education measures to be strengthened. This is particularly applicable for patients who take a treatment despite declaring no current health problems; although the treatment can achieve its objectives (anxiolysis and sedation), the aetiological problem does not disappear despite the improvement of physical, functional or paraclinical signs. These measures ultimately aim to improve adherence through improved drug knowledge.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by a grant from the French Ministry of Health (PHRC 2010 DGOS 20-07).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Given the confidentiality of the data, our ethics committee (GNEDS) is preventing us from making our data set publicly available. However, we are willing to make our data available upon request as we consider that it is important for open and reproducible science, and thus we will ensure that all interested and qualified researchers will be able to be granted access. Furthermore, Anne Omnès (anne.omnes@chunantes.fr) is the contact for data requests, and she will be able to approve and distribute our data upon request.

ORCID

Edouard-Jules Laforgue  <https://orcid.org/0000-0002-7400-1212>

REFERENCES

- Pélissolo A, Boyer P, Lépine JP, Bisseurbe JC. Epidemiology of the use of anxiolytic and hypnotic drugs in France and in the world. *Encephale*. 1996;22(3):187-196.
- Desplanques-Leperre A, Legrain S, Emeriau J, Chabot J. Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé. *Rev Prat MG*. 2006;20:720-721.
- Gérardin M, Victorri-Vigneau C, Guerlais M, Guillou-Landreat M, Grall-Bronnec M, Jolliet P. Benzodiazepines consumption: does dependence vary with age? *Subst Use Misuse*. 2014;49(11):1417-1425. <https://doi.org/10.3109/10826084.2014.912226>.
- Bogunovic OJ, Greenfield SF. Practical geriatrics: use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatr Serv*. 2004;55(3):233-235. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.3.233>.
- Briot M. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/064000593/index.shtml>. Published 2006. Accessed November 19, 2018.
- HAS. Haute Autorité de Santé—Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age. Published 2007. Accessed August 9, 2018.
- Landreat MG, Vigneau CV, Hardouin JB, et al. Can we say that seniors are addicted to benzodiazepines? *Subst Use Misuse*. 2010;45(12):1988-1999. <https://doi.org/10.3109/1082608100377568>.
- Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Clinical guidelines Committee of the American College of physicians. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;165(2):125-133. <https://doi.org/10.7326/M15-2175>.
- Blenkiron P. The elderly and their medication: understanding and compliance in a family practice. *Postgrad Med J*. 1996;72(853):671-676.
- Jaye C, Hope J, Martin IR. What do general practice patients know about their prescription medications? *N Z Med J*. 2002;115(1162):U183.
- Chan FW, Wong FY, So WY, Kung K, Wong CK. How much do elders with chronic conditions know about their medications? *BMC Geriatr*. 2013;13:59. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-13-59>.
- Akici A, Kalaça S, Uğurlu MU, Toklu HZ, Iskender E, Oktay S. Patient knowledge about drugs prescribed at primary healthcare facilities. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13(12):871-876. <https://doi.org/10.1002/pds.1020>.
- Balkrishnan R. Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther*. 1998;20(4):764-771.
- Spiers MV, Kutzik DM, Lamar M. Variation in medication understanding among the elderly. *Am J Health-Syst Pharm*. 2004;61(4):373-380.
- Chung MK, Bartfield JM. Knowledge of prescription medications among elderly emergency department patients. *Ann Emerg Med*. 2002;39(6):605-608.
- Sensky T, Catalan J. Asking patients about their treatment. *BMJ*. 1992;305(6862):1109-1110.
- Modig S, Kristensson J, Ekwall AK, Hallberg IR, Midlöv P. Frail elderly patients in primary care—their medication knowledge and beliefs about prescribed medicines. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(2):151-155. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0581-8>.
- Hayes KS. Adding medications in the emergency department: effect on knowledge of medications in older adults. *J Emerg Nurs*. 1999;25(3):178-182. [https://doi.org/10.1016/S0099-1767\(99\)70201-1](https://doi.org/10.1016/S0099-1767(99)70201-1).
- Bjorvatn B, Meland E, Flo E, Mildestvedt T. High prevalence of insomnia and hypnotic use in patients visiting their general practitioner. *Fam Pract*. 2017;34(1):20-24. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmw107>.
- Hohagen F, Käßpler C, Schramm E, Riemann D, Weyerer S, Berger M. Sleep onset insomnia, sleep maintaining insomnia and insomnia with early morning awakening—temporal stability of subtypes in a longitudinal study on general practice attenders. *Sleep*. 1994;17(6):551-554.
- Hohagen F, Rink K, Käßpler C, et al. Prevalence and treatment of insomnia in general practice. A longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1993;242(6):329-336.
- Blais FC, Morin CM, Boisclair A, Grenier V, Guay B. Insomnia. Prevalence and treatment of patients in general practice. *Can Fam Physician*. 2001;47:759-767.
- HAS. Haute Autorité de Santé—Épisode dépressif caractérisé de l'adulte: prise en charge en premier recours. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours. Published 2017. Accessed August 7, 2018.
- ANSM. Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France—Point d'Information—ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>. Published 2013. Accessed August 7, 2018.

How to cite this article: Laforgue E-J, Jobert A, Rousselet M, et al. Do older people know why they take benzodiazepines? A national French cross-sectional survey of long-term consumers. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020;1-7. <https://doi.org/10.1002/gps.5307>

4. Favoriser l'arrêt des traitements : Impact d'une mesure réglementaire

Nous avons cherché à connaître l'impact d'une telle mesure réglementaire. En effet, il est évalué que les mesures réglementaires ont un impact sur les consommations de médicaments (152–154). Nous avons voulu évaluer si dans notre population vulnérable celle-ci avait un impact différent en fonction de la classe d'âge.

Nous avons réalisé un travail évaluant la consommation du zolpidem chez les sujets âgés (un des médicaments les plus retrouvés dans les rapports de l'ANSM et dans les consommations chez le sujet âgé, ainsi que dans notre précédente étude) et l'impact de la mesure réglementaire mise en place en 2017 : nécessité de prescription sur une ordonnance sécurisée.

L'étude s'appuie sur les données issues du protocole ZORRO (141) en apportant un focus spécifique sur la population des sujets âgés en essayant de répondre à deux questions :

- **Quel est l'impact de cette mesure sur le nombre de consommateurs ?** L'impact est-il comparable selon la classe d'âge ?
- **Quel est l'impact de cette mesure sur les patients consommant de manière chronique du zolpidem ?** Parmi les usagers chroniques, l'impact est-il différent en fonction de la classe d'âge ?

Cette étude est également basée sur une étude observationnelle d'envergure nationale (141), conduite par le service de pharmacologie du CHU de Nantes, et utilisant le Système National des Données de Santé (SNDS).

Afin d'étudier spécifiquement les sujets âgés de 65 ans et plus et de les comparer à ceux ayant moins de 65 ans, nous avons inclus dans l'échantillon de l'étude tous les patients ayant au moins 18 ans présents dans l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) en 2016 ; l'EGB étant un échantillon permanent au 1/97^e et représentatif du SNDS. Le SNDS couvre plus de 98% de la population française (67 millions de personnes) depuis leur naissance (ou leur entrée dans le pays, pour les personnes immigrées) jusqu'à leur décès (ou leur expatriation) même en cas de changement de profession, d'assurance maladie ou de départ à la retraite. Le SNDS relie plusieurs bases de données telles que le Système National d'Informations

Interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) (155), qui collige les demandes de remboursement de médicaments en ambulatoire.

Le critère de jugement principal était la prévalence des utilisateurs de zolpidem et l'incidence des épisodes de zolpidem dans la population globale selon les catégories d'âge, avant et après la mise en œuvre de la prescription sécurisée, donc en comparant deux périodes, du 1^{er} juillet 2016 au 31 décembre 2016 et du 1^{er} juillet 2017 au 31 décembre 2017. Le critère secondaire était la proportion de consommateurs de zolpidem par mois après la mesure dans le sous-groupe des utilisateurs à long terme selon les catégories d'âge.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées dans le groupe de patients les plus âgés (65 ans ou plus) et le groupe de patients les plus jeunes (moins de 65 ans). La prévalence a été calculée comme le nombre de patients présentant au moins un remboursement de zolpidem par rapport au nombre d'individus dans la population globale. Le taux d'incidence a été calculé comme le nombre d'initiations de traitement au zolpidem sur le nombre total de mois assurés (patient-mois). Les ratios de prévalence (RP) et les ratios de taux d'incidence (RTI) ainsi que les intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été réalisés à l'aide d'une régression binomiale négative.

Dans ce troisième travail, nous avons voulu étudier si une mesure réglementaire est suffisante pour favoriser l'arrêt. Ainsi, nous avons mis en perspective une population particulière, les personnes âgées et nous l'avons comparé aux plus jeunes dans l'efficacité de la mesure mise en place par l'ANSM pour réduire la consommation de zolpidem en France.

Nous avons premièrement constaté que la population de l'EGB restait stable dans le temps, puisqu'au total, 544 912 individus enregistrés dans l'EGB répondaient à nos critères d'éligibilité du 1^{er} juillet 2016 au 31 décembre 2016, parmi lesquels 25% âgés de 65 ans ou plus et 552 308 individus du 1^{er} juillet 2017 au 31 décembre 2017 dont 24% âgés de 65 ans ou plus (tableau 9). Au sein des deux groupes de populations, jeunes et plus âgées, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux périodes pour l'âge, le sexe, le statut ALD et CMU-C. Globalement, dans la population jeune, l'âge moyen était d'environ 42 ans, la moitié de la population était de sexe masculin, 12% avait une affection de longue durée (statut ALD) et 9% bénéficiait de la couverture maladie universelle (CMU-C). Dans la population plus âgée, l'âge moyen était d'environ 76 ans, 43 % étaient des hommes, 47 % souffrait d'une affection de longue durée et 1 % bénéficiait de la couverture maladie universelle (tableau 9).

Period	Younger (<65 y.o.)		Older (≥65 y.o.)	
	July 1, 2016 to December 31, 2016	July 1, 2017 to December 31, 2017	July 1, 2016 to December 31, 2016	July 1, 2017 to December 31, 2017
Total number of patients	410,427	422,209	134,485	130,099
Age at inclusion (mean, SD)	41.6 (13.1)	41.0 (13.4)	75.9 (8.5)	75.6 (8.3)
Male (N, %)	205,293 (50.0)	211,342 (50.1)	58,518 (43.5)	56,471 (43.4)
ALD status (N, %)	49,227 (12.0)	52,914 (12.5)	63,726 (47.4)	63,489 (48.8)
CMU-C status (N, %)	36,557 (8.9)	37,089 (8.8)	1,770 (1.3)	1,552 (1.2)
Prevalence of zolpidem users (N, %)	7,948 (1.9)	4,012 (1.0)	7,282 (5.4)	4,151 (3.2)
Incidence of zolpidem initiations, per 100,000 insured months	169	71	254	135

Tableau 9. Caractéristique de la population avant et après la mise en place de la mesure, dans les deux groupes, « adultes » et « senior »

La prévalence des utilisateurs de zolpidem était beaucoup plus élevée dans la population âgée de 65 ans ou plus que dans celle âgée de moins de 65 ans avant et après la mesure ($p < 0,001$). Dans la population plus jeune, la prévalence des prescriptions de zolpidem a diminué, passant de 7 948 (1,9 %) utilisateurs prévalents de zolpidem avant la mesure à 4 012 (1,0 %) après la mesure (PR = 0,49, IC 95 % = 0,47-0,50). La diminution a également été observée dans la population plus âgée, bien que dans une moindre mesure ($p < 0,001$, comparaison des RP), passant de 7 282 (5,4 %) utilisateurs prévalents de zolpidem avant la mesure à 4 151 (3,2 %) utilisateurs prévalents de zolpidem après la mesure (RP = 0,58, IC 95 % = 0,55-0,60) (tableau 9). L'incidence des initiations au zolpidem a diminué après l'application de la mesure dans la population plus jeune, passant de 169 initiations de traitement pour 100 000 mois assurés du 1er juillet 2016 au 31 décembre 2016 à 71 initiations de traitement pour 100 000 mois assurés (IRR = 0,43, IC 95 % = 0,35 - 0,54) et également dans la population plus âgée, bien que là encore dans une diminution légèrement plus faible, passant de 254 à 135 initiations de traitement pour 100 000 mois assurés (IRR = 0,52, IC 95 % = 0,46 - 0,60) (Tableau 9). Bien que cette différence ne soit pas significative ($p = 0,08$ pour la comparaison des IRR).

Les initiations de traitement ont varié selon un même schéma dans la population jeune et dans la population âgée : une première diminution modérée en janvier 2017 lors de l'information de l'ANSM sur la mesure et une seconde diminution plus importante en avril 2017 lors de l'application de la mesure. Il faut cependant noter que l'incidence des initiations de traitement semble avoir commencé à diminuer plus tôt dans la population

âgée (en décembre 2016 et janvier 2017) que dans la population plus jeune (figure 10).

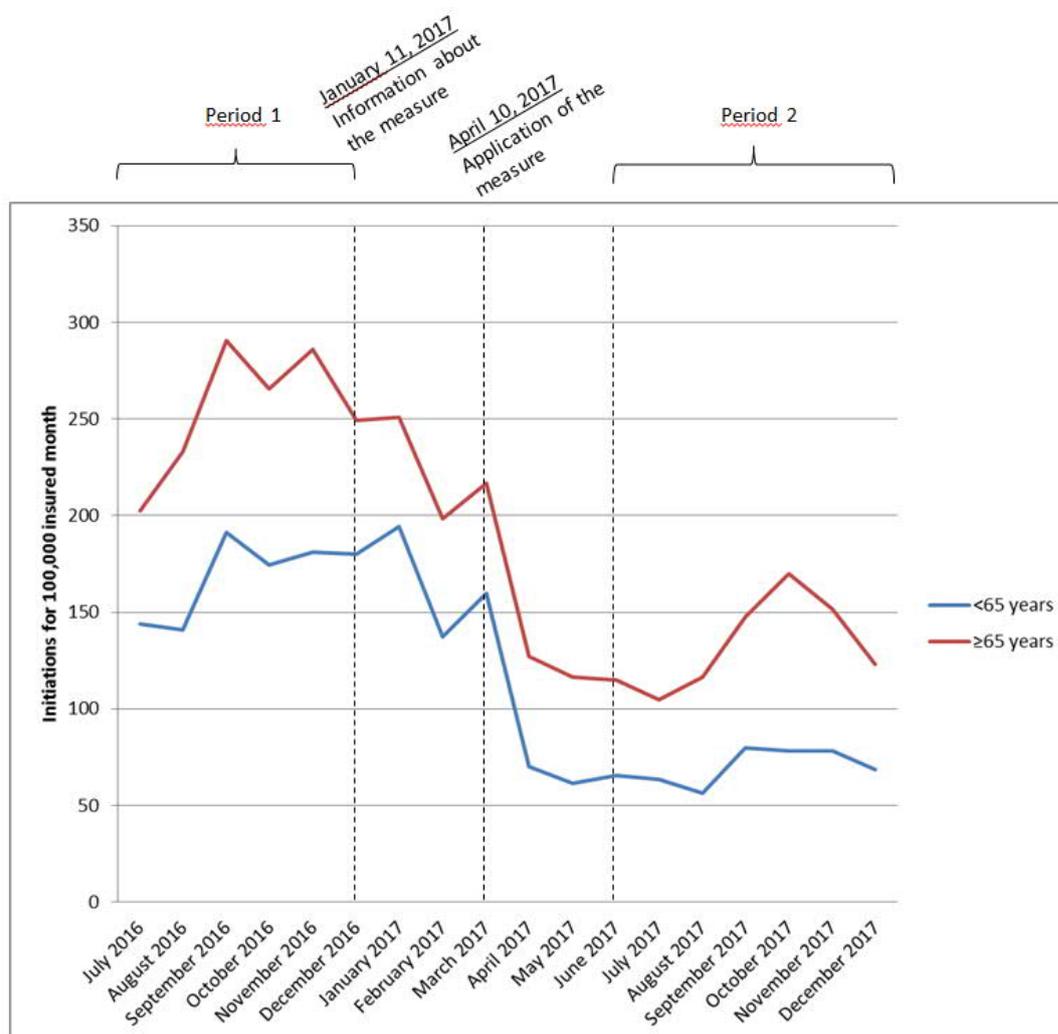


Figure 11. Taux d'initiation des traitements au zolpidem selon les groupes d'âge (<65 ans et ≥65 ans).

