



**HAL**  
open science

# Mésusage des médicaments : caractérisation et évaluation. Cas des benzodiazépines et opiacés faibles.

Allison Singier

## ► To cite this version:

Allison Singier. Mésusage des médicaments : caractérisation et évaluation. Cas des benzodiazépines et opiacés faibles.. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2022. Français. NNT : 2022BORD0108 . tel-03917141

**HAL Id: tel-03917141**

**<https://theses.hal.science/tel-03917141v1>**

Submitted on 1 Jan 2023

**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.

THÈSE PRÉSENTÉE POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE**

**L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE SOCIÉTÉ, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE

Spécialité Pharmacologie, option Pharmaco-épidémiologie, Pharmacovigilance

Thèse préparée dans le cadre de l'École Universitaire de Recherche *Digital Public Health*

# **Mésusage des médicaments : caractérisation et évaluation**

## **Cas des benzodiazépines et opiacés faibles**

Par Allison SINGIER

Sous la direction de Francesco SALVO

Soutenue le 24 Mars 2022

### **Membres du jury**

BEGAUD, Bernard	Professeur Émérite, Université de Bordeaux	Président
AUTHIER, Nicolas	PU-PH, Université de Clermont-Ferrand	Rapporteur
MORIDE, Yola	<i>Full Professor</i> , Université Rutgers	Rapportrice
BEDOUCHE, Pierrick	PU-PH, Université de Grenoble	Examineur
SAILLOUR-GLENISSON, Florence	PH, Université de Bordeaux	Examinatrice
SALVO, Francesco	MCU-PH, Université de Bordeaux	Directeur de thèse
PARIENTE, Antoine	PU-PH, Université de Bordeaux	Membre invité



## **Unité de recherche**

Université de Bordeaux

Inserm U1219 *Bordeaux Population Health Research Center*

Équipe AHead “*Assessing Health in a Digitalizing real-world setting: pharmacoepi and beyond*”

Université de Bordeaux

Site Carreire, Service de Pharmacologie Médicale, Bâtiment 1A, RDC, Case 36

146 rue Léo Saignat

33000 Bordeaux, France

## REMERCIEMENTS

*Aux membres du jury,*

***Monsieur le Professeur Bernard Bégaud***

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury, ainsi que pour les discussions toujours pertinentes et enrichissantes. C'est avec une joie non dissimulée que je boucle mon cursus universitaire en pharmaco-épidémiologie après l'avoir commencé dès le master 1 à vos côtés.

***Monsieur le Professeur Nicolas Authier***

***Madame la Professeure Yola Moride***

***Monsieur le Professeur Pierrick Bedouch***

***Madame la Docteure Florence Saillour-Glenisson***

Je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

***Monsieur le Professeur Antoine Pariente***

Antoine, je te remercie pour tes conseils avisés et pour la confiance que tu as pu m'accorder depuis ces quelques années passées dans l'équipe. C'est pour moi un réel plaisir que tu aies accepté de rejoindre ce jury de thèse en tant que membre invité.

*À mon directeur de thèse,*

***Monsieur le Docteur Francesco Salvo***

*Ciccio*, ce sera toujours un plaisir de travailler avec toi. Je te remercie pour ces années d'encadrement, ta bienveillance, tes encouragements, ta confiance, tes 30 idées à la seconde, et puis évidemment pour ta capacité à nous supporter moi et ma poisse !

*À mon comité de suivi doctoral,*

***Madame la Docteure Florence Saillour-Glenisson***

***Madame la Professeure Pascale Tubert-Bitter***

Je vous remercie pour les conseils avisés que vous avez pu me prodiguer lors de mon suivi doctoral.

***To Lara***

*I would like to thank you for your contribution to this PhD. It was a pleasure to work with you.*

***À toute l'équipe de pharmaco, Drugs-SafeR, aux anciens du plot***

Je vous remercie pour l'entraide et la bienveillance de chacun au cours de ces quelques années passées en votre compagnie depuis mon premier stage dans l'équipe. Un remerciement tout particulier à ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse.

***À la team EPI c'est tout,***

***Aux Ispédiennes,***

***Aux collègues et copains,***

*Clém, Eme, Guigui, Théthé, Ju, Juju...*

Merci pour ces moments passés en votre compagnie et pour votre soutien indéfectible, notamment pendant ces années covid, où le besoin était d'autant plus présent. C'est un réel plaisir de partager ces moments avec vous ! Et aux moments, encore nombreux, à venir...

***À ma famille et amis...***

*Alors, ça dit quoi la team échec scolaire ?!*

## RÉSUMÉ

Le mésusage des médicaments est souvent défini comme l'utilisation inappropriée des médicaments au regard des recommandations en vigueur, ou des caractéristiques de l'individu. Certains médicaments à fort potentiel de mésusage, tels que les benzodiazépines ou les opioïdes, font l'objet d'une surveillance rapprochée. L'objectif de ce travail de thèse était de caractériser le mésusage, et de l'évaluer à partir de deux classes médicamenteuses : les benzodiazépines et les opiacés faibles. Dans un premier temps, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature ayant pour objectifs de caractériser et classer les définitions de mésusage, et d'en identifier les plus appropriées. Cette revue a permis d'identifier les définitions les plus adaptées à l'évaluation du mésusage selon le type de données disponibles pour son évaluation. Dans un deuxième temps, nous avons étudié l'utilisation et le mésusage des opiacés faibles à partir des bases de données médico-administratives françaises : le système national des données de santé (SNDS). Cette étude a mis en évidence que, parmi les nouveaux utilisateurs d'opiacés faibles, plus d'un tiers les utilisaient en première intention et que leur mésusage à un an, variant de 2 à 3 %, pouvait concerner au moins 270 000 utilisateurs par an en France. Enfin, nous nous sommes intéressés aux déterminants associés au non-respect des recommandations d'arrêt des benzodiazépines en médecine générale, le médecin généraliste ayant un rôle central dans la prise en charge des patients. Ce travail a souligné que les perceptions des médecins généralistes vis-à-vis de la balance bénéfice-risque des médicaments ou encore des préférences des patients étaient aussi importantes que leurs caractéristiques sociodémographiques pour expliquer leurs pratiques lors de l'arrêt d'un traitement. Ces résultats permettent l'obtention d'une vision globale du mésusage passant par sa caractérisation, sa quantification et ses déterminants. Ils soulignent la nécessité de poursuivre les mesures de sensibilisation à l'usage des médicaments psychoactifs en France.

**Mots clés :** pharmaco-épidémiologie, santé publique, prescription inappropriée, utilisation inappropriée, bon usage du médicament, SNDS, benzodiazépines, opioïdes

**Titre :** Mésusage des médicaments : caractérisation et évaluation. Cas des benzodiazépines et opiacés faibles.

---

**Inserm U1219 Bordeaux Population Health Research Center**

Équipe AHead "Assessing Health in a Digitalizing real-world setting: pharmacoepi and beyond"

Université de Bordeaux, service de Pharmacologie Médicale – 146 rue Léo Saignat – 33000 Bordeaux, France

## ABSTRACT

Medicines misuse is often defined as the inappropriate use of medicines according to current guidelines or patients' characteristics. Some medicines with a high potential for misuse, such as benzodiazepines or opioids, are subject to close monitoring. The aim of this thesis was to characterise medicines misuse and to assess it on the basis of two therapeutic classes: benzodiazepines and weak opioids. Firstly, we carried out a systematic review of the literature aiming at characterise and classify misuse definitions and identify the most appropriate ones. This review allowed us to identify the most appropriate definitions to assess medicine misuse according to the type of data available. Secondly, we studied the use and misuse of weak opioids using French medico-administrative databases: the national health data system (SNDS). This study revealed that among new users of weak opioids more than a third used them as a first-line treatment and that their misuse at one year, ranging from 2% to 3%, could involve at less 270,000 users per year in France. Finally, we investigated the determinants associated with general practitioners' (GPs) non-compliance with benzodiazepine discontinuation guidelines as GPs have a central role in patients' care. This work highlighted that GPs' perceptions of the drug benefit-risk ratio and patients' preferences were as important as their socio-demographic characteristics for explaining their deprescribing practices. These results provide a global picture of misuse through its characterisation, quantification and determinants. They underline the need for further awareness-raising measures on psychoactive medicines in France.