Nos résultats ont montré une diminution de la consommation de zolpidem après le changement de la réglementation et l'obligation de prescrire sur des ordonnances sécurisées, la prévalence et l'incidence sont toutes deux en baisse et ce, que l'on se situe chez les plus jeunes ou les plus âgés. La prévalence a diminué dans la population plus jeune de 51%, alors que celle de la population plus âgée diminue de 42%. Cette différence entre les deux groupes, avec une diminution plus importante chez les moins de 65 ans, est statistiquement significative par rapport aux plus de 65 ans ; on peut donc supposer que la mesure est plus efficace chez les moins de 65 ans. En ce qui concerne l'incidence, nous avons également montré une diminution dans le groupe le plus jeune de 57%, à nouveau supérieure à celle observée dans le groupe le plus âgé, 48%. Bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative, il existe une

tendance qui nous amène à dire que la mesure semble être encore plus efficace dans le groupe plus jeune par rapport à la population plus âgée.

Nos résultats montrent que ce cadre légal a réduit la consommation de zolpidem et devrait donc avoir des effets bénéfiques, comme la réduction des effets indésirables liés au zolpidem, surtout chez les jeunes consommateurs occasionnels. En effet, comme d'autres auteurs qui ont travaillé sur les impacts du changement de réglementation concernant la prescription de zolpidem (152–154,156), nous constatons une diminution de l'utilisation du zolpidem, cependant, la mesure est globalement moins efficace chez les seniors.

Par contre, parmi les consommateurs chroniques (défini par une consommation supérieure à trois mois), la proportion de patients ayant au moins un remboursement de zolpidem a diminué de manière similaire dans les deux classes d'âge (inférieure à 65 ans et supérieure ou égale à 65 ans), d'abord au moment de l'information et de l'application du décret, puis a continué à diminuer dans les mois suivants (respectivement 43,4% et 41,8% des patients ayant un remboursement de zolpidem en décembre 2017) (figure 11). Un an après la mesure on ne constate pas d'effet significatif de l'âge sur la diminution des consommations chez les utilisateurs chroniques.

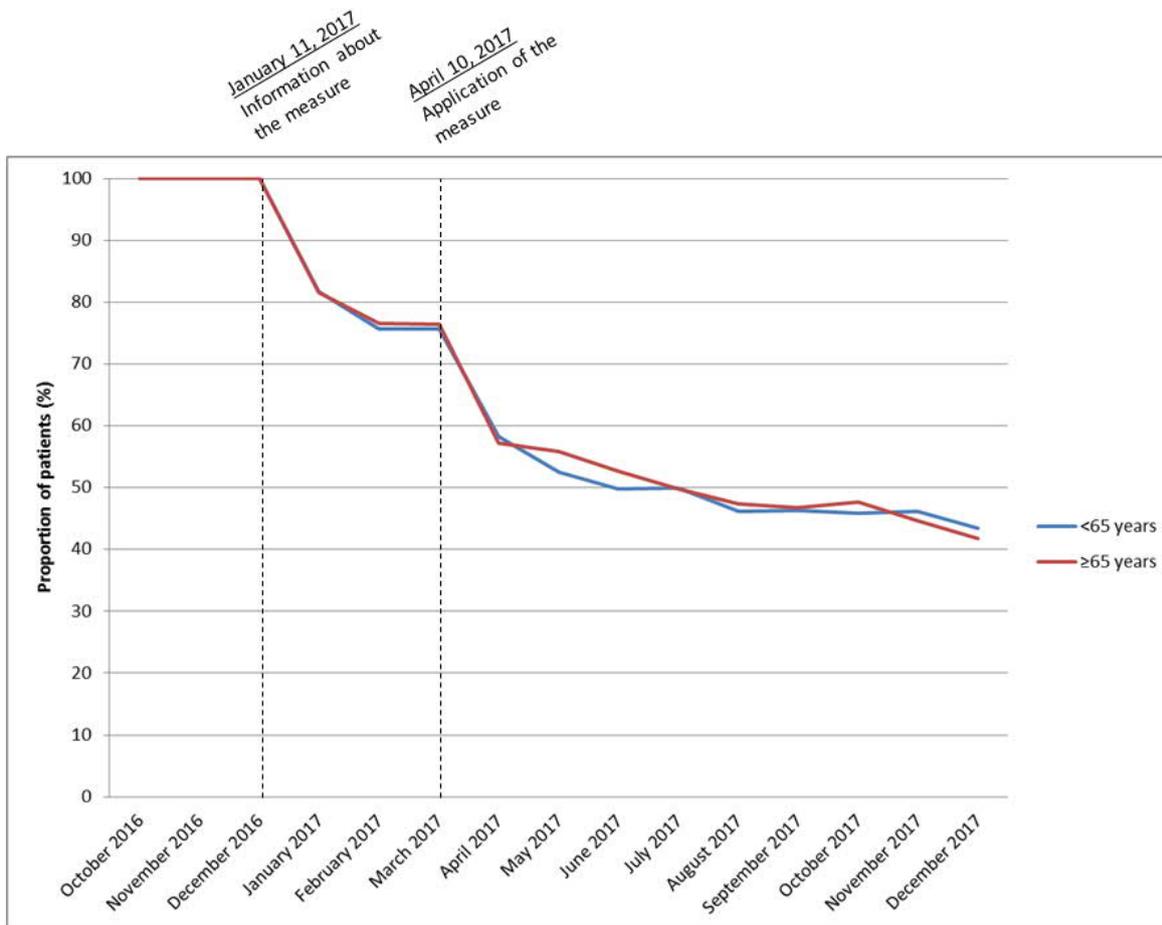


Figure 12. Proportion de patients ayant au moins un remboursement de zolpidem par mois selon les groupes d'âge (<65 ans, ≥65 ans) parmi les utilisateurs à long terme (n=2 502).

Comme l'a montré notre premier travail, les usagers chroniques depuis plus de 10 ans sont conditionnés négativement par ces effets et ont donc beaucoup plus de difficultés à arrêter leur traitement. On peut supposer que les médecins généralistes, prescripteurs de zolpidem, devant la communication de cette mesure ont ciblé les patients qui ont une consommation à long terme, indifféremment de leur âge afin de réduire la consommation de zolpidem pour ces patients spécifiquement. Cette perception du risque en fonction du type d'utilisateur (occasionnel vs chronique) pourrait expliquer pourquoi dans notre population d'utilisateurs à long terme, aucune influence de l'âge n'a été observée.

Nos résultats suggèrent que sur la population de sujets âgés, l'impact d'une mesure réglementaire seule n'est pas suffisante. Il pourrait être envisagé une prise en charge personnalisée prenant en compte toutes les comorbidités et les facteurs psychosociaux des patients, notamment chez les personnes âgées, avec des outils d'éducation thérapeutique pour mieux informer les patients sur leur traitement et ses risques. Des outils à destination des médecins généralistes pourraient également être utiles pour les guider dans la déprescription ou la réduction des renouvellements de

prescription : notamment la durée la plus courte et la dose la plus faible. Néanmoins, cela correspond à une bonne pratique et devrait être appliqué pour tous les patients.



Article

Regulatory Framework Implementation for the Prescription of Zolpidem in France, What Impact in the Older People?

Alexandra Jobert ^{1,2,*}, Marion Istvan ^{1,3,†}, Edouard-Jules Laforgue ^{1,3,4}, Benoit Schreck ^{1,4}
and Caroline Victorri-Vigneau ^{1,3}

- ¹ Nantes Université, Univ. Tours, INSERM, MethodS in Patients-Centered Outcomes and HEalth Research, SPHERE, F-44000 Nantes, France; marion.istvan@chu-nantes.fr (M.I.); edouard.laforgue@chu-nantes.fr (E.-J.L.); benoit.schreck@chu-nantes.fr (B.S.); caroline.vigneau@chu-nantes.fr (C.V.-V.)
- ² CHU Nantes, Research and Innovation Department, 5 allée de l'île gloriollette, CEDEX, 44093 Nantes, France
- ³ CHU Nantes, Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence, Clinical Pharmacology Department, CEDEX, 44093 Nantes, France
- ⁴ CHU Nantes, Addictology and Liaison-Psychiatry Department, CEDEX, 44093 Nantes, France
- * Correspondence: alexandra.jobert@chu-nantes.fr
- † Alexandra Jobert and Marion Istvan are both first co-authors.

Abstract: Background: Zolpidem is one of the most prescribed hypnotic drugs. In 2001, the World Health Organization alerted a risk of pharmacodependence associated with zolpidem. The French health authority decided in 2017 to enforce security on the prescription of zolpidem to reduce those risks. The aim of our study was to evaluate the impact of regulatory framework implementation, secure prescription pad, on the prevalence and incidence of prescriptions of zolpidem according to the age. Methods: This study was based on an observational study using the French healthcare data system. Two age categories were defined: “younger” and “older” (<65 years, ≥65 years); in order to study the evolution of prevalence and incidence of zolpidem use in our two groups, two periods were defined, before and after the implementation of the measure. Results: The prevalence decreased in the younger population by 51% (4012 vs. 7948 consumers), while that of the older population decreased by 42% (4151 vs. 7282). This difference in our two groups, with a greater decrease in the younger people, is statistically significant compared to the older people. Conclusion: Our study showed that regulatory framework implementation and mandatory secure prescription pad is more effective for decreasing prevalence of zolpidem prescription for younger people compared to older people.

Keywords: chronic use; older people; zolpidem



Citation: Jobert, A.; Istvan, M.; Laforgue, E.-J.; Schreck, B.; Victorri-Vigneau, C. Regulatory Framework Implementation for the Prescription of Zolpidem in France, What Impact in the Older People? *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 12099. <https://doi.org/10.3390/ijerph182212099>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 13 October 2021

Accepted: 10 November 2021

Published: 18 November 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Benzodiazepines (BZDs) and related drugs (Z-drugs) are used worldwide in the treatment of anxiety and sleep disorders. In its April 2017 report [1] the French National Health Product Agency (ANSM) reported that 13% of the French population consumed BZD/Z-drugs in 2015. Older people are among the strongest consumers of BZD/Z-drugs (consumption would represent 27% of all prescriptions [2]), especially in chronic use [3,4]. Excessive consumption of BZD/Z-drugs in the older people has concerning the medical consequences, such as dependence, cognitive impairment, and risk of falls. Due to age-related pharmacodynamics changes, older people are especially sensitive to sedative effects [5,6]. In addition, the summary of characteristics (SmPC) of these products specify that the dose should be reduced by half when prescribing to a patient aged 65 years or older. We also found, in a previous study, that there were signs of a slowdown in stopping treatment: among the older people with a long-term consumption studied, more of three quarters of those who tried to stop BZD/Z-drugs experienced at least one withdrawal symptom after a stopping administration [7].

Zolpidem, a Z-Drug short-acting hypnotic drug, indicated in occasional insomnia treatment is one of the most prescribed hypnotic drugs [1]. Since its marketing authorization in 1987, it has been assumed to have low potential for developing tolerance, dependence, and abuse; including in older people [8]. However, in the past several years cases of misuse, consumption at a higher dose than recommended, and abuse with zolpidem have been reported [9–16].

In 2001, the World Health Organization (WHO) alerted the risk associated with zolpidem, especially pharmacodependence, and recommended international control [17]. The Food and Drug Administration (FDA) in 2013 [18] suggested the need of dose reduction, especially for women (not age specific). A survey conducted by Nantes Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) under the oversight of the ANSM in 2002 and then in 2012 showed that zolpidem is associated with problematic drug use, such as abuse and dependence, and despite the modification of the summary of products of zolpidem, the evidence of it has a growing abuse and dependence potential over the years [9,14].

The ANSM has decided to enforce the security of prescription of zolpidem in January 2017 to reduce the risks (with an implementation of the regulation in April 2017) [19]; since then, zolpidem must be prescribed on a secure prescription pad (the number of therapeutic units per dose must be spelled out, as well as the number of doses and the dosage for the specialty; the prescription may not exceed 28 days and must be made on a specific pad with a watermark and in addition a “safety square” in which must appear the number of drugs prescribed).

The French national ZORRO study (ZOlpidem and the Reinforcement of Regulation of prescription Orders) [20], a study which aim to measure the impact of the implementation of the regulatory framework concerning the zolpidem in France, showed a decrease in prevalence of zolpidem users in general population. However, older people were not specifically studied, as it is common for them to be dependent [4]. Thus, the aim of our study was to evaluate the impact of the regulatory framework implementation on the prescriptions of zolpidem according to the age (<65 years, ≥65 years).

2. Materials and Methods

2.1. Study Oversight and Population

This work was based on an observational study [21], conducted by the pharmacology department of University Hospital of Nantes, using the French healthcare data system (Système National des Données de Santé, SNDS). The ZORRO study was approved by the French Committee of Protection of Persons (Comité de Protection des Personnes, CPP; approval reference 2018-A01070-55) and the National Data Protection Authority (Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés, CNIL; approval reference 918201). The study was registered at www.clinicaltrials.gov (last accessed on 9 November 2021) under the reference NCT03584542.

In order to study specifically individuals aged 65 years or older compared to those under 65 years of age (according to the SmPC, which recommends a reduction in dose from the age of 65), we have included in the study all patients aged at least 18 years old in the Generalist Sample of Beneficiaries (EGB) in 2016, a representative 1/97th permanent sampling of the SNDS. The SNDS covers more than 98% of the French population (67 million people) from birth (or immigration) to death (or emigration), even in cases of change in occupation or health insurance regimen. The SNDS links several databases, among these the national claims database of the French national health insurance containing medication deliveries for outpatients (Système National d’Informations Interrégimes de l’Assurance Maladie: SNIIRAM) [22].

Variables collected in the database were: age at the inclusion, sex, the presence of a long-term illness via the registration in the list of chronic diseases scheme beneficiaries (“Affections de Longue Durée”: ALD) and the presence of Universal Complementary Healthcare Coverage (“Couverture maladie universelle complémentaire”: CMU-C) guaranteeing that

low-income patients receive full reimbursement of healthcare costs and claims of zolpidem reimbursement. Two age categories were defined: “younger”, patients aged between 18 years and 64 years and “older”, patients aged 65 years and older. We identified zolpidem reimbursements in the database using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) drug classification system from the World Health organization: ATC N05CF02.

In order to study the evolution of prevalence and incidence of zolpidem use in patients aged 65 years or older and those under 65 years, two periods were defined: period 1 (zolpidem use before the measure) from 1 July 2016 to 31 December 2016 and period 2 (zolpidem use from three months after the implementation of the new regulation), from 1 July 2017 to 31 December 2017. We have chosen periods a little far from the announcement of the implementation of the measure in order to avoid the analysis bias linked to the transition period. Indeed, the information from the ANSM regarding the regulatory change was published in January 2017 and became mandatory in April 2017. The choice of these two similar periods (July to December) over these 2 years, avoids a possible bias linked to the cyclic seasonality of the prescription of zolpidem.

In each of the two periods, a prevalent user of zolpidem was defined as a patient being reimbursed for zolpidem at least once and an incident episode of zolpidem use was defined as a patient receiving a first delivery of zolpidem without any prior deliveries over the preceding 6 months.

We also studied the evolution of zolpidem prescriptions in a subgroup of long-term users from the group of the oldest patient group (65 years or older) and the youngest patient group (under 65 years of age). They were defined as patients with at least one reimbursement for zolpidem per month in October, November, and December, 2016; 3 months define a chronic treatment). In this subgroup, we studied the evolution of the proportion of patients with at least one reimbursement for zolpidem per month from January 2017 to December 2017.

2.2. Outcome

The primary outcome was the prevalence of zolpidem users and the incidence of zolpidem episodes in the overall population according to the age categories, before and after the implementation of the secured prescription. The secondary outcome was the proportion of zolpidem users per month after the measure in the subgroup of long-term users according to age groups.

2.3. Statistical Analysis

All statistical analyses were performed in the oldest patient group (65 years or older) and the youngest patient group (under 65 years of age). Descriptive statistics were expressed as number and percentage for categorical variables and mean and standard deviation for continuous variables. Prevalence was calculated as the number of patients with at least one reimbursement for zolpidem out of the number of individuals in the overall population. Incidence rate was calculated as the number of zolpidem treatment initiations out of the number of total insured months (patient-month). Prevalence ratios (PR) and incidence rate ratios (IRR) and 95% confidence intervals (CI) were performed using negative binomial regression. Statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3. Results

In total, 544,912 individuals recorded in the EGB database met the eligibility criteria from 1 July 2016 to 31 December 2016, among which 134,485 (24.7%) were aged 65 years or over and 552,308 individuals from 1 July 2017 to 31 December 2017 with 130,099 (23.6%) aged 65 years or over (Table 1). Within the two groups of populations, younger and older, patients' characteristics were similar between the two periods for age, sex, ALD, and CMU-C status. Globally, in the young population, the mean age was approximately 42 y.o., half of the population was male, 12% had a long-term illness (ALD status), and 9% were

under universal health insurance (CMU-C). In the older population, the mean age was approximately 76 y.o., 43% were male, 47% had a long-term illness, and 1% were under universal health insurance (Table 1).

Table 1. Characteristics of the population before and after the measure according to age groups.

Period	Younger (<65 y.o.)		Older (≥65 y.o.)	
	1 July 2016 to 31 December 2016	1 July 2017 to 31 December 2017	1 July 2016 to 31 December 2016	1 July 2017 to 31 December 2017
Total number of patients	410,427	422,209	134,485	130,099
Age at inclusion (mean, SD)	41.6 (13.1)	41.0 (13.4)	75.9 (8.5)	75.6 (8.3)
Male (N, %)	205,293 (50.0)	211,342 (50.1)	58,518 (43.5)	56,471 (43.4)
ALD status (N, %)	49,227 (12.0)	52,914 (12.5)	63,726 (47.4)	63,489 (48.8)
CMU-C status (N, %)	36,557 (8.9)	37,089 (8.8)	1770 (1.3)	1552 (1.2)
Prevalence of zolpidem users (N, %)	7948 (1.9)	4012 (1.0)	7282 (5.4)	4151 (3.2)
Incidence of zolpidem initiations, per 100,000 insured months	169	71	254	135

Note: ALD status: long-term illness; CMU-C: Universal Complementary Healthcare Coverage.

3.1. Prevalence of Zolpidem Prescriptions

The prevalence of zolpidem users was far higher in the older population compared to the younger population before and after the measure ($p < 0.001$). In the younger population, the prevalence of zolpidem prescriptions decreased from 7948 (1.9%) zolpidem prevalent users before the measure to 4012 (1.0%) after the measure (PR = 0.49, 95% CI = 0.47–0.50). The decrease was also observed in the older population, although to a slightly lesser extent ($p < 0.001$, comparison of PR), from 7282 (5.4%) zolpidem prevalent users before the measure to 4151 (3.2%) prevalent zolpidem users after the measure (PR = 0.58, 95% CI = 0.55–0.60) (Table 1).

3.2. Incidence of Zolpidem Prescriptions

The incidence of zolpidem initiation decreased after the application of the measure in the younger population from 169 treatment initiations per 100,000 insured months from 1 July 2016 to 31 December 2016 to 71 treatment initiations per 100,000 insured months (IRR = 0.43, 95% CI = 0.35–0.54) and also in the older population, although again in a slightly lower decrease, from 254 to 135 treatment initiations per 100,000 insured months (IRR = 0.52, 95% CI = 0.46–0.60) (Table 1). Although this difference is not significant ($p = 0.08$ for the comparison of IRR).

Treatment initiations varied on a same pattern in the younger and the older population: a first moderate decrease in January 2017 at the information from the ANSM about the measure and a second decrease in a bigger extent in April 2017 at the application of the measure. However, it should be noted that the incidence of treatment initiation seems to have begun declining earlier in the older population (in December 2016 and January 2017) than in the younger population (Figure 1).

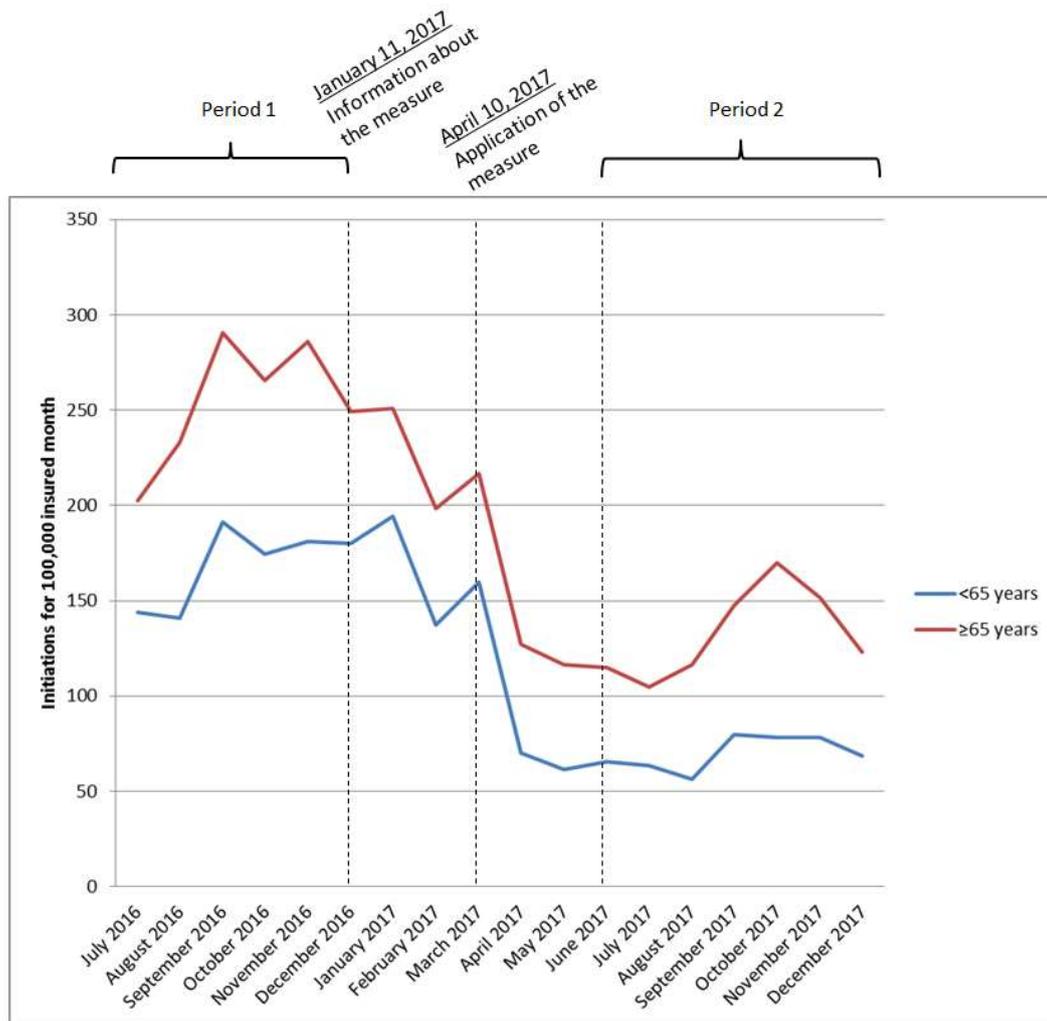


Figure 1. Initiation rates of zolpidem treatments according to age groups (<65 years and ≥65 years).

3.3. Long Term Users

In total, 2502 long-term users of zolpidem were identified before the measure, among which 1106 (44.2%) under 65 years and 1396 (55.8%) over or equal to 65 years. Among the long-term users, the proportion of patients with at least one reimbursement for zolpidem decreased similarly in the two age groups (younger and older), first at the moment of information and application of the decree and then continued to decline in the following months, respectively 43.4% (480/1106) and 41.8% (584/1396) of patients with a reimbursement for zolpidem in December 2017) (Figure 2).

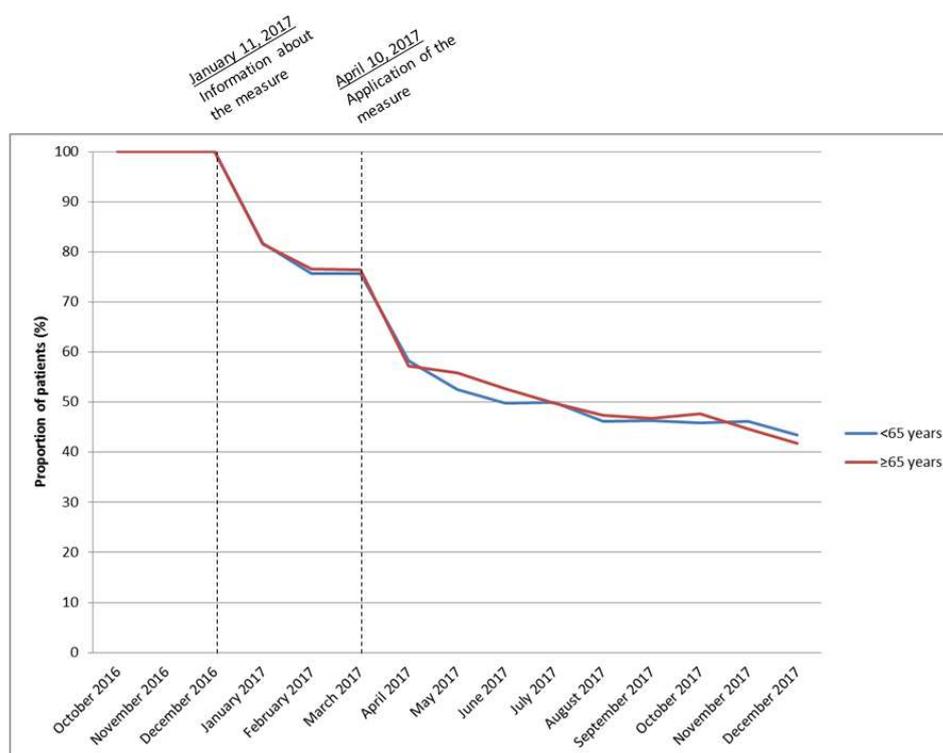


Figure 2. Proportion of patients with at least one reimbursement for zolpidem per month according to age groups (<65 years, ≥65 years) among long-term users (n = 2502).

4. Discussion

To the best of our knowledge, this work is the first that puts into perspective a particular population, the older people and to compare it to younger in the effectiveness of the measure implemented by the ANSM to reduce the consumption of zolpidem in France, which is a real public health concern in France, especially since until 2015, France ranks second in benzodiazepine consumption in Europe [1]. Our results showed a decrease in consumption of zolpidem after the change in the regulation and the requirement that it be on secure prescriptions: prevalence and incidence decreased in both younger and older people. The prevalence decreased in the younger population of 51%, while that of the older population decrease of 42%. This difference in our two groups, with a greater decrease in those under 65 years of age, is statistically significant compared to those over 65 years of age; it can therefore be assumed that the measure is more effective for those under 65 years of age. Concerning the incidence, we also showed a decrease in the younger group of 57%, again greater than that observed in the older group, 48%. Although this difference is not statistically significant, there is a trend that leads us to say that the measure seems to be even more effective in the younger group compared to the older population.

Among the 15,230 zolpidem users in the EGB, 2502 were long term users; however, we showed that when the older people represented 25% of the EGB population, they were 48% of zolpidem users and nearly 56% of long-term users. We observed a strong representation of seniors among both users and long-term users. Among long term users, the prevalence zolpidem use was similar in the two groups one year after the implementation of the measure, 43.4% among younger people and 41.8% among older people. Seniors represented only 25% of our analysis population (20% of the French population according to the National Institute of Statistics and Economic Studies (Institut national de la statistique et des études économiques INSEE) [23], yet the majority of occasional and chronic zolpidem consumers. This could be explained partly by the appearance of anxiety and depressive disorders after the cessation of professional activity [24], but also by systematic and excessive prescription by general practitioners [25].

Several countries have adopted measures to limit drug risk. Despite frequent recommendations and regulations concerning drugs associated with problematic uses (such as BZD/Z and opioid drugs), literature is scarce about the impact of these measures. To our knowledge, the specific concern of zolpidem and impact of its new regulations has not been studied outside of France. In a 2019 Cochrane database systematic review about the effects of educational and regulatory policies targeting prescribers, Suleman and Movik [26] found only two studies that met authors criteria of quality. The two studies assessed measures taken in the late 1990s. The first one [27] is an interrupted time series that evaluated change in the use of BZD (number of BZD users) by vulnerable patients in the state of New York compared to another control state from 12 months before and 24 months after a new program. The New York Medicaid program implemented a mandatory triplicate prescription programs (TPPs) requiring physicians to use multiple copy forms when ordering medicines, an intervention that was a form of surveillance of physicians' prescribing patterns. Authors found a 48.1% relative decrease in benzodiazepine use as compared with predicted levels had the policy not been implemented, whereas there was no decrease in BZD use in the control group. Meanwhile, authors warned us of the very low certainty of evidence from their results. They also found that the greatest impact was on non-problematic BZD use consumers. Some authors warned about cases of severe withdrawal syndromes after this regulation, notably in the elderly population [28]. Another methodology was employed for the second study by Benedetto et al. [29] assessing the impact of different interventions to switch the antihistamine loratadine to fexofenadine. Pharmacy claims were analyzed before and after according to four groups of Health Maintenance Organization (mandatory lockout of loratadine in favor of fexofenadine, voluntary switch to fexofenadine promoted through letters to both physicians and members, voluntary switch promoted through letters to physicians only and no intervention). Loratadine decreased from 62.3% to 8.7% in the mandatory group whereas voluntary switch groups showed decreased of less than 10%. Next to these two studies, in Norway, flunitrazepam had an increase in its prescription safety level in 2003. According to Bramness et al. [30] who studied sales in defined daily doses of flunitrazepam per 1000 inhabitants per day, flunitrazepam sales decreased from 7.2 defined daily doses in 2002 to 3.0 in 2003. At the same time, authors mentioned a steady increase of zopiclone and zolpidem from 1999 to 2004. Thus, it is difficult to compare our results to the existent literature about regulations and their impact due to scarcity and heterogeneous methodologies. However, it seems that mandatory prescription programs aiming to reinforce security about drugs seems more effective in terms of reduction of drug exposure than information letters and/or voluntary programs but counterbalanced by switching to another drug.