**Keywords:** pharmacoepidemiology, public health, inappropriate prescribing, inappropriate use, rational use, SNDS, benzodiazepines, opioids

**Title:** Medicines misuse: characterization and assessment. Case of benzodiazepines and weak opioids.

---

**Inserm U1219 Bordeaux Population Health Research Center**

AHeaD team "Assessing Health in a Digitalizing real-world setting: pharmacoepi and beyond"

Bordeaux university, Department of medical pharmacology – 146 rue Léo Saignat – 33000 Bordeaux, France



## **LISTE DES PRINCIPALES ABBRÉVIATIONS**

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé

**ATC** : classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

**CIM-10** : Classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> révision

**DSM** : *Diagnostic and Statistical Manual*

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**PMSI** : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**RCP** : Résumé de Caractéristiques des Produits

**SFETD** : Société Française d'Étude et Traitement de la Douleur

**SNDS** : Système National des Données de Santé

**TUO** : Troubles liés à l'Utilisation d'Opioides

**TUS** : Troubles liés à l'Utilisation de Substances

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	4
RÉSUMÉ.....	6
ABSTRACT .....	7
LISTE DES PRINCIPALES ABBRÉVIATIONS.....	8
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1. Mésusage des médicaments.....</b>	<b>12</b>
1.1.1. Définition du mésusage.....	12
1.1.2. Épidémiologie du mésusage.....	13
<b>1.2. Les médicaments à fort potentiel de mésusage .....</b>	<b>14</b>
1.2.1. Les benzodiazépines et apparentés.....	14
1.2.2. Les opioïdes.....	15
<b>1.3. L'évaluation pharmaco-épidémiologique du mésusage .....</b>	<b>18</b>
1.3.1. Les bases de données pour l'évaluation du mésusage .....	19
1.3.2. Le SNDS et son intérêt pour l'évaluation du mésusage .....	20
<b>1.4. Problématique et objectifs .....</b>	<b>21</b>
1.4.1. Problématique .....	21
1.4.2. Objectifs de la thèse .....	22
<b>2. CARACTÉRISATION DU MÉSUSAGE.....</b>	<b>23</b>
<b>2.1. Contexte.....</b>	<b>24</b>
<b>2.2. Classification du mésusage.....</b>	<b>25</b>
2.2.1. Résumé de l'article.....	25
2.2.2. Article publié : <i>Medicine misuse: A systematic review and proposed hierarchical terminology</i> 27	
2.2.3. Discussion des principaux résultats.....	49
<b>2.3. Conclusion sur la caractérisation du mésusage des médicaments .....</b>	<b>50</b>
<b>3. QUANTIFICATION DU MÉSUSAGE POTENTIEL .....</b>	<b>53</b>
<b>3.1. Contexte.....</b>	<b>54</b>
<b>3.2. Évaluation du mésusage des benzodiazépines.....</b>	<b>55</b>
<b>3.3. Évaluation du mésusage des opiacés faibles.....</b>	<b>56</b>
3.3.1. Résumé de l'article.....	58
3.3.2. Article: <i>Use and misuse of weak opioids: a yearly repeated cohort study among a nationwide sample of weak opioids new-users between 2012 and 2017 in France</i> .....	59
3.3.3. Discussion des principaux résultats.....	85
<b>3.4. Conclusion sur la quantification du mésusage potentiel.....</b>	<b>87</b>

<b>4. DÉTERMINANTS ASSOCIÉS AUX PRESCRIPTIONS INAPPROPRIÉES .....</b>	<b>89</b>
<b>4.1. Contexte .....</b>	<b>90</b>
<b>4.2. Déterminants associés au respect des recommandations d'arrêt des benzodiazépines</b>	<b>91</b>
4.2.1. <i>Résumé de l'article .....</i>	<i>91</i>
4.2.2. <i>Article publié : General practitioners' compliance with benzodiazepine discontinuation guidelines in patients treated with long-term lorazepam: a case-vignette cross-sectional survey .....</i>	<i>93</i>
4.2.3. <i>Discussion des principaux résultats .....</i>	<i>116</i>
<b>4.3. Conclusion sur les déterminants associés aux prescriptions inappropriées.....</b>	<b>117</b>
<b>5. CONCLUSION GÉNÉRALE DE LA THÈSE.....</b>	<b>119</b>
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>124</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>139</b>
<b>Annexe 1. Classification des définitions de mésusage potentiel des médicaments.....</b>	<b>140</b>
<b>Annexe 2. Publications, rapports pour les organismes publics et autres travaux .....</b>	<b>141</b>
<b>Annexe 3. Autorisations d'accès aux données du SNDS .....</b>	<b>145</b>

# **1. INTRODUCTION**

## 1.1. Mésusage des médicaments

### 1.1.1. Définition du mésusage

*“People often have very rational reasons for using medicines irrationally”*

World Health Organization (2002).  
Promoting rational use of medicines: core components.<sup>1</sup>

L'utilisation rationnelle, ou appropriée, du médicament est définie comme une utilisation dans un contexte où « les patients reçoivent les médicaments appropriés, à des doses qui répondent à leurs besoins individuels, pendant une période adéquate et au moindre coût pour eux et pour la collectivité »<sup>2</sup>.

Par extension, toutes les situations d'utilisation n'entrant pas dans ce cadre peuvent être considérées comme des utilisations irrationnelles. Bien que l'utilisation d'un médicament, quel qu'il soit, ne soit pas indemne de risques, dans des conditions normales d'utilisation celui-ci présente une balance bénéfices-risques favorable. Certaines situations peuvent entraîner un déséquilibre de cette balance, il s'agit le plus souvent d'utilisations en présence de contre-indications, ou autres utilisations du médicament en dehors des résumés de caractéristiques du produit (RCP) ou des recommandations des sociétés savantes. Ces utilisations inappropriées du médicament sont communément regroupées sous le terme mésusage, qui est parfois défini comme une « utilisation inappropriée du médicament au regard des RCP et des recommandations de bonnes pratiques en vigueur ».<sup>3-7</sup> Quoiqu'il en soit, et comme le souligne cette citation du rapport de l'organisation mondiale de la santé (OMS) sur la promotion de l'usage rationnel du médicament<sup>1</sup>, ces situations ne sont pas forcément injustifiées.

Ces utilisations hors autorisation de mise sur le marché (AMM) également appelées *off-label*, *i.e.* ne respectant pas l'indication du médicament fixée par les autorités compétentes européenne (*European Medicines Agency – EMA*) ou française (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé – ANSM) lors de sa mise sur le marché, peuvent être cliniquement justifiées. Par exemple, en obstétrique ou chez les enfants, en l'absence d'alternatives, de nombreux médicaments sont utilisés hors AMM car ils n'ont pas d'indications formelles dans ces populations.<sup>8</sup> Ces utilisations, pouvant être considérées *a priori* comme inappropriées, sont donc justifiées et ne mettent en évidence qu'une préoccupation réglementaire, car cette définition ne tient pas compte de l'état clinique des patients concernés.

Quoi qu'il en soit, toutes les situations hors AMM n'étant pas justifiées, elles peuvent être considérées comme des situations de mésusage potentiel.

La part non justifiée inclut les prescriptions dans des contextes de contre-indications, à des doses trop importantes ou au contraire trop faibles, ou pour des durées inadéquates ou encore les utilisations ne respectant pas les directives du prescripteur. Les causes de l'utilisation irrationnelle comprennent donc le manque de connaissances du patient qui ne suit pas les recommandations du médecin, du prescripteur qui ne connaît pas parfaitement le médicament, ou encore le manque de temps du personnel de santé.<sup>1</sup> Toutes ces situations, aussi vastes soient elles, peuvent être considérées comme du mésusage.

### **1.1.2. Épidémiologie du mésusage**

La communauté médicale s'accorde à dire que le mésusage est un enjeu de santé publique majeur. Quel que soit son type, le mésusage induit une altération du rapport bénéfice/risque du médicament, car en l'absence d'un bénéfice démontré, son utilisation expose à des risques non justifiés.