In France, prescription and prolonged prescription of BZD/Z-drugs are major health concerns for older people, and previous measures have been implemented to improve safety of these prescriptions, such as limitation of the duration of the prescription (4 weeks nonrenewable for Z-drugs or 12 weeks for anxiolytic BZD). Among them, a pay for performance system towards general practitioner [31] aiming to reduce long half-life BZD prescription had failed. This measure led to an increase of short half-life BZD without decrease of mild and long-half-life BZD [32]. In addition, the French health authority (Haute Autorité de Santé, HAS, Saint-Denis, France) published recommendations [33] to help general practitioners for BZD/Z-drugs withdrawal for older people. Despite this, consumption of BZD/Z-drugs (and zolpidem among them) increased. Here, with this new regulatory framework, we see the effectiveness of the measure—even if it seems less obvious in older people. This concern raises an important point about the difficulty for older people to stop BZD/Z-drugs.

In a previous study, we identified the importance and the high stakes of the withdrawal symptoms: in older people, more than three-quarters of BZD/Z-drugs consumers who have experienced at least one stop in their consumption presented signs of withdrawal which can be an obstacle to stopping the drug [7]. We can hypothesize that the increase in sleep disorders [24], as well as the increase in comorbidities (we note a higher number of

patients with an ALD status among seniors in our population), related to age, play a role in this difference in the reduction of this consumption. We can also hypothesize a change in societal behaviors; indeed, if today access to psychotherapy is easier and commonly accepted, it is possible that for people over 65, it is more difficult to take the step and consult a psychiatrist. On the other hand, we noted a greater proportion of occasional users among people under 65 years of age, for whom the measure seems to have a greater impact.

Moreover, chronic users for more than 10 years are negatively conditioned by these effects and therefore have much more difficulty stopping their treatment [7]. We can suppose that general practitioners, the prescribers of zolpidem, anticipated the measure, and as soon as the communication of its implementation (in January 2017), have targeted the patients who have a long-term consumption, indifferently of their age, in order to reduce the consumption of zolpidem for these patients specifically. This perception of risk according to the type of user (occasional vs. chronic) could explain why in our population of long-term users, no influence of age was observed.

The main strength of this study is that it was based on a representative sample of the national reimbursement database, for a drug that has only one indication: short-term treatment of severe insomnia in adults. Moreover, during the period of our study, there was no modification of zolpidem price or reimbursement and no change in supply availability. The validity of this database has been previously studied [22]. We must nevertheless note two limitations in our study. Indeed, data from EGB did not include patients living in a residential institution for dependent elderly persons; however, according to a survey conducted by the INSEE [23], 96% of senior men and 93% of senior women live at home. The second limitation concerns the selection of long-term users; we considered that, in order to be considered as a long-term user, a patient had to have a delivery every month for 3 months, which may be different from the reality (as a patient may come every 2 months to get a prescription); we assume that must be not different in the two groups.

Despite these two limitations, we can assume that this legal framework reduced the consumption of zolpidem and so should have beneficial effects, such as the reduction of side effects related to zolpidem, especially in young occasional consumers. Our results showed a decrease in the use of zolpidem, and are in agreement with those of other authors who have worked on this question [20,34–36]; however, we also showed that this decrease was different according to the age. For patients over 65 years old, the measure was less effective overall.

In order to complete this legal framework, it could be envisaged personalized management taking into account all co-morbidities and psycho-social factors of the patients, especially in older people, with therapeutic education tools to better inform patients about their treatment and its risks. In addition, tools for general practitioners could be useful to guide them in de-prescribing, or to reduce prescription renewals: especially shortest duration and smallest dose. Nevertheless, this corresponds to good practice and should be applied for all patients.

5. Conclusions

In conclusion, our study showed that the regulatory framework implementation, mandatory secure prescription pad, allows the reduction of consumption; however, this legal framework is more effective for the younger people compared to the older people. However, a regulatory measure alone cannot reduce the consumption of zolpidem, and BZD/Z-drugs in general, among seniors. Personalized management, taking into account all co-morbidities, as well as psycho-social factors, a better therapeutic education of the patient, allowing them to better knowledge of their treatments, as well as the risks related to them, the risks of pharmacodependence, seems necessary. Likewise, a tool guide for de-prescription for general practitioners could help avoiding several successive renewals, sometimes for several years, thus preventing senior patients from stopping their treatment.

Author Contributions: Writing—original draft preparation, A.J. and M.I.; writing—review and editing, E.-J.L., B.S. and C.V.-V.; funding acquisition, C.V.-V. All the submissions/declarations were made by the Sponsor Department at CHU Nantes. All authors participated in data interpretation and writing paper. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (grant number AAP-2017-027). The ANSM had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the French Committee of Protection of Persons (Comité de Protection des Personnes, CPP; approval reference 2018-A01070-55) and the National Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL; approval reference 918201). The study was registered at www.clinicaltrials.gov (last accessed on 9 November 2021) under the reference NCT03584542.

Informed Consent Statement: This study is an observational study using the French healthcare data system (Système National des Données de Santé, SNDS), patient consent is not required by regulation.

Data Availability Statement: Given the risk for the privacy of patients, the data holder (French Healthcare Insurance Institution, CNAM) is preventing us from making our data set publicly available. However, all interested and qualified researchers will be able to be granted access to the EGB. The French Institute of Healthcare Data (Health Data Hub, www.health-data-hub.fr, accessed on 9 November 2021) is the contact for data requests.

Acknowledgments: This work was supported by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (grant number AAP-2017-027). The ANSM had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Conflicts of Interest: All authors have agreed to submit the data for publication. All the authors have no known conflict of interest associated with this publication.

References

1. Etat Des Lieux de la Consommation Des Benzodiazépines-Point d'Information-ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament ET Des Produits de Santé. Available online: <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information> (accessed on 9 November 2021).
2. Bourin, M. Les problèmes posés par l'utilisation des benzodiazépines chez le patient âgé. *L'Encéphale* **2010**, *36*, 340–347. [[CrossRef](#)]
3. Gérardin, M.; Victorri-Vigneau, C.; Guerlais, M.; Guillou-Landreat, M.; Grall-Bronnec, M.; Jolliet, P. Benzodiazepines Consumption: Does Dependence Vary with Age? *Subst. Use Misuse* **2014**, *49*, 1417–1425. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Victorri-Vigneau, C.; Laforgue, E.; Grall-Bronnec, M.; Guillou-Landreat, M.; Rousselet, M.; Guerlais, M.; Feuillet, F.; Jolliet, P.; Network, F. Are Seniors Dependent on Benzodiazepines? *A National Clinical Survey of Substance Use Disorder. Clin. Pharmacol. Ther.* **2021**, *109*, 528–535. [[CrossRef](#)]
5. Petrović, M.; Mariman, A.; Warie, H.; Afschrift, M.; Pevernagie, D. Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? *review of the literature. Acta Clin. Belg.* **2003**, *58*, 27–36. [[CrossRef](#)]
6. Drover, D.R.; Drover, A.P.D.R. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Short-Acting Hypnotosedatives. *Clin. Pharmacokinet.* **2004**, *43*, 227–238. [[CrossRef](#)]
7. Jobert, A.; Network, F.; Laforgue, E.-J.; Grall-Bronnec, M.; Rousselet, M.; Péré, M.; Jolliet, P.; Feuillet, F.; Victorri-Vigneau, C. Benzodiazepine withdrawal in older people: What is the prevalence, what are the signs, and which patients? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2021**, *77*, 171–177. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Holm, K.J.; Goa, K.L. Zolpidem. *Drugs* **2000**, *59*, 865–889. [[CrossRef](#)]
9. Victorri-Vigneau, C.; Gérardin, M.; Rousselet, M.; Guerlais, M.; Grall-Bronnec, M.; Jolliet, P. An Update on Zolpidem Abuse and Dependence. *J. Addict. Dis.* **2014**, *33*, 15–23. [[CrossRef](#)]
10. Hajak, G.; Müller, W.E.; Wittchen, H.-U.; Pittrow, D.; Kirch, W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: A review of case reports and epidemiological data. *Addiction* **2003**, *98*, 1371–1378. [[CrossRef](#)]
11. Yen, C.-F.; Yen, C.-N.; Ko, C.-H.; Hwang, T.-J.; Chen, C.-S.; Chen, T.-T.; Su, P.-W.; Chen, S.-T.; Lin, J.-J. Correlates of Dependence and Beliefs About the Use of Hypnotics Among Zolpidem and Zopiclone Users. *Subst. Use Misuse* **2014**, *50*, 350–357. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Golden, S.A.; Vagnoni, C. Zolpidem dependence and prescription fraud. *Am. J. Addict.* **2000**, *9*, 96–97. [[CrossRef](#)]
13. Chiaro, G.; Castelnovo, A.; Bianco, G.; Maffei, P.; Manconi, M. Severe Chronic Abuse of Zolpidem in Refractory Insomnia. *J. Clin. Sleep Med.* **2018**, *14*, 1257–1259. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14. Victorri-Vigneau, C.; Dailly, E.; Veyrac, G.; Jolliet, P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: Results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2007**, *64*, 198–209. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Victorri-Vigneau, C.; Feuillet, F.; Wainstein, L.; Grall-Bronnec, M.; Pivette, J.; Chaslerie, A.; Sébille, V.; Jolliet, P. Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *69*, 1965–1972. [[CrossRef](#)]
16. Schifano, F.; Chiappini, S.; Corkery, J.M.; Guirguis, A. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2019**, *22*, 270–277. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. World Health Organization & WHO Expert Committee on Drug Dependence. Meeting (37th: 2015: Geneva, Switzerland). (2016). WHO Expert Committee on Drug Dependence: Thirty-Seventh Report. World Health Organization. 1066. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206452> (accessed on 9 November 2021).
18. Commissioner Office of the FDA Requiring Labeling Changes for Benzodiazepines. FDA. FDA. 2020. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requiring-labeling-changes-benzodiazepines> (accessed on 9 November 2021).
19. STILNOX et Génériques-ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament ET Des Produits de Santé. Available online: <https://archiveansm.integra.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/STILNOX-et-generiques> (accessed on 9 November 2021).
20. Caillet, P.; Rousselet, M.; Gerardin, M.; Jolliet, P.; Victorri-Vigneau, C. Prevalence of zolpidem use in France halved after secure prescription pads implementation in 2017: A SNDS database nested cohort study. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0228495. [[CrossRef](#)]
21. Gerardin, M.; Rousselet, M.; Caillet, P.; Grall-Bronnec, M.; Loué, P.; Jolliet, P.; Victorri-Vigneau, C. French national health insurance database analysis and field study focusing on the impact of secure prescription pads on zolpidem consumption and sedative drug misuse: ZORRO study protocol. *BMJ Open* **2019**, *9*, e027443. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Bezin, J.; Duong, M.; Lassalle, R.; Droz, C.; Pariente, A.; Blin, P.; Moore, N. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2017**, *26*, 954–962. [[CrossRef](#)]
23. Insee-Seniors: France, Portrait Social. Available online: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4238381?sommaire=4238781> (accessed on 9 November 2021).
24. Nubukpo, P.; Clément, J.-P. Medical drug abuse and aging. *Gériatrie Psychol. Neuropsychiatr. Vieillesse* **2013**, *11*, 305–315. [[CrossRef](#)]
25. Del Giorno, R.; Ceschi, A.; Gabutti, L. Benzodiazepines in elderly patients: The dark side of a magic pill. *Rev. Med. Suisse* **2017**, *13*, 282–284.
26. Suleman, F.; Movik, E. Pharmaceutical policies: Effects of educational or regulatory policies targeting prescribers. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, CD013478. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Simoni-Wastila, L.; Ross-Degnan, D.; Mah, C.; Gao, X.; Brown, J.; Cosler, L.E.; Fanning, T.; Gallagher, P.; Salzman, C.; Soumerai, S.B. A retrospective data analysis of the impact of the New York triplicate prescription program on benzodiazepine use in medicaid patients with chronic psychiatric and neurologic disorders. *Clin. Ther.* **2004**, *26*, 322–336. [[CrossRef](#)]
28. Schwartz, H.I.; Blank, K. Regulation of benzodiazepine prescribing practices: Clinical implications. *Gen. Hosp. Psychiatry* **1991**, *13*, 219–224. [[CrossRef](#)]
29. Benedetto, S.R.; Sloan, A.S.; Duncan, B.S. Impact of interventions designed to increase market share and prescribing of fexofenadine at HMOs. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **2000**, *57*, 1778–1785. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Bramness, J.G.; Skurtveit, S.; Furu, K.; Engeland, A.; Sakshaug, S.; Rønning, M. Changes in the sale and use of flunitrazepam in Norway after 1999. *Tidsskr. Nor. Lægeforen.* **2006**, *126*, 589–590.
31. République Française: Arrêté du 22 septembre 2011 Portant Approbation de la Convention Nationale des Médecins Généralistes ET Spécialistes. Available online: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024803740> (accessed on 9 November 2021).
32. Rat, C.; Penhouet, G.; Gaultier, A.; Chaslerie, A.; Pivette, J.; Nguyen, J.M.; Victorri-Vigneau, C. Did the new French pay-for-performance system modify benzodiazepine prescribing practices? *BMC Heal. Serv. Res.* **2014**, *14*, 1–7. [[CrossRef](#)]
33. Arrêt Des Benzodiazépines ET Médicaments Apparentés: Démarche du Médecin Traitant en Ambulatoire. Haute Autorité de Santé. Available online: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire (accessed on 9 November 2021).
34. Touchard, J.; Sabatier, P.; Airagnes, G.; Berdot, S. Consequences of the new zolpidem prescription regulations: A cohort study from the French national healthcare database. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2020**, *76*, 89–95. [[CrossRef](#)]
35. Chambost, E.; Chappuy, M. Impact de la nouvelle réglementation du zolpidem—enquête dans la circonscription départementale du Rhône. *Pharm. Hosp. Clin.* **2018**, *53*, 288–300. [[CrossRef](#)]
36. Rousselot, N.; Pariente, A.; Mansiaux, Y.; Victorri-Vigneau, C. Impact of Secured Prescription Implementation for Zolpidem on Hypnotics Use in France: A Time-Series Analysis on National Data. *Ann. Fam. Med.* **2020**, *18*, 345–348. [[CrossRef](#)]

E. DISCUSSION ET PERSPECTIVE

1. Discussion

1.1 Nécessité d'études spécifiques

Les sujets âgés constituent une nouvelle population, difficile à définir, cependant celle-ci est très importante par sa taille. Cette « grande population » était moins présente lors de la mise sur le marché des premières benzodiazépines, alors qu'elle représente aujourd'hui les plus gros consommateurs de ces molécules. Comme décrit précédemment, la dernière enquête de l'Insee (20) met en évidence une accélération du vieillissement de la population française depuis 40 ans ; les personnes âgées de plus de 65 ans représentent aujourd'hui 20 % de la population totale française (2019), alors qu'elles étaient 13% en 1975. Cette progression est constatée également à l'échelle européenne (35). Il est donc primordial de prendre en compte aujourd'hui cette population dans le développement de nouveaux médicaments ainsi que leur surveillance.

Lors de la mise sur le marché des premières BZD, celles-ci apparaissaient comme « sure » et présentant peu d'effet indésirable. Par ailleurs aucun effet rebond ni syndrome de sevrage n'était décrit. Nous constatons pourtant nombreux de ces symptômes. Dans VigiBase, qui recense tous les EIM déclarés dans les différents systèmes de pharmacovigilance à travers le monde, très peu de rapports d'EIM sont parvenus avant les années 2000 (8% des rapports d'EIM pour l'alprazolam et 9% pour le zolpidem). Depuis leur commercialisation, 6% des cas enregistrés dans VigiBase concernent un cas de dépendance pour l'alprazolam et 4% pour le zolpidem, 13% des rapports concernent des cas d'abus d'alprazolam et 4% pour le zolpidem, auquel s'ajoute pour celui-ci près de 7% d'overdose. Pourtant d'après *Marcus et al*, en 2013, les BZD étaient impliqués dans plus de 7 000 overdoses aux Etats Unis (157).

Dans notre première étude, on constate que chez une très grande majorité de patients, ces symptômes de sevrage étaient d'ordre psychologique et étaient donc susceptibles d'être soulagés par les médicaments BZD/Z-Drugs eux-mêmes. On peut alors émettre l'hypothèse que les patients sont encouragés par ces symptômes à reprendre leur traitement. Même s'ils le souhaitaient, ces patients ne peuvent pas arrêter leur traitement par BZD/Z-Drug : les patients ont ressenti des symptômes de sevrage

relativement rapidement ; une très grande majorité le jour suivant leur tentative d'arrêt du médicament, et ces symptômes ont été identifiés par les patients eux-mêmes.

On dispose aujourd'hui de plus de soixante ans de recul sur l'utilisation des BZD/Z-Drugs, et la très grande majorité des auteurs sur le sujet, ainsi que les autorités compétentes, s'accordent à dire qu'il existe une pharmacodépendance, notamment lorsque ces molécules sont utilisées sur le long terme.

1.2 Importance de la communication avec les patients au-delà des réglementations

Dans leur étude, qui interroge les raisons d'arrêt de traitement du point de vue du patient, *Liebrenz et al* (158) notent que parmi les 3 facteurs encourageant les patients à souhaiter stopper leur traitement (l'inquiétude concernant leur santé, la sensation d'être dépendant, ainsi que des facteurs sociaux extérieurs), les facteurs sociaux extérieurs sont les plus rapportés. Cette étude montre surtout que les patients dépendants, bien que hautement motivés à stopper leur consommation, ont tenté plusieurs fois de stopper leur traitement par BZD, mais devant un syndrome de sevrage important (avec des effets allant des frissons à la dissociation et aux crises épileptiques) l'arrêt n'a pas été possible. En France des mesures ont été mises en œuvre pour améliorer la sécurité de ces prescriptions, comme la limitation de la durée de la prescription (4 semaines non renouvelables pour les Z-drugs ou 12 semaines pour les BZD anxiolytiques) ou encore un système de rémunération à la performance pour les médecins généralistes visant à réduire la prescription de BZD à demi-vie longue. Ces mesures ont cependant échoué, notamment cette dernière ayant conduit à une augmentation des prescriptions de BZD à demi-vie courte sans diminution des BZD à demi-vie longue (159). Plusieurs publications rapportent également des interventions pour réduire la consommation de benzodiazépines, relatant selon les interventions entre 10% et 51% d'arrêt de consommation à court terme (6 mois de suivis) (160–165). L'intervention la plus efficace rapportée est la décroissance progressive avec un suivi psychologique. D'autres interventions faisant intervenir le patient et de l'éducation thérapeutique rapportent également une efficacité à court terme sur l'arrêt des consommations, selon *Tannenbaum et al* (166), pour 27% des patients une autonomisation a permis un arrêt total des BZD à court terme. Dans leur étude, *Gorgel et al* (167) ont étudié les facteurs prédictifs de l'arrêt après une

intervention minimale auprès des patients (un envoi de lettre informative). Leurs résultats sont en accord avec ceux de notre première étude, le nombre de benzodiazépines consommées et la durée de consommation sont fortement corrélés avec le fait que les patients n'arrivent pas à se sevrer.

Dans notre étude portant sur l'évaluation de l'impact de l'obligation de prescription du zolpidem sur une ordonnance sécurisée, nous montrons qu'une mesure réglementaire, bien qu'il semble qu'elle soit plus efficace pour renforcer la sécurité de prescription que des campagnes d'information, n'est pas suffisante à elle seule pour lever l'obstacle à l'arrêt, notamment pour les personnes âgées. Il semble en effet nécessaire de mettre en place une éducation thérapeutique spécifique, voire personnalisée, prenant en compte l'ensemble des comorbidités, ainsi que les facteurs psycho-sociaux permettant une meilleure connaissance des traitements et des risques associés.

En effet, dans notre étude concernant la perception qu'ont les patients de leur traitement, on notait que moins de deux tiers des patients âgés étaient capables de déclarer correctement les raisons pour lesquelles ils prenaient des BZD/Z-Drugs. La bonne connaissance des hypnotiques par les patients peut s'expliquer par les différentes mesures mises en place par les politiques de santé, notamment les mises en garde sur l'action à court terme et la nécessité qui en découle d'une administration juste avant le coucher qui aide les patients à intégrer le motif « pour dormir » à cette prescription, associé au fait que les hypnotiques n'ont qu'une seule indication contrairement aux anxiolytiques. De plus nous avons montré que les patients ayant une meilleure connaissance de leurs traitements étaient ceux ayant la plus grande volonté d'arrêter ces traitements, on peut supposer qu'il existe une sorte de paradoxe dans lequel les patients ne savent pas pourquoi ils prennent le médicament mais ne veulent pas l'arrêter, et finalement, ce manque de connaissance rend l'arrêt du traitement plus difficile. Dans leur étude, *Martin et al* (168) ont expérimenté un outil d'éducation thérapeutique ; ils ont évalué l'efficacité d'une brochure décrivant les risques liés à l'utilisation des BZD chez le sujet âgé, leur indiquant que leur consommation était peut-être à risque et les invitant à tester leur connaissance sur leurs traitements, leur perception du risque de pharmacodépendance, etc. Ainsi ils ont pu constater que pour 45,1% des patients la perception du risque encouru augmentait après la lecture de cette brochure. Parmi les patients considérés à risque, 80% ont amélioré leur connaissance concernant leur traitement.

Par ailleurs, en 2002, *Mah et Upsur* (169) rapportaient que la perception des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des benzodiazépines entre médecins généralistes et patients était différente, et que comme l'avait auparavant indiqué *Britten et al* (170) la mauvaise compréhension entre médecins généralistes et patients étaient très souvent à l'origine d'une mauvaise compliance des patients à l'égard de leur traitement, avec les risques qui en découlent. Le phénomène de dépendance aux BZD, serait, comme l'indique plusieurs auteurs (171–173), bien plus qu'une « simple » pharmacodépendance, mais bien une addiction comportementale, la consommation de BZD répondant ainsi aux problématiques du vieillissement (174) en améliorant leur bien-être. *Fernandez et Cassagne-Pinel* allant jusqu'à avancer le terme d'automédication « *permettant de corriger un rapport au monde vécu comme insatisfaisant* » (171,172) et entretiendrait l'anxiété et la dépression des patients.

Dans les essais cliniques impliquant des médicaments, les aspects médicaux, ainsi que l'aspect économique (parfois) sont explorés ; cependant, alors que leurs importances est connus depuis des décennies, encore aujourd'hui, les aspects sociétaux restent trop souvent non explorés. En effet, d'après *Baksaas & Lunde* (175), les médicaments s'adressant à diverses catégories de personnes, personnel de santé et public. Il apparaît alors nécessaire d'étudier le potentiel d'abus et dépendance des médicaments, leur potentiel de mésusage, ainsi que l'effet des interventions informatives et réglementaires. Or ces aspects et conséquences sociéto-médicales ne sont pas systématiquement explorés avant l'AMM dans les études cliniques, alors même que les conséquences médicales, sociales et économiques d'un EIM ne sont plus à démontrer (176–178), notamment chez les sujets âgés. Notre travail montre que la pharmacosurveillance post AMM, notamment en addictovigilance est aujourd'hui primordiale pour connaître au mieux le profil de risque et de pharmacodépendance, d'un produit de santé, et notamment chez les populations vulnérables.

1.3 Ouvrir les essais cliniques : une nécessité

Aujourd'hui l'évaluation de la pharmacodépendance repose essentiellement sur des études de phase IV, des données épidémiologiques analysés par les CEIP-A. Les différents outils des CEIP-A sont aujourd'hui indispensables dans la détection des signaux d'abus et de dépendance, comme PROMESS, outil permettant la caractérisation des pharmacodépendances médicamenteuse, ou bien OSIAP, permettant de connaître les médicaments donnant lieu à des ordonnances falsifiées.

En effet, l'évaluation de la pharmacodépendance est particulièrement difficile notamment du fait du manque de collaboration des patients : un patient victime d'un EIM n'aura pas de difficulté à en informer son médecin ; en revanche un patient abusant de son traitement aura sans doute plus tendance à entrer dans un comportement « transgressif » dont il ne parlera pas.

La pharmacovigilance et la pharmacodépendance sont complémentaires et doivent coexister afin d'aboutir à une évaluation efficace du profil de potentiel abus et de dépendance des médicaments tout au long de leur développement. Prédire au mieux les situations éventuelles de dépendance, détournement, etc. nécessite une bonne évaluation de la balance bénéfice-risque non seulement de l'utilisation médicale dans l'AMM, mais aussi dans toutes les situations de *off label use* y compris les utilisations non médicales. A cette fin une uniformisation et une adaptation de la réglementation actuelle en terme de pharmacosurveillance est indispensable. En effet, à ce jour comme discuté en introduction, par « principe de précaution » dans la grande majorité des essais cliniques, les populations à risques et vulnérables sont exclus de la population d'étude, les risques liés aux différences de métabolisme ou ceux liés au potentiel de détournements, abus, etc. ne peuvent être appréhendés, ceux d'autant que de nouvelles molécules psychoactive sont développés depuis plusieurs années et échappes aux connaissances acquises pour les classes pharmacologiques connues pour un potentiel d'abus.

En 2018, l'EMA a adopté un texte encourageant l'inclusion de sujets âgées lors du développement de médicaments destinés à la population âgée (39). Depuis, de plus en plus d'essais cliniques inclus cette population, y compris en phase I et II, mais encore peu avec des co-morbidités ou des notions de fragilités (179). Les sujets âgés constituent certes une population relativement hétérogène, cependant la population aujourd'hui vieillissante impose que l'on s'intéresse aux EIM chez ceux-ci, notamment ceux concernant le risque de pharmacodépendance. En revanche peu d'études cliniques inclus des populations ayant des antécédents d'abus ou de dépendance, or les sujets « abuseurs » constituent une population de choix pour détecter des signes d'abus. L'inclusion de ces types de populations posent cependant un certain nombre de questions, notamment éthique, qui peuvent être différents d'un pays à l'autre, ce qui explique la grande hétérogénéité de la réglementation à ce sujet : certains pays, comme les Etats-Unis l'impose, d'autre comme le Canada le recommande ; en France, bien que des évolutions sont notés en termes de réglementation à ce sujet, aucun

texte n'impose aujourd'hui d'inclure des patients « abuseurs » dans des essais cliniques avant la phase IV.

Il est bien connu aujourd'hui qu'un effet indésirable, et notamment ceux concernant la pharmacodépendance, est un obstacle à l'arrêt, il est donc essentiel de pouvoir prédire au mieux ceux-ci dès le développement clinique. Ainsi, il est nécessaire de conduire des essais avec différents schémas thérapeutiques en terme de dose notamment, permettant au mieux de détecter les phénomènes d'abus et de dépendance y compris à des doses élevées et ce dès les phases précoces de développement (phase I et II). Il serait alors judicieux d'inclure dans les évaluations cliniques en phase précoce des méthodologies recherchant spécifiquement ces risques et phénomènes d'abus et de dépendance, à l'image des *designs* recherchant les doses de limites de toxicité. Alors même que la mission de la pharmacovigilance, évaluer et surveiller les risques liés à l'utilisation des médicaments, inclus le risque lié à une autre utilisation que celle prévue (41), les cas de surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreurs médicamenteuses ne sont pas recherchés de manière systématique dans les essais cliniques, notamment dans les essais de phases III. Par ailleurs, même si aujourd'hui, le règlement Européen sur les essais cliniques, permet une surveillance harmonisée des essais cliniques menés au sein de l'UE, la pharmacosurveillance *post market*, via le réseau des CEIP-A, est un système unique en France et n'a pas d'équivalent dans le monde, ce qui rend cette évaluation globale difficile.

1.4 Etre encore plus vigilant en phase IV !

L'addictovigilance, met régulièrement en avant des molécules plus détournées (comme le zolpidem par exemple). Même si cette mise en avant ne concerne pas, en général, le sujet âgé, il serait opportun à être encore plus vigilant sur cette population. En effet de manière générale, quand on pense addiction, détournement, on a une représentation à la base de patient qui ne sont pas des sujets âgés. Et ceci est souvent vérifié, dans les recherches d'effets récréatifs décrits dans les notifications d'addictovigilance, de manière caricaturale, les hommes jeunes sont les plus concernés. L'addictovigilance a déjà mis en évidence des problématiques spécifiques dans des populations vulnérables, telle par exemple la consommation de clonazépan ou de prégabaline chez des mineurs, ou le problème du purple drank, mais rarement chez les sujets âgés. Néanmoins, la population de sujets âgés augmente, les

prescriptions de médicaments psychotropes sont fréquentes dans cette population, Les recommandations de 2022 sur les opioïdes précisent d'ailleurs que dans le cas de prescription d'opioïde, il est nécessaire d'évaluer le risque d'abus avant la prescription et tout au long du traitement au moyen d'échelles spécifiques, chez tous les sujets. Il va falloir mettre en place dans les années à venir des recueils spécifiques, cela représentera un nouveau défi pour l'addictovigilance. Plus que jamais la déprescription commence dès la prescription.

2. Perspectives

2.1 Vers de nouvelles actions en phase IV

Comme nous venons de le voir, les mesures réglementaires ne suffisent pas à elles seules à stopper une consommation chronique de BZD/Z, la collaboration avec le patient semble alors indispensable afin de mieux prescrire et ainsi réduire les effets indésirables et la pharmacodépendance. Cependant, comme nous l'avons vu dans le cadre de notre étude, cette collaboration semble compromise du fait de la faible connaissance qu'ont les patients de leurs traitements.