En France, la lutte contre les prescriptions inappropriées – qui est l'une des formes du mésusage d'un médicament – et la promotion du bon usage ont d'ailleurs été définis comme des objectifs prioritaires de santé et ont été inclus dans la Stratégie Nationale de Santé 2018-2022.<sup>9</sup> Une étude réalisée à partir des notifications d'événements indésirables recueillies par le centre régional de pharmacovigilance de Tours entre 2002 et 2003 a rapporté que plus d'un quart des effets indésirables étaient associés à une utilisation des médicaments non conforme aux RCP.<sup>10</sup> Cette fréquence était estimée à 14 % dans une étude prospective multicentrique menée en 2018 auprès de 141 services médicaux tirés au sort parmi les établissements publics hospitaliers français.<sup>11</sup> En France, il est estimé que 20 à 30 % des effets indésirables attribuables aux médicaments seraient liés à leur mésusage. Par ailleurs, d'un point de vue économique, le mésusage des médicaments représenterait un coût considérable pour l'assurance maladie française – incluant le coût des remboursements non justifiés de médicaments et d'actes médicaux, des hospitalisations et examens nécessaires à la suite de pathologies mal prises en charge – avec une estimation basse de 10 milliards d'euros par an d'après le rapport Bégaud et Costagliola (2013).<sup>3</sup>

Les médicaments les plus fréquemment touchés par ces situations de mésusage sont les médicaments psychotropes, incluant les sédatifs et opioïdes. Des données récentes montrent que 32 % des utilisateurs traités par psychotropes le sont pour plus de 3 ans au Royaume Uni.<sup>12</sup>

Aux États-Unis, près de 18 millions d'individus (6 % de la population des 12 ans et plus) ont été en situation de mésusage de l'un de ces médicaments au moins une fois en 2017.<sup>13</sup> Leur mésusage est associé à une augmentation des risques d'effets indésirables, d'admissions à l'hôpital, de décès et, pour certains médicaments (opioïdes notamment), d'addiction et de surdosage fatal.<sup>3,14</sup>

Nous nous intéressons dans le cadre de cette thèse aux deux dernières classes citées (*i.e.* benzodiazépines et apparentés – *Z-drugs* – et opioïdes) en raison de leur fort potentiel de mésusage mais également pour leur complémentarité pour l'étude du mésusage. Le mésusage des benzodiazépines a fait l'objet de multiples publications dans la littérature scientifique, malgré des manques concernant les caractéristiques des prescripteurs impliqués dans ces situations de mésusage. Pour les opiacés faibles, le mésusage est moins renseigné et est décrit sous un aspect de dépendance et addiction. Ces deux classes sont donc deux cas d'école particulièrement intéressants pour l'étude du mésusage.

## **1.2. Les médicaments à fort potentiel de mésusage**

### **1.2.1. Les benzodiazépines et apparentés**

Les benzodiazépines sont des molécules possédant de multiples actions pharmacologiques : anxiolytique, hypnotique, sédatrice, anticonvulsivante, myorelaxante, et amnésiante. Ces molécules découvertes dans les années 50 sont souvent groupées avec des molécules assimilées, très semblables et ayant les mêmes propriétés (les *Z-drugs*) : le zolpidem, et le zopiclone. Les benzodiazépines et apparentés sont principalement indiquées pour leurs actions anxiolytiques et hypnotiques.

Du point de vue du mécanisme d'action, les benzodiazépines potentialisent les effets de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central, en favorisant sa liaison aux récepteurs GABA-A. En effet, les récepteurs GABA-A se composent de cinq sous-unités, les benzodiazépines, en se liant avec la sous-unité  $\alpha$  augmentent l'affinité de la sous-unité  $\beta$  pour le GABA. La diversité d'action des benzodiazépines est principalement liée à leurs différents profils pharmacocinétiques, justifiant pour la plupart leurs différentes indications thérapeutiques. Pour un hypnotique, une molécule à absorption rapide et durée d'effet courte à intermédiaire sera préférée tandis que pour un anxiolytique, une molécule à absorption rapide et durée d'effet intermédiaire à longue sera préférée.<sup>15-17</sup> Lors de l'utilisation à moyen ou long terme des benzodiazépines, une tolérance pharmacologique,

dépendante du type de molécule et de l'indication, peut s'installer. Celle-ci semble par exemple plus vite s'installer pour les benzodiazépines à courte durée d'action et pour les indications hypnotiques.<sup>18</sup> L'utilisation de benzodiazépines peut également engendrer des dépendances psychologique (*i.e.* besoin psychologique du traitement par peur de perte de l'effet) et physique. Cette dernière peut se traduire par l'apparition de symptômes de sevrage soit en raison de l'instauration d'une tolérance soit lors d'un arrêt selon des modalités non adaptées, ou trop brutal. Les principaux symptômes de sevrage rencontrés incluent l'anxiété généralisée, des insomnies ou encore des céphalées rendant alors l'arrêt des benzodiazépines fastidieux.<sup>15-17,19</sup>

Les benzodiazépines et apparentés ont une place importante en matière de fréquence d'utilisation dans la population française, la France étant l'un des plus gros consommateurs en Europe.<sup>3,20,21</sup> Leur utilisation, même si elle est en baisse dans la population générale, demeure importante avec une prévalence d'utilisation de 13 % et une incidence de 5 % en 2015.<sup>22</sup> Leur utilisation est massive dans certaines populations fragiles telles que les personnes âgées avec des prévalences d'utilisation de 27 % pour les 65-79 ans et de 35 % pour les plus de 80 ans en 2013,<sup>22</sup> ce qui est à l'origine d'un accroissement du risque de surdosage et d'effets indésirables tels que les chutes et, en conséquence, les fractures.<sup>21</sup> En France, entre 2007 et 2012, la proportion de mésusage chez les nouveaux consommateurs de benzodiazépines et apparentés atteignait 20 % pour les benzodiazépines anxiolytiques et 30 % pour les benzodiazépines hypnotiques.<sup>23</sup> Le principal risque des benzodiazépines étant lié à leur utilisation à long terme, il s'agit du critère de mésusage le plus souvent investigué. En effet, compte tenu du manque de preuves de l'efficacité à long terme des benzodiazépines et des risques associés à leur utilisation à long terme,<sup>24-29</sup> il est généralement recommandé de ne pas excéder 4 à 12 semaines de traitement.<sup>30-32</sup> Malgré ces recommandations, les prescriptions de benzodiazépines au long cours concerneraient de 13 à 41 % des utilisateurs selon la définition retenue dans les études (*e.g.*  $\geq 4$  semaines,  $\geq 6$  mois).<sup>23,33-35</sup>

### **1.2.2. Les opioïdes**

Les antalgiques opioïdes sont indiqués dans le traitement des douleurs modérées à sévères, et ont été classés en deux catégories (opioïdes faibles et forts) selon l'échelle de classification de l'OMS (*WHO analgesic ladder*<sup>36,37</sup> ; figure 1).





**Figure 1. Échelle analgésique de l’OMS (OMS, 2018<sup>36</sup>)**

Cette échelle proposée en 1986, a été créée pour le traitement des douleurs cancéreuses, et repose sur deux principes clés : (i) l’administration à intervalle régulier (*by the clock*) afin que le soulagement de la douleur soit continu et (ii) l’adaptation du traitement par paliers en fonction de l’intensité de la douleur (*by the ladder*). Ces paliers d’analgésie sont utilisés aujourd’hui encore pour classer les antalgiques selon 3 niveaux, même en dehors des douleurs cancéreuses :

- Palier 1 : les antalgiques non opioïdes tel que le paracétamol ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- Palier 2 : les antalgiques opioïdes faibles tels que le tramadol ou la codéine,
- Palier 3 : les antalgiques opioïdes forts tels que l’oxycodone ou la morphine.

Cette classification est de plus en plus décriée.<sup>38</sup> Premièrement, l’intérêt du palier 2 est questionné, des études ayant montré un bénéfice supérieur du palier 3 à faibles doses.<sup>39,40</sup> Deuxièmement, bien que créée initialement pour la gestion des douleurs cancéreuses, cette échelle a également été utilisée pour la gestion des douleurs d’autres étiologies. La validité même de l’échelle a été questionnée au vu de l’évolution des connaissances sur les opioïdes et de la découverte de nouveaux traitements de la douleur.<sup>38</sup> Certains auteurs ont d’ailleurs

proposé une modification de cette échelle pour l'inclusion des douleurs chroniques non cancéreuses et douleurs aiguës.<sup>38</sup> Enfin, cette classification pose le problème de la distinction arbitraire entre opioïdes faibles et forts, la réponse aux opioïdes étant le plus souvent dépendante de la dose plutôt que de la molécule.<sup>41</sup> D'autres classifications existent ; ces dernières reposent sur l'efficacité clinique des traitements antalgiques, les mécanismes de la douleur, ou encore sur les cibles thérapeutiques des antalgiques. La classification de Lussier et Beaulieu proposée en 2010 repose, elle aussi, sur les phénomènes mécanistiques du traitement de la douleur, mais a l'avantage d'être plus simple, facile d'utilisation et sans ambiguïté (Tableau 1).<sup>41,42</sup>

**Tableau 1. Adaptation française de la classification des antalgiques de Lussier et Beaulieu (Bertin, 2012<sup>42</sup>)**

<b>Antalgiques anti-nociceptifs</b> (douleurs nociceptives)
Non opioïdes (paracétamol, AINS)
Opioïdes (morphine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl)
Cannabinoïdes
<b>Anti-hyperalgésiques</b> (douleurs neuropathiques centrales ou autres situations hyperalgiques)
Antagonistes des récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA, <i>i.e.</i> kétamine)
Antiépileptiques gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline, lamotrigine)
Néfopam
<b>Modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs</b> (douleurs neuropathiques)
Antidépresseurs tricycliques
Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
<b>Modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique</b> (douleurs neuropathiques périphériques)
Anesthésiques locaux (lidocaïne notamment)
Carbamazépine
Oxcarbazépine
Topiramate
Capsaïcine
<b>Antalgiques mixtes</b> (antalgique anti-nociceptif et modulateur des contrôles inhibiteurs ou excitateurs descendants, douleurs mixtes nociceptives et neuropathiques)
Tramadol
Tapentadol