Outre l'évolution réglementaire, évoquée dans le paragraphe précédent, indispensable à une meilleure balance bénéfice-risque, incluant le risque de pharmacodépendance, un premier axe d'amélioration serait de mettre en place de l'éducation thérapeutique systématique concernant les molécules à potentiel addictif. Cette éducation impose également une meilleure « manière de prescrire » par les médecins généralistes notamment. Réduire la polymédication et les prescriptions inappropriées encore trop nombreuses chez la personne âgée (180,181), permet de réduire le risque d'effets indésirables. Afin de réduire ces prescriptions inappropriées il faut s'appuyer sur des initiatives telles que les *check list* STOPP/START (182–184) permettant de poser les bonnes questions avant une prescription et également éviter ainsi les interactions médicamenteuses non souhaitées. D'autres initiative promouvant une meilleure prescription existe comme Priscus (184,185) ou les critères Beers (185,186).

Par ailleurs, une étude nantaise, piloté par le Dr Jean François HUON, également membre de l'équipe Inserm SPHERE, a récemment obtenue un financement dans le cadre du PREPS : « *Efficacité d'une intervention conjointe médecin généraliste – pharmacien d'officine sur la déprescription de benzodiazépines chez la personne âgée : un essai randomisé pragmatique en cluster en soins de premier recours* ». Cette étude, partant du constat que la prescription raisonnée, et donc la déprescription passe par un temps d'éducation thérapeutique, que le médecin généraliste, bien que volontaire, n'a malheureusement pas toujours à accorder à ses patients, propose d'associer le pharmacien pour faciliter la déprescription des BZD lorsqu'elles ne sont plus indiquées, grâce à l'autonomisation du patient. Le pharmacien, dirigera alors des entretiens motivationnels avec le patient.

Afin d'évaluer l'impact de cette intervention conjointe médecin généraliste – pharmacien d'officine sur la déprescription des BZD chez la personne âgée, ainsi que sur la consommation globale de soins, la qualité de vie et l'anxiété du patient, il sera mesuré à l'aide du SNDS le taux de déprescription. Par ailleurs, l'étude évaluera également l'impact du dispositif de déprescription sur la qualité de vie des patients, les troubles anxieux, la qualité du sommeil, le délai jusqu'à la première hospitalisation après inclusion, le taux d'échec de la déprescription (arrêt puis reprise), la survenue de chutes, la dépendance aux BZD ainsi que l'autonomie, et la consommation d'autres substances suite à l'arrêt des BZD (alcool, phytothérapie, autres substances liées à l'automédication).

Cette étude permettra aussi de déterminer les facteurs de réceptivité à l'intervention et ainsi de dégager un profil type de patient répondeur, mais aussi d'appréhender l'effet du dispositif sur les pratiques professionnelles des médecins et des pharmaciens afin de saisir les freins et leviers à son implémentation.

Ce type d'étude est fondamental afin d'explorer des méthodologies complémentaires d'éducation thérapeutique et d'accompagnement des patients, non seulement vers une bonne connaissance de leurs traitements, mais aussi une utilisation raisonnée des produits de santé.

Plus que jamais, afin de limiter la polymédication, et potentiellement la polymédication inappropriée, il paraît indispensable d'avancer de manière concomitante sur trois axes : l'éducation thérapeutique, la formation des praticiens et la régulation sanitaire.

2.2 Méthodologies nouvelles, nouveaux outcomes

S'il est évident que l'inclusion de patients âgés, de surcroît s'ils sont fragiles, est un vrai challenge, des auteurs ont montré que cela était possible (187–190). Les personnes âgées de plus de 65 ans étant la cohorte de patients à la croissance la plus rapide, et sont ceux plus à risque de développer des maladies chroniques, il est donc essentiel de les inclure dans les essais cliniques pour le développement de médicaments qui leurs seront en grande majorité destinés. Les barrières liées à la surprotection de ces patients, comme aux freins potentiels d'adhésion au suivi protocolaire doivent être levés (187,191). L'ajustement sur l'âge des valeurs de références pour l'inclusion de patients âgés en tant que volontaires sains suggéré par *Park et al* (192) est une piste à explorer.

Il est nécessaire que la réglementation par rapport à ces populations vulnérables évolue, afin de garantir et promouvoir une utilisation sûre, efficace et rationnelle de ces produits de santé.

La gestion des signaux de vigilance sanitaire, qu'ils soient en lien avec la pharmacovigilance ou l'addictovigilance, doit passer par un système de surveillance global. En effet, il est peu probable qu'avec les données du SNIRAM ou celles de la pharmacosurveillance classique, nous aurions pu anticiper les résultats que l'on retrouve dans notre première étude sur la caractérisation des signes de sevrage des BZD. Les études *ad hoc* de phase IV ont donc une place fondamentale dans la pharmacosurveillance. De plus, la pharmacosurveillance traditionnelle, via les CRPV et les CEIP, doit aujourd'hui cohabiter avec une pharmacosurveillance numérique. Aujourd'hui une réflexion au niveau Européen est en cours afin d'intégrer dans les textes réglementaires ces nouveaux outils et ces nouvelles sources.

Récemment la société *Synapse medicine*, *start up* émergeant d'un travail conjoint avec le CRPV de Bordeaux, a créé un outil d'intelligence artificielle « *medication shield* » (193). Cette technologie permet la gestion en temps réel des signalements d'effets indésirables en les codant automatiquement selon la classification MedDRA et en les priorisant par gravité. *Medication shield* pourrait être une aide utile au pharmacovigilant en l'aidant dans la gestion des déclarations de cas d'effets indésirables, notamment les déclarations émanant des patients. A cette fin, *Synapse medicine* s'est associée avec l'ANSM afin de réaliser l'analyse des déclarations liées au vaccin de la COVID-19 et permet ainsi de fluidifier la gestion des déclarations des effets indésirables par les pharmacovigilants, d'assurer une meilleure réactivité et de gérer le très grand volume de déclarations induit par la campagne vaccinale. Si cette technologie fait a priori gagner un temps indéniable aux pharmacovigilants des CRPV, elle ne pourra jamais remplacer l'expérience d'un pharmacovigilant pour l'analyse des cas complexes et/ou rares.

Parmi les outils de la pharmacovigilance numérique, nous pouvons citer les techniques de *social listening* (WEB-ADR et Vigi4MED notamment), qui permettent, en plus de détecter des EIM, de percevoir le ressenti des patients sur un médicament, voire même de détecter des situations d'abus ou de dépendance. Pourtant encore aujourd'hui, on constate une frilosité des détenteurs d'AMM à anticiper ces EIM via l'utilisation du *crawling* des réseaux sociaux. Des études ont montré l'intérêt de ces méthodes, complémentaires à la pharmacovigilance classique dans l'évaluation en continue du

bénéfice-risque (194–197). Ces méthodes de *social listening* ont également toute leur place dans l'évaluation complémentaire des potentiels d'abus et de pharmacodépendance (198,199), compte tenu de la grande difficulté d'obtenir des notifications spontanées provenant directement des patients.

2.3 Utilisation systématique de nouveaux outils d'évaluation complémentaire

La pharmacosurveillance active des produits de santé passe aujourd'hui inévitablement par les patients. Les patients et les associations de patients sont des acteurs qui bousculent le dogme de la pharmacovigilance, notamment dans les maladies chroniques et en oncologie. Depuis quelques années, le National Institutes of Health édite une version *Patient Reported Outcome* (PRO) de ses *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (200,201) utilisé en oncologie pour grader la sévérité des EIM. Ainsi, il devient possible de faire réaliser par le patient un suivi de ces EIM via ces CTCAE-PRO afin de prendre en compte ces EIM en vie réelle, notamment les EIM de faibles intensité, qui ne sont pas toujours pris en compte dans les essais cliniques avant la phase IV.

On peut citer les initiatives telles que *ako@dom* (202) qui permettent un accompagnement des patients dans la transition hôpital/ville en facilitant le suivi des traitements anticancéreux à domicile. Cette technologie permet en effet de faire le pont entre les soignants et le patient, et ainsi via un report en temps réel et une cotation par le patient et/ou un(e) IDE, des EIM, y compris de faible grade. Cette démarche permet une approche globale de la prise en charge des EIM, et ainsi permet d'anticiper des EIM plus sévères et *in fine* améliorer la qualité de vie des patients.

Tout comme le dispositif Asalée (Action en Santé libérale en équipe) (203) qui se développe dans les soins primaires depuis sa création en 2004, ce système permet une réelle coopération pluridisciplinaire et ainsi en fluidifiant le parcours des patients, permet une meilleure prise en charge globale de ces patients atteints de maladie chronique. En effet, on sait que les patients ont une perception de leur maladie, des traitements et des risques associés, différente de celle des professionnels de santé (169,204,205). D'après la revue de *Lang et al* (206), ce que considère un patient comme étant un évènement indésirable est parfois très loin de la définition réglementaire d'un EI, et bien plus proche de leurs relations aux soins et à leur équipe soignante. Dès 1982, *Michael Bury* a mis en évidence le phénomène de *Biographical*

disruption chez les patients atteints de maladie chronique (207,208). Pour ces patients, l'annonce du diagnostic ne permet pas totalement de faire exister la maladie, c'est la mise en œuvre du traitement qui signerait l'entrée en maladie. C'est cette entrée en traitement qui a valeur de rupture biographique, en marquant le passage d'une « maladie diagnostic » à une « maladie symptôme », légitimant la maladie, et impactant la « normalité » et les conditions de vie sociétale, notamment.

Dès lors, il paraît indispensable aujourd'hui d'intégrer le patient dans l'évaluation des EIM qu'il perçoit lui-même comme impactant pour sa qualité de vie, et non plus se concentrer uniquement sur la toxicité immédiate du traitement, en favorisant les études qualitatives ou de design mixte dans l'évaluation des EIM. Le patient devrait être mieux intégré dans le développement clinique, en développant des échelles de cotations des EIM tels que les CTCAE-PRO, afin que le reporting et l'évaluation de ceux-ci soit collaboratives et non plus centrés sur le point de vue du médecin. Un effet indésirable dont un patient se plaint est souvent un effet indésirable qui va diminuer son acceptation et sa compliance au traitement. Les effets ressentis par le patient ne doivent plus être minimisés, tout comme le souligne *Hardy* (209), les effets indésirables attendus ne doivent plus faire écran.

La pharmacovigilance doit s'étendre à un concept de pharmacosurveillance globale, incluant la gestion du risque de toxicité immédiate, le risque de tolérance, d'abus et de pharmacodépendance, ainsi que les spécificités du patient, qu'elles soient physiologiques, comme les différences liées à l'âge ou au sexe biologique, ou sociologiques. Les prescriptions doivent prendre en compte les variations d'opinions et de perceptions du patient afin de sécuriser au mieux la consommation de produit de santé, et *in fine* la réduire lorsque cela est possible.

F. BIBLIOGRAPHIE

1. HAS. Arrêt des benzodiazepines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_rapport_elaboration_arret_benzodiazepines_2015_06_17.pdf
2. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France. [Internet]. [cité 22 oct 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>
3. Doll R. Sir Austin Bradford Hill and the progress of medical science. *BMJ*. 19 déc 1992;305(6868):1521-6.
4. Le développement du médicament [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-developpement-du-medicament>
5. Développement du Médicament [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/medicament-developpement>
6. WHO - Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68861/WHO_EDM_2004.8_fre.pdf;sequence=1
7. Amiel P, Vialla F. La vérité perdue du "code de Nuremberg" : réception et déformations du "code de Nuremberg" en France. *Revue de droit sanitaire et social*. 2009;(4):673-87.
8. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 27 nov 2013;310(20):2191.
9. Déclaration de Tokyo - World Medical Association [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-de-tokyo-de-lamm-directives-a-lintention-des-medecins-en-ce-qui-concerne-la-torture-et-autres-peines-ou-traitements-cruels-inhumains-ou-degradants-en-relation-avec-la-detention-ou-l/>
10. Déclaration de Manille, 1981. 1981;8.
11. Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 (Loi Huriet) [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/loihuriet.pdf>
12. Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020>
13. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1) - Légifrance [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000005823063/>

14. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1). 2012-300 mars 5, 2012.
15. Règlement (UE) No 536/2014 du parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR>
16. Fontelles JB, Korkeaoja J. Règlement (CE) No 1902/2006 du parlement Européen et du Conseil du 20 décembre 2006 modifiant le règlement (CE) no 1901/2006 relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie. :2.
17. Bugeja G, Kumar A, Banerjee AK. Exclusion of elderly people from clinical research: a descriptive study of published reports. *BMJ*. 25 oct 1997;315(7115):1059.
18. Bayer A. Unjustified exclusion of elderly people from studies submitted to research ethics committee for approval: descriptive study. *BMJ*. 21 oct 2000;321(7267):992-3.
19. ICH guideline E7 - Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. 2006;5.
20. Insee - Seniors: France, portrait social [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4238381?sommaire=4238781>
21. Legrain PS. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. 2005;16.
22. Robert L. Mécanismes et mesure du vieillissement. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 1 août 2004;19(4):215-8.
23. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Gerontologist*. août 1997;37(4):433-40.
24. Karunanathan S, Bergman H, Vedel I, Retornaz F. La fragilité : en quête d'un nouveau paradigme clinique et de recherche pertinent. *La Revue de Médecine Interne*. 1 févr 2009;30(2):105-9.
25. Deun PL, Gentric A. Définitions, stratégies préventives et thérapeutiques. Mise au point. 2007;13:14.
26. Darcourt G. Vieillesse normale et vieillissement pathologique. *Encycl Méd Chir Psychiatrie*, 37-560-A10, 2000, 7.
27. Mangerel K, Armand-Branger S, Rhalimi M. Spécificités de la personne âgée et leurs conséquences sur la prise en charge médicamenteuse. 2011;30:7.
28. Schwartz J, Abernethy D. Aging and Medications: Past, Present, Future. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2009;85(1):3-10.
29. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The Influence of Age and Sex on the Clearance of Cytochrome P450 3A Substrates. *Clin Pharmacokinet*. 1 janv 2005;44(1):33-60.
30. Rouleau A, Proulx C, O'Connor K, Bélanger C, Dupuis G. Usage des benzodiazépines chez les personnes âgées : état des connaissances. *smq*. 2003;28(2):149-64.
31. Seivewright N, Dougal W. Withdrawal symptoms from high dose benzodiazepines in poly drug users. *Drug Alcohol Depend*. mars 1993;32(1):15-23.

32. Herr M, Robine JM, Pinot J, Arvieu JJ, Ankri J. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juin 2015;24(6):637-46.
33. Rolland Y, Morley JE. Frailty and polypharmacy. *J Nutr Health Aging.* 1 juin 2016;20(6):645-6.
34. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging.* 2003;20(11):817-32.
35. European Commission. Statistical Office of the European Union. Ageing Europe: looking at the lives of older people in the EU : 2020 edition. [Internet]. LU: Publications Office; 2020 [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2785/628105>
36. EMA Geriatric Medicines Strategy [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-analysis-scientific-guidelines-european-medicines-agency-geriatric-medicines-strategy_en.pdf
37. Cerreta F, Eichler HG, Rasi G. Drug Policy for an Aging Population — The European Medicines Agency's Geriatric Medicines Strategy [Internet]. <http://dx.doi.org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1056/NEJMp1209034>. Massachusetts Medical Society; 2012 [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1209034>
38. Adequacy of Guidance on the Elderly Regarding Medicinal Products for Human Use. 2007;28.
39. Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population. :23.
40. Larousse É. Définitions : pharmacovigilance - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/pharmacovigilance/60146>
41. Ministère des Solidarités et de la Santé. Ministère des Solidarités et de la Santé - La pharmacovigilance [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
42. Organisation mondiale de la Santé. Indicateurs de l'OMS pour la pharmacovigilance : un manuel pratique pour l'évaluation des systèmes de pharmacovigilance [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2019 [cité 21 mars 2022]. 78 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311240>
43. ANSM -Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments y compris les médicaments de thérapie innovante - Tome II. Vigilance des essais cliniques [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/17/avis-aux-promoteurs-d-essais-cliniques-de-medicaments-tome-2-vigilance-des-essais-cliniques-11022020.pdf>
44. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Annex I - Definitions (Rev 4). :33.
45. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). :144.

46. 2006 - E 2 A Clinical Safety Data Management Definitions.pdf [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf
47. ICH - Guideline for good clinical practice E6(R2) [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf
48. Arrêté du 16 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro - Légifrance [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000006054294/>
49. Clinical Trial Facilitation Group - Q&A document – Reference Safety Information [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2017_11_CTFG_Question_and_Answer_on_Reference_Safety_Information_2017.pdf
50. ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data elements and message specification - implementation guide [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-4.pdf
51. Council for international organizations of medical sciences [Internet]. COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://cioms.ch/>
52. ICH guideline E2F on development safety update report [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-26.pdf
53. Roulet L, Ballereau F, Lapeyre-Mestre M, Joris-Frasseren M, Asseray N. [Developing a terminology in the French language for clinical practice and research in drug safety]. *Thérapie*. juin 2015;70(3):283-92.
54. Miller RR. Drug surveillance utilizing epidemiologic methods. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am J Hosp Pharm*. juill 1973;30(7):584-92.
55. Edwards IR. The management of adverse drug reactions: from diagnosis to signal. *Thérapie*. 1 nov 2001;56(6):727-33.
56. Aronson JK. A Dictionary of Pharmacology and Allied Topics (2nd edition). *Trends in Pharmacological Sciences*. 20(3):125.
57. Pirmohamed M, Kitteringham NR, Kevin Park B. The Role of Active Metabolites in Drug Toxicity. *Drug-Safety*. 1 août 1994;11(2):114-44.
58. O'Donnell J. *Detection of New Adverse Drug Reactions*, 4th Edition. 1999;

59. Ferner RE, Aronson JK. Errors in prescribing, preparing, and giving medicines: definition, classification, and prevention. In: Aronson JK, Elis J, éditeurs. Side Effects of Drugs Annual [Internet]. Elsevier; 1999 [cité 21 sept 2021]. p. xxiii-xxxvi. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378608099800051>
60. Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <http://digicollection.org/hss/fr/d/Jh2934e/>
61. Bousquet C, Lagier G, Lillo-Le Louët A, Le Beller C, Venot A, Jaulent MC. Appraisal of the MedDRA conceptual structure for describing and grouping adverse drug reactions. Drug Saf. 2005;28(1):19-34.
62. UMC | Learn more about WHO-ART [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/vigibase/services/learn-more-about-who-art/>
63. Classification of Diseases (ICD) [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
64. Davies DM, Ashton CH, Rao JG, Rawlins MD, Routledge PA, Savage RL, et al. Comprehensive clinical drug information service: first year's experience. Br Med J. 8 janv 1977;1(6053):89-90.
65. Royer RJ. Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. Pharmacoepidemiol Drug Saf. oct 1997;6 Suppl 3:S43-50.
66. Hartigan-Go KY, Wong JQ. Inclusion of therapeutic failures as adverse drug reactions. In: Aronson JK, éditeur. Side Effects of Drugs Annual [Internet]. Elsevier; 2000 [cité 21 sept 2021]. p. xxvii-xxxiii. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378608000800069>
67. Bégaud B, Chaslerie A, Haramburu F. [Organization and results of drug vigilance in France]. Rev Epidemiol Sante Publique. 1994;42(5):416-23.
68. Montastruc JL, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C, et al. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods - ScienceDirect [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X0600217X?via%3Dihub>
69. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs JL, Jonville-Béra AP, Lagier G, et al. Validation d'une échelle de mesure : exemple de l'échelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux. Therapies. 1 janv 2005;60(1):39-45.
70. Chapitre III : Addictovigilance (Article L5133-1) - Légifrance [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171377/
71. Glossaire ANSM [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/glossaire>
72. Article R5219-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006801337/1999-04-01
73. Spreux A, Baldin B, Chichmanian RM. La pharmacovigilance en pratique. Transfusion Clinique et Biologique. 1 août 1999;6(4):254-9.

74. Albengres E. La Pharmacovigilance I. Structure et activités du système Français [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0338989801800913?token=FFD71AEE3DF0F5321CA9740677CBF6204B2925C500F7D8C1B929F2DFD8FC70A95465B30B9A8AA54A9B5063E681C49814&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210504152643>
75. Article L5121-25 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025086413/
76. Nos missions - Les comités scientifiques permanents - ANSM [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-organisation/nos-instances/p/les-comites-scientifiques-permanents>
77. Décret no 99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance, modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) - Légifrance [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000393106/>
78. Convention unique sur les stupéfiants [Internet]. Nations Unies : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/fr/treaties/single-convention.html](http://www.unodc.org/unodc/fr/treaties/single-convention.html)
79. Nos missions - Organiser les vigilances - ANSM [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/organiser-les-vigilances>
80. Article R5132-113 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034687202/2021-08-27/
81. Baumevielle M, Miremont G, Haramburu F, Maurain C, Bégaud B. [The French system of evaluation of dependence: establishment in a legal system]. *Thérapie*. févr 2001;56(1):15-22.
82. Article R5132-114 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034687195/2017-05-11
83. Micaleff J, Jolliet P, Victorri-Vigneau C, Mallaret M, Richard N, Haramburu F, et al. [First meeting of the French CEIP (centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance). Assessment of the abuse and pharmacodependence potential during drug development]. *Thérapie*. févr 2008;63(1):55-65.
84. Peyrière H, Eiden C, Mallaret M, Victorri-Vigneau C. Medical complications of psychoactive substances with abuse risks: Detection and assessment by the network of French addictovigilance centres. *Thérapies*. 1 déc 2016;71(6):563-73.
85. OPPIDUM surveillance program: 20 years of information on drug abuse in France - Frauger - 2013 - *Fundamental & Clinical Pharmacology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/fcp.12024>
86. Boeuf O, Lapeyre-Mestre M, French Network of Centers for Evaluation and Information Pharmacodependence (CEIP). Survey of forged prescriptions to investigate risk of psychoactive medications abuse in France: results of OSIAP survey. *Drug Saf*. 2007;30(3):265-76.

87. Lapeyre-Mestre M, Damase-Michel C, Adams P, Michaud P, Montastruc JL. Falsified or forged medical prescriptions as an indicator of pharmacodependence: a pilot study. Community pharmacists of the Midi-Pyrénées. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52(1):37-9.
88. Djezzar S, Questel F, Burin E, Dally S, French Network of Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence. Chemical submission: results of 4-year French inquiry. *Int J Legal Med*. mai 2009;123(3):213-9.
89. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ich.org/>
90. Tietje C, Brouder A, éditeurs. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cité 6 juill 2021]. p. 1041-53. Disponible sur: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml
91. Hartmann K, Doser AK, Kuhn M. Postmarketing safety information: how useful are spontaneous reports? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. avr 1999;8 Suppl 1:S65-71.
92. Faich GA. US adverse drug reaction surveillance 1989-1994. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. nov 1996;5(6):393-8.
93. Goldman SA. Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clinical Therapeutics*. 1 janv 1998;20:C40-4.
94. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T, Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol*. août 1998;54(6):483-8.
95. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.
96. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Thérapies*. 1 avr 2016;71(2):171-8.
97. DANGOUMAU J, JD, JC E, JJ. Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. METHODE D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS. 1978;
98. BEGAUD B, EVREUX JC, JOUGLARD J, LAGIER G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments: actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie (Paris)*. 1985;40(2):111-8.
99. A method for estimating the probability of adverse drug reactions - Naranjo - 1981 - Clinical Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/clpt.1981.154?casa_token=kluVs_QLB CsAAAAA:QjPjF92mGjhFlnvhOhH0T_VOBxeNetpj3R4LdlvCuiJ2iP9I8szevAnIs71CMhHliyjrpXy-DSVhZYA
100. WHO. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: https://www.who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf

101. Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Jolliet P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br J Clin Pharmacol.* août 2007;64(2):198-209.
102. Lapeyre-Mestre M, Dupui M. Système de surveillance en addictovigilance : quelles données pharmacoépidémiologiques à l'échelle de l'Europe ? *Therapies.* 1 mars 2015;70(2):147-56.
103. About the EMCDDA | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/about_en
104. Directive 2010/84/UE du Parlement Européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain - Légifrance [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000023365000>
105. Règlement (UE) no 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) no 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) no 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. :16.
106. European Medicines Agency - Good pharmacovigilance practices [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
107. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). :68.
108. Benabdallah G, Bencheikh RS. Ampleur et facteurs contributifs aux Effets Indésirables des Médicaments. :60.
109. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biology of Sex Differences.* 5 juin 2020;11(1):32.
110. JPMA. Early Post-marketing Phase Vigilance [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2015_ch04.pdf
111. Rawson NSB, Pearce GL, Inman WHW. Prescription-event monitoring: Methodology and recent progress. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1 janv 1990;43(5):509-22.
112. Hauben M, Madigan D, Gerrits CM, Walsh L, Van Puijenbroek EP. The role of data mining in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf.* sept 2005;4(5):929-48.
113. Hauben M, Patadia V, Gerrits C, Walsh L, Reich L. Data Mining in Pharmacovigilance. *Drug-Safety.* 1 oct 2005;28(10):835-42.
114. Wilson AM, Thabane L, Holbrook A. Application of data mining techniques in pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2004;57(2):127-34.

115. Data Mining Techniques in Pharmacovigilance: Analysis of the Publicly Accessible FDA Adverse Event Reporting System (AERS) | IntechOpen [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/data-mining-applications-in-engineering-and-medicine/data-mining-techniques-in-pharmacovigilance-analysis-of-the-publicly-accessible-fda-adverse-event-re>
116. Evans SJW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2001;10(6):483-6.
117. Bousquet C, Henegar C, Jaulent MC. Apport d'une modélisation ontologique pour la détection du signal en pharmacovigilance. In: Matta N, éditeur. 15èmes Journées francophones d'Ingénierie des Connaissances [Internet]. Lyon, France: Presses universitaires de Grenoble; 2004 [cité 13 juill 2021]. p. 187-98. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00367625>
118. Finney DJ. Systemic signalling of adverse reactions to drugs. *Methods Inf Med*. janv 1974;13(1):1-10.
119. ICH guideline E2E - Planning of pharmacovigilance activities. 2006;16.
120. Bagheri H, Lacroix I, Guitton E, Damase-Michel C, Montastruc JL. Cyberpharmacovigilance : les réseaux sociaux sont-ils utiles en pharmacovigilance ? *Therapies*. 1 avr 2016;71(2):229-33.
121. Audeh B, Beigbeder M, Zimmermann A, Jaillon P, Bousquet C. Vigi4Med Scraper: A Framework for Web Forum Structured Data Extraction and Semantic Representation. Choo KKR, éditeur. *PLoS ONE*. 25 janv 2017;12(1):e0169658.
122. Dietrich J, Gattepaille LM, Grum BA, Jri L, Lerch M, Sartori D, et al. Adverse Events in Twitter- Development of a Benchmark Reference Dataset: Results from IMI WEB-RADR. *Drug Saf*. mai 2020;43(5):467-78.
123. WEB-RADR [Internet]. WEB-RADR. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://web-radr.eu/>
124. Librax (Chlordiazépoxyde) - Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67627992&typedoc=R&ref=R0337974.htm>
125. Valium (Diazépam) - Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60290800&typedoc=R&ref=R0354863.htm>
126. Dalmène - Minigraphie [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=67345021>
127. Xanax (Alprazolam) - Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69847791&typedoc=R&ref=R0362857.htm>

128. Stilnox (zolpidem) - Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63179285&typedoc=R&ref=R0372654.htm>
129. HAS - RCP Commun aux benzodiazépine [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/arret_des_bzd_-_rcp_commun_aux_bzd.pdf
130. VigiAccess [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <http://vigiaccess.org/>
131. Bogunovic OJ, Greenfield SF. Practical geriatrics: Use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatr Serv.* mars 2004;55(3):233-5.
132. Kovess V, Valla JP, Tousignant M. Psychiatric Epidemiology in Quebec: An Overview. *Can J Psychiatry.* 1 juin 1990;35(5):414-8.
133. Péliissolo A, Boyer P, Lépine JP, Bisserbe JC. Epidemiology of the use of anxiolytic and hypnotic drugs in France and in the world. *Encephale.* juin 1996;22(3):187-96.
134. Lagnaoui R, Bégaud B, Moore N, Chaslerie A, Fourrier A, Letenneur L, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: A nested case-control study. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1 mars 2002;55(3):314-8.
135. Lagnaoui R, Moore N, Dartigues JF, Fourrier A, Bégaud B. Benzodiazepine use and wine consumption in the French elderly. *Br J Clin Pharmacol.* oct 2001;52(4):455-60.
136. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire
137. Closser MH. Benzodiazepines and the elderly. A review of potential problems. *J Subst Abuse Treat.* 1991;8(1-2):35-41.
138. Petrovic M, Mariman A, Warie H, Afschrift M, Pevernagie D. Is There a Rationale for Prescription of Benzodiazepines in the Elderly? Review of the Literature. *Acta Clinica Belgica.* 1 févr 2003;58(1):27-36.
139. Victorri-Vigneau C, Laforgue EJ, Grall-Bronnec M, Guillou-Landreat M, Rousselet M, Guerlais M, et al. Are Seniors Dependent on Benzodiazepines? A National Clinical Survey of Substance Use Disorder. *Clin Pharmacol Ther.* 29 août 2020;
140. Nantes University Hospital. Assessment of Problematic Use of Benzodiazepines and Z Drugs in the Elderly in France: a Public Health Issue [Internet]. clinicaltrials.gov; 2013 août [cité 21 juill 2022]. Report No.: NCT01920581. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920581>
141. Gérardin M, Rousselet M, Caillet P, Grall-Bronnec M, Loué P, Jolliet P, et al. French national health insurance database analysis and field study focusing on the impact of secure prescription pads on zolpidem consumption and sedative drug misuse: ZORRO study protocol. *BMJ Open* [Internet]. 28 juin 2019 [cité 11 févr 2020];9(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6609064/>

142. Nantes University Hospital. Impact of Regulatory Framework Change for Zolpidem Prescriptions (Secure Prescription) on Consumption and Misuse of Sedatives Drugs. [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03584542); 2022 janv [cité 21 juill 2022]. Report No.: NCT03584542. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03584542>
143. Gérardin M, Guerlais M, Guillou-Landréat M, Grall-Bronnec M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. Consommation de benzodiazépines chez le sujet âgé : quelles particularités ? *European Psychiatry*. nov 2015;30(S2):S44-S44.
144. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ich.org/publication/understanding-meddra-dictionary-regulatory-activities>
145. Jaye C, Hope J, Martin IR. What do general practice patients know about their prescription medications? *N Z Med J*. 27 sept 2002;115(1162):U183.
146. Akici A, Kalaça S, Uğurlu MÜ, Toklu HZ, İskender E, Oktay Ş. Patient knowledge about drugs prescribed at primary healthcare facilities. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2004;13(12):871-6.
147. Chan FW kin, Wong FY yan, So WY, Kung K, Wong CK man. How much do elders with chronic conditions know about their medications? *BMC Geriatr*. déc 2013;13(1):1-7.
148. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours
149. [plaquette_osiap_2017.pdf](http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_osiap_2017.pdf) [Internet]. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_osiap_2017.pdf
150. [plaquette_osiap_2018_finale.pdf](http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_osiap_2018_finale.pdf) [Internet]. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_osiap_2018_finale.pdf
151. Résultats de l'Enquêtes OSIAP; 2019 [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/09/Resume-enquete-OSIAP-2019.pdf>
152. Chambost E, Chappuy M. Impact de la nouvelle réglementation du zolpidem – enquête dans la circonscription départementale du Rhône. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 1 oct 2018;53(4):288-300.
153. Rousselot N, Pariente A, Mansiaux Y, Victorri-Vigneau C. Impact of Secured Prescription Implementation for Zolpidem on Hypnotics Use in France: A Time-Series Analysis on National Data. *The Annals of Family Medicine*. 1 juill 2020;18(4):345-8.
154. Touchard J, Sabatier P, Airagnes G, Berdot S, Sabatier B. Consequences of the new zolpidem prescription regulations: a cohort study from the French national healthcare database. *Eur J Clin Pharmacol*. 13 oct 2019;
155. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. août 2017;26(8):954-62.
156. Caillet P, Rousselet M, Gérardin M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. Prevalence of zolpidem use in France halved after secure prescription pads implementation in 2017: A SNDSdatabase nested cohort study. *PLoS ONE*. 2020;15(2):e0228495.