Les propriétés analgésiantes des opioïdes proviennent de leur action sur les récepteurs opioïdes nommés  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ , et NOP (*nociceptin opioid receptor*). Les récepteurs  $\mu$  sont les plus impliqués dans l'analgésie, et sont également responsables des dépendances et dépressions respiratoires pouvant survenir lors de l'utilisation des opioïdes. Ces récepteurs sont également en lien avec le potentiel récréatif et addictif des opioïdes, en effet ces derniers en se fixant sur les récepteurs  $\mu$ , inhibe la libération de GABA qui a pour rôle d'inhiber la libération de dopamine. Ainsi, la quantité de dopamine est augmentée, tout comme la sensation de plaisir.<sup>43,44</sup>

Les opioïdes sont à l'origine d'une crise majeure en Amérique du Nord, où il est estimé qu'entre 20 et 30 % des utilisateurs seraient en situation de mésusage.<sup>45</sup> En 2017, ces situations de mésusage auraient causé plus de 1,7 million de cas de troubles de l'usage aux États-Unis.<sup>13</sup> Cette crise s'explique au moins en partie par une sous-estimation du potentiel addictif de ces médicaments et d'un lobbying agressif des laboratoires pharmaceutiques dès le milieu des années 90, avec de nombreux cas de sur-prescriptions (*i.e.* prescriptions non cliniquement justifiées) et autres prescriptions inappropriées (*e.g.* prescription d'une dose excessive, prescription pour une durée trop longue).<sup>46</sup> Bien que les pays européens ne semblent pas être touchés par une crise de cette ampleur, les cas de troubles de l'usage, d'intoxications et de décès liés à leur utilisation y sont en augmentation. Aux Pays-Bas, le nombre d'hospitalisations liées à la prescription d'antalgiques opioïdes a augmenté de 173 % entre 2013 et 2017, passant de 2,6 à 7,1 hospitalisations pour 100 000 habitants.<sup>47</sup> En France, ce nombre a presque triplé entre 2000 et 2017, passant de 15 à 40 hospitalisations par million d'habitants.<sup>48</sup> Sur cette même période, les décès liés à l'utilisation d'opioïdes ont augmenté de 146 %, passant de 1,3 à 3,2 décès par million d'habitants, ce qui correspond à plus de 4 décès par semaine.<sup>48</sup> Les décès par intoxication médicamenteuse impliquant des opiacés faibles comme la codéine ou le tramadol sont également en augmentation au Royaume Uni.<sup>49</sup>

### **1.3. L'évaluation pharmaco-épidémiologique du mésusage**

D'après la société internationale de pharmaco-épidémiologie (*ISPE – International Society of Pharmacoepidemiology*), la pharmaco-épidémiologie permet la gestion du risque thérapeutique par l'évaluation des avantages et risques liés à un produit, ainsi que par l'élaboration, la mise en œuvre et l'évaluation de stratégies visant à améliorer l'équilibre de la balance bénéfices-risques.<sup>50</sup> Au vu des définitions de mésusage énoncées plus haut, l'évaluation du mésusage par des approches pharmaco-épidémiologiques prend tout son sens.

L'objectif premier des études pharmaco-épidémiologiques est d'évaluer l'utilisation du médicament en situation réelle d'utilisation. Ces études observationnelles, par définition sans intervention, n'influencent pas les conditions d'usage et sont donc complémentaires aux études cliniques réalisées en amont de la mise sur le marché d'un médicament. Pour la réalisation des études pharmaco-épidémiologiques, les données peuvent être collectées directement pour la réalisation d'études de terrain (*e.g.* à partir des dossiers médicaux, dans les pharmacies), ou des données préexistantes peuvent être utilisées. L'utilisation de ces bases de données préexistantes présente des avantages notamment en matière de coût et de temps de réalisation.

### **1.3.1. Les bases de données pour l'évaluation du mésusage**

Bien qu'en France comme à l'étranger, plusieurs types de bases de données puissent être utilisées pour l'évaluation de l'usage et du mésusage des médicaments (*e.g.* cohortes, enquêtes, registres), les bases de données les plus largement utilisées sont les bases de données médicales (*medical records database, e.g. Clinical Practice Research Datalink - CPRD*) et les bases de données médico-administratives. Ces dernières regroupent les bases de données de remboursement d'assurance santé (*health insurance claims data, e.g. Système National des Données de Santé - SNDS*) et les bases de données des systèmes d'assurance santé gérés et financés par les gouvernements (*state-funded health systems, e.g. Medicare, Medicaid*). Ces bases de données de santé comportent des données sociodémographiques de base telles que l'âge et le sexe, des données sur les délivrances de médicaments, ou encore des informations sur les séjours hospitaliers (dates et codes diagnostics associés). Les bases de données médicales ont l'avantage de contenir des données non disponibles dans les bases de données médico-administratives telles que les informations sur le mode de vie des patients (*e.g.* statut tabagique, consommation d'alcool), leurs antécédents médicaux ou encore les posologies des médicaments prescrits.<sup>3,51</sup>

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de capitaliser sur les données préexistantes, et notamment sur les données du SNDS, pour la réalisation d'études post-AMM.<sup>52</sup> Cette base de données médico-administrative est l'une des plus grandes au monde et offre des avantages non négligeables tels que l'accès à des données populationnelles avec un recul de données suffisant, directement accessibles, et à moindre coût.

### 1.3.2. Le SNDS et son intérêt pour l'évaluation du mésusage

Le SNDS, instauré dès 2016 par la loi de modernisation du système de santé, regroupe les données médico-administratives individualisées et anonymes de plus de 99 % des résidents du territoire français, soit 68 millions d'individus. Le SNDS est géré par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) et a pour finalités de contribuer à :

- i) L'information sur la santé, l'offre de soins, la prise en charge médico-sociale et leur qualité ;
- ii) La définition, la mise en œuvre et l'évaluation des politiques de santé et de protection sociale ;
- iii) La connaissance des dépenses de santé, d'assurance maladie et médico-sociales ;
- iv) L'information des professionnels, des structures et des établissements de santé ou médico-sociaux sur leur activité ;
- v) La surveillance, la veille et la sécurité sanitaires ;
- vi) La recherche, les études, l'évaluation et l'innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale.

L'accès aux données non agrégées du SNDS pour les organismes de recherche est réglementé et doit être approuvé par le *Health Data Hub* (HDH), le comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CESREES) et la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).<sup>53-56</sup>

Le SNDS contient actuellement les données de remboursement de médicaments contenues dans le Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), les données hospitalières du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), et les causes médicales de décès du CépiDC. À terme, le SNDS inclura également les données relatives au handicap de la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) et un échantillon de données de remboursement des organismes d'assurance maladie complémentaire.<sup>57</sup>

En France, les données médico-administratives disponibles à des fins de recherche dans le champ de la pharmaco-épidémiologie sont toutes dérivées de cet entrepôt SNDS. Ces bases présentent des forces non négligeables pour l'étude de l'utilisation des médicaments, la première étant leur exhaustivité. En plus de couvrir 99 % de la population française, elles recensent toutes les prescriptions médicales, qu'il s'agisse de prescriptions médicamenteuses,

ou de séjours hospitaliers. Leur codage repose sur des classifications internationales telles que la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) pour les médicaments et la classification internationale des maladies 10<sup>ème</sup> révision (CIM-10) pour les diagnostics médicaux, permettant ainsi la comparabilité des résultats à l'international. Bien que ces bases représentent des outils puissants pour l'évaluation pharmaco-épidémiologique du mésusage, leur utilisation doit être faite au regard de leur plus grosse limite : leur complexité. Le SNDS n'a pas été conçu, à l'origine, dans une optique de recherche et présente une architecture complexe. Son utilisation demeure donc un challenge pour la « construction » du parcours de soins du patient à partir des nombreuses tables qui le constituent.<sup>56</sup>

## **1.4. Problématique et objectifs**

### **1.4.1. Problématique**

L'usage inapproprié du médicament est à l'origine d'une aggravation des effets indésirables qui y sont liés.<sup>58</sup> Cependant, il reste difficile d'estimer la part globale du mésusage, étant donné qu'il n'en existe pas de définition consensuelle. Les situations de mésusage peuvent être d'origines diverses : le patient qui ne suit pas les instructions de son prescripteur, ou le prescripteur qui, par manque d'échanges avec les autres professionnels de santé ou par manque de temps, prescrit des médicaments dans des contextes à risques, voir déconseillés ou selon des modalités non adaptées. Le point de vue du prescripteur est rarement pris en compte dans les études portant sur le mésusage, alors que le mésusage est souvent vu comme un terme parapluie englobant à la fois les situations initiées par le prescripteur et celles initiées par le patient.

Plusieurs constats ont donc été dressés et sont à l'origine de ce projet de thèse.

- (i) Premièrement, bien que le mésusage des médicaments soit un enjeu de santé publique important, sa définition n'est pas consensuelle.
- (ii) Ensuite, la littérature médicale montre des manques en matière d'évaluation du mésusage à l'initiation du prescripteur, notamment en ce qui concerne les opiacés faibles.
- (iii) Enfin, les déterminants associés à ces situations de mésusage sont peu connus, alors même qu'ils pourraient permettre *in fine* la mise en place de mesures de prévention ciblées.

### **1.4.2. Objectifs de la thèse**

L'objectif général de ce travail de thèse consistait à caractériser le mésusage du médicament et à l'évaluer à partir de l'étude de deux classes médicamenteuses à fort potentiel de mésusage : les benzodiazépines et les opiacés faibles.

La première étape pour atteindre cet objectif consistait à réaliser une revue systématique de la littérature ayant pour objectif de caractériser le mésusage des médicaments, d'en classer les définitions et de mettre en évidence celles qui sont les plus appropriées pour son évaluation.

La deuxième étape portait sur l'évaluation du mésusage potentiel tel que défini à la suite de la première étude. Pour cela, la deuxième étude avait pour objectif de décrire l'usage en première intention des opiacés faibles et leur mésusage potentiel à un an à partir des données du SNDS.

La troisième et dernière étape portait sur l'étude des déterminants associés aux prescriptions inappropriées. Nous avons pour cela étudié le mésusage des benzodiazépines d'une manière innovante en utilisant des données d'enquête sur les pratiques des médecins généralistes. Cette étude avait pour objectif d'étudier les déterminants associés au suivi des recommandations d'arrêt des benzodiazépines par les médecins généralistes.

L'ensemble de ces travaux de thèse a fait l'objet de deux articles scientifiques publiés dans des revues internationales à comité de relecture, et d'un article en cours de finalisation.

## **2. CARACTÉRISATION DU MÉSUSAGE**



## 2.1. Contexte

Comme illustré dans l'introduction de ce manuscrit de thèse, le mésusage des médicaments est un enjeu de santé publique. Il est à l'origine de conséquences sanitaires dramatiques souvent évitables, comme en témoignent les scandales sanitaires successifs liés au médicament, dont certains sont cités ci-dessous :

- (i) Crise des opioïdes outre-Atlantique (cf. Chapitre 1.2.2) ;
- (ii) MEDIATOR® : cet anti-antidiabétique a été prescrit comme coupe-faim, en dehors de son indication, et serait à l'origine de 1 000 à 2 000 décès en raison d'un risque accru de valvulopathies ;<sup>59</sup>
- (iii) DIANE35® : pendant plus de 30 ans, cet anti-acnéique a été prescrit comme pilule contraceptive, en dehors de son indication, exposant ainsi les femmes à un sur-risque non justifié de troubles thromboemboliques.<sup>60,61</sup>

Ces crises sont toutes liées, au moins en partie, à des utilisations ou prescriptions non conformes (utilisations hors AMM).<sup>3</sup>

Bien que le mésusage des médicaments ait un impact non négligeable sur la santé des populations, il demeure difficile de trouver des estimations globales de la proportion de mésusage. Ce qui peut être expliqué, au moins en partie, par un constat frappant : il n'existe pas de définition consensuelle du mésusage.<sup>62,63</sup> Ce terme est pourtant utilisé depuis de nombreuses années ; et l'intérêt qui y est porté est en constante augmentation, preuve en est de l'augmentation du nombre de publications liées au terme « *misuse* » dans la littérature scientifique. Ce terme est généralement décrit comme un terme parapluie englobant toutes sortes de situations d'utilisations ou de prescriptions inappropriées. Certaines définitions englobent, implicitement ou non, des situations telles que les erreurs médicamenteuses ou les troubles liés à l'utilisation de substances (TUS).<sup>64-66</sup> Cette absence de définition claire est à l'origine de confusion et de réelles difficultés pour la comparaison des résultats des études portant sur le mésusage. Il semble donc primordial d'identifier les définitions les plus appropriées pour l'évaluation du mésusage des médicaments, et celles qui au contraire sont à éviter en raison de la confusion qu'elles créent.

Pour répondre aux objectifs de ce travail de thèse, une revue systématique de la littérature a été réalisée. Cette revue avait pour objectifs de caractériser le mésusage des médicaments, d'en classer les définitions, et d'identifier les définitions les plus appropriées pour l'étude du

mésusage. Cette étude a donné lieu à une publication dans le *British Journal of Clinical Pharmacology*.

## **2.2. Classification du mésusage**

### **2.2.1. Résumé de l'article**

#### **Objectif**

Cette revue systématique de la littérature visait à caractériser, classer et identifier les définitions les plus appropriées du mésusage des médicaments.

#### **Méthodes**

Une revue systématique a été réalisée à partir des bases de données Medline, ISI Web of Science, SocINDEX, PsycInfo, PsycArticles, et Psychological and Behavioral Sciences Collection entre le 1er novembre 2008 et le 25 août 2020. La stratégie de recherche incluait des mots-clés liés au mésusage (*misuse*), au caractère approprié d'une utilisation (*appropriateness*) et aux médicaments (*medicines*). En plus de la recherche d'articles scientifiques, des recherches ont été effectuées sur les sites web des autorités compétentes pour la sécurité du médicament et des institutions de santé publique françaises et internationales. Deux auteurs ont sélectionné, de manière indépendante, les documents fournissant à la fois des définitions et des exemples de mésusage, tandis qu'un troisième a résolu les désaccords. Les définitions ont été utilisées pour proposer une classification hiérarchique basée sur l'initiateur, l'intentionnalité, le but et le contexte du mésusage des médicaments. L'étude a été réalisée en suivant les recommandations PRISMA et est enregistrée sur PROSPERO (CRD42018115789).

#### **Résultats**

Sur les 3 404 documents identifiés, 51 ont été inclus dans la revue. Un total de 71 définitions et 74 exemples de mésusage potentiel ont été retrouvés et ont servi de base pour la proposition d'une classification hiérarchique du mésusage en quatre niveaux. Le premier niveau correspond à l'initiateur du mésusage des médicaments, le deuxième niveau à l'intentionnalité et au but, le troisième au contexte, et le quatrième aux situations spécifiques de mésusage. Lorsque le prescripteur est l'initiateur et selon l'intentionnalité, le mésusage potentiel de médicaments se réfère à « une prescription intentionnelle ou non intentionnelle non conforme aux directives cliniques (RCP, recommandations) ». Selon le contexte, ce mésusage potentiel faisait référence à la prescription de médicaments non nécessaires (sur-prescription) ou à la prescription du bon

médicament selon des modalités incorrectes (*misprescribing*). Parmi les autres groupes de définitions, celles incluant l'abus de médicaments ou les erreurs d'utilisation de médicaments ont été considérées comme hors contexte (*out-of-scope*).

## **Conclusion**

À notre connaissance, il s'agit de la première tentative de collecte, de clarification et de classification des différentes formes de mésusage des médicaments. Cette revue systématique fournit un aperçu complet des termes et des définitions utilisés pour caractériser le mésusage des médicaments et pourrait servir de base à une terminologie qui établit des distinctions claires entre le mésusage, l'abus et les erreurs médicamenteuses.


**2.2.2. Article publié : *Medicine misuse: A systematic review and proposed hierarchical terminology***

*Singier A, Noize P, Berdaï D, et al. Medicine misuse: A systematic review and proposed hierarchical terminology. Br J Clin Pharmacol. 2021;87: 1695–1704. <https://doi.org/10.1111/bcp.14604>*

**SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**



# Medicine misuse: A systematic review and proposed hierarchical terminology

Allison Singier<sup>1</sup> | Pernelle Noize<sup>1,2</sup> | Driss Berdaï<sup>2</sup> | Amélie Daveluy<sup>1,2</sup>  |  
Mickaël Arnaud<sup>1</sup> | Mathieu Molimard<sup>1,2</sup> | Bernard Bégaud<sup>1</sup> | Francesco Salvo<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, Bordeaux, France

<sup>2</sup>CHU de Bordeaux, Service de Pharmacologie Médicale, Bordeaux, France

**Correspondence**

Francesco Salvo, INSERM U1219, 146 rue Léo Saignat, F-33076, Bordeaux cedex, France.  
Email: francesco.salvo@u-bordeaux.fr

**Funding information**

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche; PIA 3 (Investments for the Future), Grant/Award Number: 17-EURE-0019

**Aims:** Although medicine misuse is a public health issue, it has multiple meanings in the medical literature. This study aimed to characterize, classify and identify the most appropriate definitions of medicine misuse.