157. Bachhuber MA, Hennessy S, Cunningham CO, Starrels JL. Increasing Benzodiazepine Prescriptions and Overdose Mortality in the United States, 1996–2013. *Am J Public Health*. 1 avr 2016;106(4):686-8.
158. Liebrez M, Gehring MT, Buadze A, Caflisch C. High-dose benzodiazepine dependence: a qualitative study of patients' perception on cessation and withdrawal. *BMC Psychiatry*. 13 mai 2015;15:116.
159. Rat C, Penhouet G, Gaultier A, Chaslerie A, Pivette J, Nguyen JM, et al. Did the new French pay-for-performance system modify benzodiazepine prescribing practices? *BMC Health Serv Res*. 11 juill 2014;14:301.
160. Gould RL, Coulson MC, Patel N, Highton-Williamson E, Howard RJ. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *The British Journal of Psychiatry*. févr 2014;204(2):98-107.
161. Vicens C, Fiol F, Llobera J, Campoamor F, Mateu C, Alegret S, et al. Withdrawal from long-term benzodiazepine use: randomised trial in family practice. *Br J Gen Pract*. 1 déc 2006;56(533):958-63.
162. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trial in primary care. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24526745>
163. Cormack MA, Sweeney KG, Hughes-Jones H, Foot GA. Evaluation of an easy, cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice. *Br J Gen Pract*. 1 janv 1994;44(378):5-8.
164. Ten Wolde GB, Dijkstra A, van Empelen P, van den Hout W, Neven AK, Zitman F. Long-term effectiveness of computer-generated tailored patient education on benzodiazepines: a randomized controlled trial. *Addiction*. avr 2008;103(4):662-70.
165. Bashir K, King M, Ashworth M. Controlled evaluation of brief intervention by general practitioners to reduce chronic use of benzodiazepines. *Br J Gen Pract*. sept 1994;44(386):408-12.
166. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med*. juin 2014;174(6):890-8.
167. Gorgels W, Oude Voshaar R, Mol A, van de Lisdonk E, van Balkom A, Breteler M, et al. Predictors of discontinuation of benzodiazepine prescription after sending a letter to long-term benzodiazepine users in family practice. *Family Practice*. 1 févr 2006;23(1):65-72.
168. Martin P, Tamblyn R, Ahmed S, Tannenbaum C. A drug education tool developed for older adults changes knowledge, beliefs and risk perceptions about inappropriate benzodiazepine prescriptions in the elderly. *Patient Educ Couns*. juill 2013;92(1):81-7.
169. Mah L, Upshur REG. Long term benzodiazepine use for insomnia in patients over the age of 60: discordance of patient and physician perceptions. *BMC Fam Pract*. 8 mai 2002;3:9.
170. Britten N, Stevenson FA, Barry CA, Barber N, Bradley CP. Misunderstandings in prescribing decisions in general practice: qualitative study. *BMJ*. 19 févr 2000;320(7233):484-8.

171. Soigner les toxicomanes - Alain Morel , François Hervé , Bernard... - Librairie Eyrolles [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.eyrolles.com/Sciences/Livre/soigner-les-toxicomanes-9782100067411/>
172. Fernandez L, Cassagne-Pinel C. Addiction aux benzodiazépines et symptomatologie anxieuse et dépressive chez les sujets âgés. *L'Encéphale*. 1 janv 2001;459-74.
173. Pédinielli, JL, Rouan, G, Bertagne, P. Psychopathologie des addictions [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: https://www.puf.com/content/Psychopathologie_des_addictions_0
174. Nubukpo P, Clément JP. [Medical drug abuse and aging]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. sept 2013;11(3):305-15.
175. Baksaas I, Lunde PKM. National drug policies: the need for drug utilization studies. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1 janv 1986;7:331-4.
176. Apretna E, Haramburu F, Taboulet F, Bégau B. Conséquences médicales et socio-économiques des effets indésirables médicamenteux. *La Presse Médicale*. 1 févr 2005;34(4):271-6.
177. Detournay B, Fagnani F, Pouyane P, Haramburu F, Bégau B, Welsch M, et al. [Cost of hospitalizations for adverse drug effects]. *Thérapie*. févr 2000;55(1):137-9.
178. Goettler M, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring--cost and benefit considerations. Part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. oct 1997;6 Suppl 3:S79-90.
179. van Deudekom FJ, Postmus I, van der Ham DJ, Pothof AB, Broekhuizen K, Blauw GJ, et al. External validity of randomized controlled trials in older adults, a systematic review. *PLoSOne*. 2017;12(3):e0174053.
180. 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):871-9.
181. Golden AG, Preston RA, Barnett SD, Llorente M, Hamdan K, Silverman MA. Inappropriate Medication Prescribing in Homebound Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999;47(8):948-53.
182. de Ruiter SC, Biesheuvel SS, van Haelst IMM, van Marum RJ, Jansen RWMM. To STOPP or to START? Potentially inappropriate prescribing in older patients with falls and syncope. *Maturitas*. janv 2020;131:65-71.
183. Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Inappropriate prescription in older patients: The STOPP/ START criteria. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*. 2009;44(5):273-9.
184. de Agustín Sierra L, Rodríguez Salazar J, Jiménez-Muñoz AB, Molina Hernández MJ, Bermejo Bescós P, Iglesias Peinado I, et al. Potentially inappropriate medication in acute hospitalized elderly patients with polypharmacy: an observational study comparing PRISCUS, STOPP, and Beers criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. mai 2021;77(5):757-66.
185. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. août 2010;107(31-32):543-51.

186. Beers E, Egberts TCG, Leufkens HGM, Jansen PAF. Information for adequate prescribing to older patients : an evaluation of the product information of 53 recently approved medicines. *Drugs Aging*. avr 2013;30(4):255-62.
187. Research: The challenges of clinical trials in the exclusion zone: The case of the frail elderly - Ridda - 2008 - Australasian Journal on Ageing - Wiley Online Library [Internet]. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1741-6612.2008.00288.x>
188. Miller KL, McKeever P, Coyte PC. Recruitment issues in healthcare research: the situation in home care. *Health & Social Care in the Community*. 2003;11(2):111-23.
189. Harris R, Dyson E. Recruitment of frail older people to research: lessons learnt through experience. *Journal of Advanced Nursing*. 2001;36(5):643-51.
190. Broekhuizen K, Pothof A, de Craen AJM, Mooijaart SP. Characteristics of randomized controlled trials designed for elderly: a systematic review. *PLoSOne*. 2015;10(5):e0126709.
191. Levy B, Kostea J, Slade M, Myers L. Exclusion of elderly persons from health-risk behavior clinical trials. *Preventive Medicine*. 1 août 2006;43(2):80-5.
192. Park S, Oh DS, Yoo HR, Kang B. Age-adjusted reference values could be used for screening healthy older people in clinical trials. *Maturitas*. 1 avr 2013;74(4):383-5.
193. Létinier L, Jouganous J, Benkebil M, Bel-Létoile A, Goehrs C, Singier A, et al. Artificial Intelligence for Unstructured Healthcare Data: Application to Coding of Patient Reporting of Adverse Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther*. août 2021;110(2):392-400.
194. Seifert HA, Malik RE, Bhattacharya M, Campbell KR, Okun S, Pierce C, et al. Enabling social listening for cardiac safety monitoring: Proceedings from a drug information association-cardiac safety research consortium cosponsored think tank. *Am Heart J*. déc 2017;194:107-15.
195. Powell GE, Seifert HA, Reblin T, Burstein PJ, Blowers J, Menius JA, et al. Social Media Listening for Routine Post-Marketing Safety Surveillance. *Drug Saf*. 1 mai 2016;39(5):443-54.
196. Caster O, Dietrich J, Kürzinger ML, Lerch M, Maskell S, Norén GN, et al. Assessment of the Utility of Social Media for Broad-Ranging Statistical Signal Detection in Pharmacovigilance: Results from the WEB-RADR Project. *Drug Saf*. déc 2018;41(12):1355-69.
197. Pierce CE, Bouri K, Pamer C, Proestel S, Rodriguez HW, Van Le H, et al. Evaluation of Facebook and Twitter Monitoring to Detect Safety Signals for Medical Products: An Analysis of Recent FDA Safety Alerts. *Drug Saf*. avr 2017;40(4):317-31.
198. Sarker A, O'Connor K, Ginn R, Scotch M, Smith K, Malone D, et al. Social Media Mining for Toxicovigilance: Automatic Monitoring of Prescription Medication Abuse from Twitter. *Drug Saf*. 1 mars 2016;39(3):231-40.
199. Borchert JS, Wang B, Ramzanali M, Stein AB, Malaiyandi LM, Dineley KE. Adverse Events Due to Insomnia Drugs Reported in a Regulatory Database and Online Patient Reviews: Comparative Study. *J Med Internet Res [Internet]*. 8 nov 2019 [cité 17 sept 2020];21(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6874799/>
200. Overview of the PRO-CTCAE [Internet]. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: <https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/overview.html>

201. Kluetz PG, Chingos DT, Basch EM, Mitchell SA. Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Measuring Symptomatic Adverse Events With the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 1 mai 2016;(36):67-73.
202. AKO@dom-PICTO [Internet]. NEON réseau de cancérologie Grand Est. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.onco-grandest.fr/akodom-picto/akodom-picto-2/>
203. Fournier C. Action de santé libérale en équipe (Asalée) : un espace de transformation des pratiques en soins primaires. :8.
204. Laforgue EJ, Jobert A, Rousselet M, Grall-Bronnec M, FAN network, Jolliet P, et al. Do older people know why they take benzodiazepines? A national French cross-sectional survey of long-term consumers. *Int J Geriatr Psychiatry*. août 2020;35(8):870-6.
205. Deacon BJ, Abramowitz JS. Patients' perceptions of pharmacological and cognitive-behavioral treatments for anxiety disorders. *Behavior Therapy*. 1 mars 2005;36(2):139-45.
206. Lang S, Garrido MV, Heintze C. Patients' views of adverse events in primary and ambulatory care: a systematic review to assess methods and the content of what patients consider to be adverse events. *BMC Fam Pract*. 27 janv 2016;17(1):6.
207. Bury M. Chronic illness as biographical disruption. *Sociology of Health & Illness*. 1982;4(2):167-82.
208. Locock L, Ziébland S. Mike Bury: Biographical Disruption and Long-Term and Other Health Conditions. In: Collyer F, éditeur. *The Palgrave Handbook of Social Theory in Health, Illness and Medicine* [Internet]. London: Palgrave Macmillan UK; 2015 [cité 30 déc 2021]. p. 582-98. Disponible sur: https://doi.org/10.1057/9781137355621_37
209. Hardy AC. Oser l'incertain. L'imputation des effets indésirables médicamenteux. *Anthropologie & Santé Revue internationale francophone d'anthropologie de la santé* [Internet]. 3 nov 2019 [cité 4 mai 2021];(19). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/anthropologiesante/4777>

Titre : Analyse de la place des études de phase IV pour l'évaluation du risque médicamenteux dans les populations vulnérables.

Mots clés : Essais cliniques, population vulnérable, sujet âgé, pharmacodépendance, santé publique

Résumé : Durant le développement clinique, une surveillance du risque encouru par le patient, est réalisée. Cependant, lors de la mise sur le marché d'un produit de santé, la connaissance de sa balance bénéfice-risque n'est que parcellaire. Le système de surveillance post AMM, qui permet d'actualiser cette balance, est basé essentiellement sur la notification spontanée d'effets indésirables. Quelle est la nécessité d'études de phase IV, en complément des données d'essais cliniques et de l'évaluation de pharmacovigilance ? L'objectif de nos travaux de recherche est d'étudier l'approche complémentaire des études de phase IV et leur intérêt par rapport aux études de phase III et aux données de pharmacovigilance, en se focalisant sur un exemple de population peu étudiée des essais cliniques, les sujets âgés,

et de médicaments anciens, les benzodiazépines et un effets survenant lors de l'utilisation au long cours, la pharmacodépendance. Notre travail montre que les études post AMM sont primordiales pour connaître le profil de risque et de pharmacodépendance d'un médicament, évolutif tout au long de la « vie ». Prédire au mieux les situations éventuelles de dépendance, détournement, etc. nécessite une bonne évaluation de la balance bénéfice-risque non seulement de l'utilisation médicale dans l'AMM, mais aussi dans toutes les situations de *off label use* y compris les utilisations non médicales. Ces données sont indispensables pour comprendre les freins à l'applications des recommandations ou réglementation de bon usage.

Title : Analysis of the place of phase IV studies for drug risk assessment in vulnerable populations.

Keywords : Clinical trials, vulnerable population, elderly, drug dependence, public health

Abstract : During clinical development, the risk to the patient is monitored. However, when a health product is placed on the market, knowledge of its benefit-risk balance is only fragmentary. The post-marketing surveillance system, which makes it possible to update this balance, is based essentially on spontaneous reporting of adverse effects. What is the need for phase IV studies, in addition to clinical trial data and pharmacovigilance evaluation? The objective of our research is to study the complementary approach of phase IV studies and their interest in relation to phase III studies and pharmacovigilance data, by focusing on an example of a population that is little studied in clinical trials, the elderly,

and old drugs, benzodiazepines and an effect occurring during long-term use, drug dependence. Our work shows that post-marketing studies are essential to know the risk and dependence profile of a drug, which evolves throughout its "life". Predicting possible situations of dependence, detour, etc. requires a good evaluation of the benefit-risk balance not only for medical use in the MA, but also in all off-label use situations, including non-medical use. These data are essential to understand the obstacles to the application of recommendations or regulations on proper use.