**Methods:** A systematic review was performed in Medline, ISI Web of Science, SocINDEX, PsycInfo, PsycArticles and Psychological and Behavioral Sciences Collection, using keywords related to "misuse", "appropriateness" and "medicine" between 1 November 2008 and 25 August 2020. Additional searches were conducted in websites of regulatory agencies and public health institutions. Two authors independently selected studies providing both definitions and examples of misuse, while a third resolved disagreements. Definitions were used to propose a hierarchical classification based on *initiator*, *intent*, *purpose* and *context* of medicine misuse. The study is registered on PROSPERO: CRD42018115789.

**Results:** Of 3404 identified records, 51 were included. A total of 71 definitions and 74 examples of misuse were retrieved. When the prescriber is *initiator* and according to *intent*, potential medicine misuse referred to "intentional or unintentional prescribing not in line with clinical evidence". Based on *context*, they could prescribe medicines not clinically justified, i.e. *overprescribing*, or prescribe indicated medicines incorrectly, i.e. *misprescribing*. Among other groups of definitions, those overlapping with drug abuse or medication use errors were considered out-of-scope.

**Conclusion:** This systematic review provides a comprehensive overview of the terms and definitions used to characterize medicine misuse and could serve as a basis for a terminology that makes clear distinctions between *misuse*, *abuse* and *errors*.

**KEYWORDS**

appropriateness, drug misuse, hierarchical classification, real-world evidence

## INTRODUCTION

Nobody in the medical community would deny that medicine misuse is a major public health issue. Sedatives, stimulants and opioids are the most frequently misused medicines, with recent data showing that 32% of users are treated with them for more than 3 years in the United Kingdom.[1] In the United States, about 18 million citizens (6% of people  $\geq$  12 years old) misused them at least once in 2017.[2] Misuse is associated with an increased risk of adverse reactions, hospital admissions, death, and, for some medicines (i.e. opioids), of addiction and fatal overdose.[3,4] In France, it was estimated in 2013 that 20% to 30% of adverse drug reactions ensued from medicine misuse.[3]

However, the term “medicine misuse” has different meanings in the medical literature.[5,6] In a broad sense, it refers to a situation where the use of a given medicine is not justified, not adapted to the clinical characteristics and state of the patient, or does not comply with regulatory (i.e. off-label use) or medical guidelines.[3,7,8] In practice, "misuse" involves four key factors: the initiator (patient, prescriber, or pharmacist), the intent (intentional or unintentional misuse), the purpose (reason for misuse: therapeutic or non-therapeutic), and the context in which medicine misuse occurs (e.g. when initiators did not follow clinical guidelines). Implicit in other definitions are notions such as medication errors or addiction/drug abuse,[9–11] now identified as substance use disorders (SUD).[5] Such a plethora of definitions for the single word "misuse" is confusing, and this becomes challenging when one intends to estimate the frequency of medicine misuse in a population, or simply misleading when comparing results from different studies.

It is therefore crucial to establish which definitions are the most suitable for assessing medicine misuse and its impact on patients and public health, and which ones should be avoided owing to the confusion they create. The aims of this systematic review were to characterize medicine misuse, to classify the definitions of it and related terms, and to propose the most appropriate ones for studying it.

## **METHODS**

### **Data sources and search strategy**

We initially searched MEDLINE, ISI Web of Science, SocINDEX, PsycInfo, PsycArticles and Psychology and Behavioral Sciences Collection for articles published between November 1st, 2008 and November 1st, 2018, and updated them up to August 25th, 2020. Searches included keywords related to “misuse” OR “appropriateness” AND “medicines” (see appendices for more details). Experts in drug utilisation evaluation (DB and PN) helped to build and validate the search strategy used. We also conducted searches on websites of drug regulatory agencies, public health institutions, professional associations of the pharmaceutical industry, healthcare professionals and patient organizations to search for documents accessible between 2013 and 2020 (see Supplementary Table S1 for more details). These institutions were first identified through the authors’ experience and knowledge, and secondly by adding other stakeholders cited by these institutions. Then, we screened the reference list of each retrieved document in order to identify other potentially relevant references not retrieved through the systematic search (i.e. backward snowballing procedure). No language or publication type restrictions were applied. For references written in languages other than English, French or Italian, we used DeepL Translator® (available at: <https://www.deepl.com/translator>).

### **Eligibility criteria and study selection**

Any publication or document providing both definition(s) and example(s) of medicine misuse (e.g. scientific articles, regulatory agencies reports, proceedings) was included. We also included publications or documents providing definitions of appropriate use as reversed definitions of inappropriate use. We excluded references related to vaccines, since their potential misuse is truly specific and essentially concerns underuse or use in some at-risk populations (e.g. use of live-attenuated vaccines in immunocompromised patients). We also excluded references focusing on illicit drug use.

We first screened titles of all potentially eligible references retrieved through the systematic search. References were selected automatically if their titles contained at least one term among the most specific keywords used in the search strategy (i.e. “misuse”, “appropriate”, “rational use”, “relevant use”, “off-label”, “recommended”). Otherwise, we reviewed manually the titles of retrieved references. Thereafter, two authors (AS and MA) independently reviewed the

abstracts and, when relevant, the full texts of the selected articles to confirm their eligibility. A third reviewer (FS) resolved any disagreements. When several references from the same source reported the same definition(s) without additional details, we selected the reference providing more examples of medicine misuse. If a full text was not available, we contacted the first author in order to retrieve the document. Mendeley® bibliographic software was used to compile the list of references.

### **Data extraction**

We a priori designed a data extraction form and tested it on a random sample of 10 eligible references. A reviewer (AS) used the data extraction form to extract the relevant information about each selected document (e.g. first author, publication year and type), as well as all relevant items related to medicine misuse: key factors related to medicine misuse (initiator, intent, purpose and context), reported misuse definition, examples of misuse, and population concerned, when specified (see supplemental file). All extracted variables were checked and validated by a second reviewer (FS).

### **Data synthesis and analysis**

The selection process was described with a PRISMA flowchart diagram.[12] Then, descriptive analyses of the characteristics of the selected references were performed using R software (version 3.5.1, R foundation for statistical computing, Vienna, Austria).

Concerning definitions of misuse, we first compiled those provided in the selected articles or documents, and the list of examples used by the authors. Then, five meetings between the authors took place to identify the key elements of the hierarchy (i.e. initiator, intent, purpose, context), verify the extracted elements, identify the definitions that create confusion between the different terms used for describing medicine misuse (as medications errors or drug abuse), and organize the numerous definitions of misuse and related terms. This led to a hierarchical structure in which the highest level corresponded to the misuse initiator, the second to the intent or the purpose, while the context corresponded to the third hierarchical level. At the lowest level of the hierarchy, we reported all individual situations of medicine misuse.



In addition to the hierarchical structure, we reported the most consensual terms and definitions on the left side of the hierarchy (in-scope), while those that could induce confusion appeared on the right (out-of-scope).

### **Protocol and registration**

We registered this systematic review on the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO, registration number: CRD42018115789).

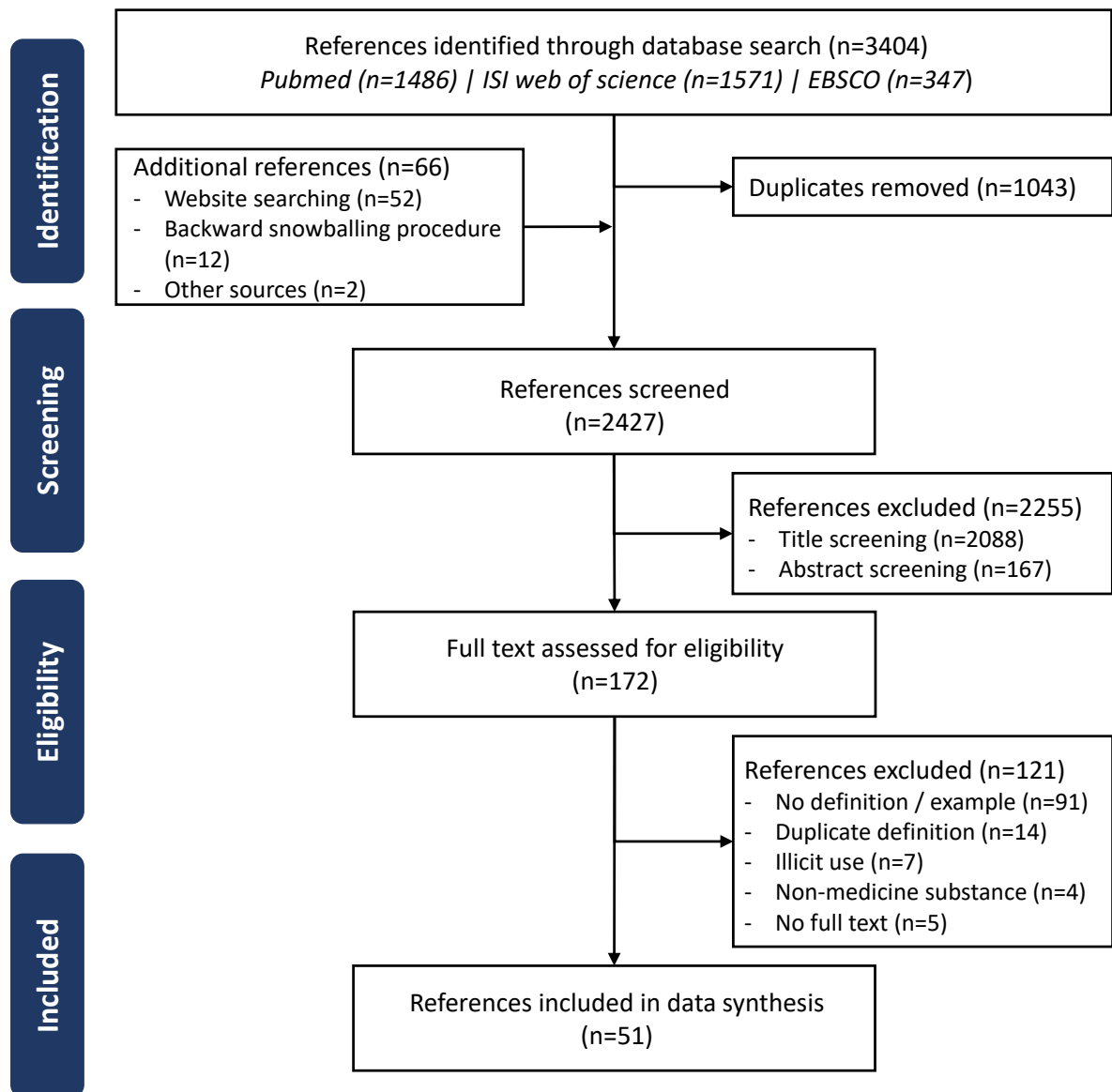
### **Nomenclature of Targets and Ligands**

Key protein targets and ligands in this article are hyperlinked to corresponding entries in <http://www.guidetopharmacology.org>, the common portal for data from the IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY.

## **RESULTS**

### **Selection process**

The database screening allowed us to retrieve a total of 3,404 references. We removed 1,043 of these because they were duplicates, 66 of which came from other sources, such as grey literature or snowballing. Among the 2,427 resulting references, 2,255 were excluded since they were not pertinent on the basis of their titles and abstracts. Of the remaining 172 full texts that were assessed for eligibility, 121 were excluded (see Figure 1 for details of selection process, and Supplementary Table S2 for details of excluded references). Finally, 51 references were included.[3,5–11,13–55]



**Figure 1 Flowchart of study selection**

The references were mainly systematic reviews (12 records, 23.5%), narrative reviews (12 records, 23.5%), guidelines or original articles (six records for each, 11.8%). The references included came primarily from academic (31, 60.8%) and public health institutions (15, 29.4%), principally located in United States or Europe (41, 80.4%; Table 1).

**Table 1 Characteristics of included references (n = 51)**

	<b>N, 51</b>	<b>Citations</b>
<b>Publication type, n (%)</b>		
Grey literature	20 (39.2)	
Guidance / Guidelines	6 (11.8)	[28,30,31,36,42,43]
Report	5 (9.8)	[3,37–39,46]
Briefing document	2 (3.9)	[32,33]
Institutional websites	2 (3.9)	[40,44]
Presentation (ppt)	2 (3.9)	[16,41]
Meeting minutes	1 (2.0)	[34]
Study protocol	1 (2.0)	[14]
Other	1 (2.0)	[45]
Review article	25 (49.0)	
Systematic review	12 (23.5)	[6,10,13,18,19,21,24,26,47,48,50,55]
Narrative review	12 (23.5)	[5,7,8,15,22,25,27,49,51–53]
Scoping review	1 (2.0)	[11]
Original article	6 (11.8)	[17,20,23,29,35,54]
<b>Author, n (%)</b>		
Academic	31 (60.8)	[3,5,6,8–11,13–27,47–55]
Public health agency/institution	15 (29.4)	[7,28–41]
Government	3 (5.9)	[42–44]
Healthcare professional association or organisation	2 (3.9)	[45,46]
<b>Country, n (%)</b>		
USA	21 (41.2)	[6,9,10,14,16,17,23,25,27,29,31–35,39,41,47,50,51,55]
Europe	20 (39.2)	
France	9 (17.6)	[3,20,22,28,36,44–46,54]
Germany	4 (7.8)	[13,18,21,48]
UK	3 (5.9)	[8,26,30]
Belgium	1 (2.0)	[24]
Netherlands	1 (2.0)	[19]
Poland	1 (2.0)	[49]
Switzerland	1 (2.0)	[37]
Canada	4 (7.8)	[5,11,42,43]
Australia	3 (5.9)	[15,38,40]
India	2 (3.9)	[7,53]
Indonesia	1 (2.0)	[52]

n: number, %: frequency

## Definitions of medicine misuse

Seventy-one definitions of medicine misuse and related terms were extracted from the 51 references (see Supplementary Table S3 for detailed definitions). Five of them started by defining “appropriate use” and stated that, when not respected, the situation was to be considered as inappropriate use.[3,7,8,37,53] These five definitions were coherent, and implied that patients “receive the appropriate medicines, in doses that meet their own individual requirements, for an adequate period of time, and at the lowest cost both to them and the community”.[7]

The initiator of potential medicine misuse was specified in 56 out of 71 definitions (78.9%): patient in 46 definitions (64.8%), prescriber in four (5.6%), and both prescriber and patient in six (8.4%). Three definitions also identified pharmacists as possible initiators of misuse (Table 2).

The intent of potential medicine misuse was reported in 32 definitions (45.1%): 25 (35.2%) focusing exclusively on intentional misuse, six (8.5%) did not distinguish between intentional or unintentional misuse,[9,10,21,26,43,50] and one (1.4%) only considered unintentional one (i.e. misunderstanding of instructions).[42]

The purpose was reported in 38 definitions (53.5%): 18 (25.4%) focused only on the therapeutic use of medicines, and 9 (12.7%) considered only the non-therapeutic use of medicines (e.g. recreational use). Among them, six considered non-therapeutic use and medicine abuse as synonymous.[6,27,31,33,34,41] For the remaining 11 definitions (15.5%), no distinction between therapeutic and non-therapeutic uses was made, both being considered as medicine misuse.[5,9,11,17,32,38,39,50,52,55] The terms “misuse” and “abuse” generally had distinct definitions,[6,14,31–34,41] but were considered as synonyms or interchangeable terms by Hemsing et al. and Larance et al.[11,15]

The context of potential medicine misuse was mentioned in 50 definitions (70.4%). For 27 (38.0%), misuse occurs when medicines are “not used as prescribed” (or “medical misuse”),[9,10,15–17,21,23,26,27,33,34,38,43,55], or when prescription-only medicines are “used without prescription” (or “non-medical misuse”),[5,23,33,55] or both.[23,25,29,32,35,39,50–52] In 14 definitions (19.7%), misuse occurs when initiators do not follow SmPCs (Summary of Product Characteristics, i.e. off-label), medical guidelines, or both.

The other nine definitions (12.7%) considered multiple contexts of medicine misuse (Table 2).[3,7,8,11,15,19,24,37,53]

**Table 2 Characteristics of included definitions (n = 71)**

	<b>N, 71</b>	<b>Citations</b>
<b>Initiator of medicine misuse, n (%)</b>		
Patient	46 (64.8)	[5,6,9,10,14–17,21–23,25–27,29–36,38,39,41–43,50–52,55]
Prescriber	4 (5.6)	[8,19,24,53]
Patient, prescriber	3 (4.2)	[11,20,28]
Patient, prescriber, pharmacist	3 (4.2)	[3,7,37]
Unknown	15 (21.1)	[3,13,18,28,30,36,40,44–49,53,54]
<b>Intent for medicine misuse, n (%)</b>		
Intentional	25 (35.2)	[5,6,14,17,28,30–34,36,40,41,44,45,54]
Intentional, unintentional	6 (8.5)	[9,10,21,26,43,50]
Unintentional	1 (1.4)	[42]
Unspecified	39 (54.9)	[3,5,7,8,11,13,15,16,18–20,22–25,27–29,33–35,37–39,46–49,51–53,55]
<b>Purpose of medicine misuse, n (%)</b>		
Therapeutic	18 (25.4)	[3,6–8,14,19,20,24,28,31–34,37,41,43]
Therapeutic, non-therapeutic	11 (15.5)	[5,9,11,17,32,38,39,50,52,55]
Non-therapeutic	9 (12.7)	[5,6,27,28,30,31,33,34,41]
Unspecified	33 (46.5)	[3,10,13,15,16,18,21–23,25–27,29,30,33,35,36,40,42,44–49,51,53,54]
<b>Context of medicine misuse, n (%)</b>		
Prescription	27 (38.0)	[5,9,10,15–17,21,23,25–27,29,32–35,38,39,43,50–52,55]
SmPC	9 (12.7)	[30,36,40,46–49,53,54]
Inadequate benefit/risk ratio	5 (7.0)	[8,11,19,24,53]
SmPC, guidelines	4 (5.6)	[3,28,44,45]
Inadequate benefit/risk ratio, guidelines, SmPC	3 (4.2)	[3,7,37]
Guidelines	1 (1.4)	[20]
Prescription, SmPC	1 (1.4)	[15]
Unspecified	21 (29.6)	[5,6,31–34,41,42,13,14,18,22,23,27,28,30]

SmPC: Summary of Product Characteristics, n: number, %: frequency

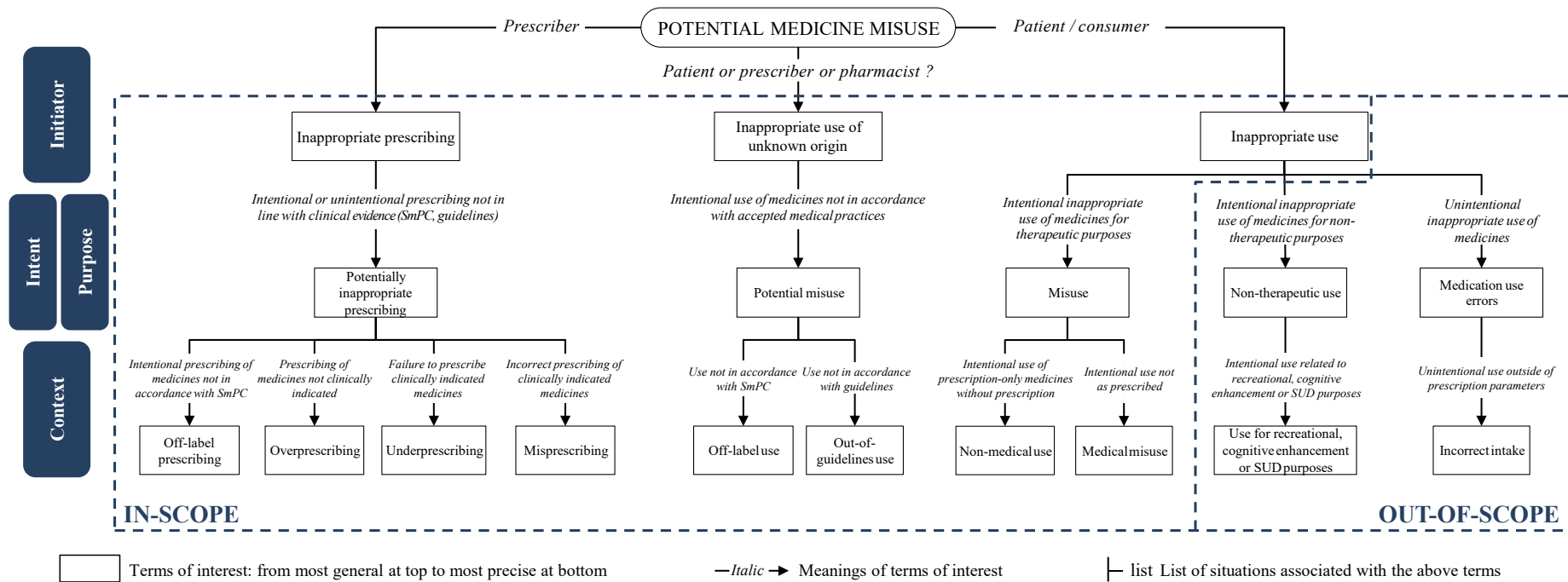
## Proposed hierarchy

On the basis of these findings, we propose a hierarchy of definitions and terms related to medicine misuse (see Figure 2 and Supplementary Figure S1). The hierarchy may be used to classify the 74 examples of potential medicine misuse extracted from the 51 references (see Supplementary Table S4).

The *initiators* of the potential misuse could be prescribers or patients. The first group, **potentially inappropriate prescribing**, refers to “intentional or unintentional prescribing not in line with clinical evidence” (e.g. SmPCs, guidelines, Figure 2). Four categories could be distinguished based on *context*: *i) off-label prescribing*, defined as “intentional prescribing of medicines not in accordance with SmPC”; *ii) overprescribing*, defined as “prescribing medicines not clinically justified”; *iii) underprescribing*, defined as “failure to prescribe clinically indicated medicines”; and *iv) misprescribing*, defined as “incorrect prescribing of clinically indicated medicines”. The other group, **misuse**, i.e. when patients are the *initiators*, was defined as “the intentional and inappropriate use of medicines for therapeutic purposes”. It includes: *i) non-medical use*, defined as “use of prescription-only medicines without a prescription”, and *ii) medical misuse*, defined as “use of medicines not as prescribed”.

Two groups in the hierarchy highlight confusions often made in the literature and were placed on the right (i.e. out-of-scope). These groups, namely **non-therapeutic use** and **medication use errors**, emphasise the confusion between misuse and abuse, and between misuse and medication use errors.

As a cluster of definitions of medicine misuse did not specify the *initiator*, we created a third group: “inappropriate use of unknown origin”, in which prescribers or patients could be initiators of medicine misuse (Figure 2).



**Figure 2 Classification of potential medicine misuse (simplified\*)**

*SmPC: Summary of Product Characteristics, SUD: Substance Use Disorder*

\*See Supplementary Figure S1 for the full classification

## DISCUSSION

### Principal findings

Thanks to this systematic review, we collected and classified all the definitions and terms related to medicine misuse, published in the scientific literature or used by public health institutions, drug regulatory agencies, associations of pharmaceutical companies, healthcare professionals and patient organizations.

The most striking finding concerns the discrepant meanings of medicine misuse and related terms. The final list of 51 references revealed stark discrepancies, some authors apparently seeming unaware of some of the key factors related to misuse, thereby partly explaining the plethora of definitions retrieved. For example, concerning the *intent* of medicine misuse, some authors considered that only intentional use could be defined as misuse, while others included both intentional and unintentional use. There was also disagreement about the use of the term “misuse”; some considering that the term applies only to therapeutic outcomes, others including both therapeutic and non-therapeutic ones.

To circumvent this issue, we classified the retrieved definitions of medicine misuse according to the *initiator*, *intent*, purpose and *context* in which it may occur. On this basis, we grouped the most representative terms and the related definitions in a four-level hierarchical classification. This made it possible to identify the different situations of potential medicine misuse and to select the most precise (i.e. the least ambiguous) definitions.

Some authors, mostly when using definitions from regulatory authorities,[3,28,30,36,40,45,46,54] did not make any distinction according to the *initiator* of medicine misuse. For example, this cluster of definitions that we named “inappropriate use of unknown origin” includes “off-label use” when referring to the use of a medicine not in line with the content of SmPCs. These definitions of misuse of regulatory origin should be used preferentially when clinical information on patients or the prescription context are lacking, incomplete or not relevant; otherwise they should be avoided.

Other definitions are out-of-scope and should be avoided when one intends to qualify medicine misuse. First, any unintentional inappropriate use or prescribing must be qualified as an *error*. The term *medication use errors* refer to incorrect intake of medicines and is mainly due to a



misunderstanding of prescribers' or pharmacists' instructions. As it appeared only in a few definitions [9,10,21,26,42,43,50] and referred to situations quite different from misuse, such as mistakes in administration route or forgetting to take medicines, this definition is out-of-scope and should be avoided. Regarding inappropriate prescribing, when it is unintentional and unjustified (e.g. misunderstanding/misinterpretation of guidelines), it should be qualified as a *medication error*, a term which also covers numerous other situations such as errors of administration or misinterpretation of the medicine name.[56] All these situations of medication errors were not considered in this systematic review.

Conversely, intentional and justified prescribing results from a prescription not in line with the SmPCs and is called “off-label prescribing”. Off-label prescribing and off-label use may be clinically justified, for example in obstetrics or in children, as most medications are used off-label because they did not receive a formal indication for these specific situations. This term essentially expresses a regulatory concern since it does not consider the clinical condition of the patients concerned, which could lead to prescription that is outside of the approved indications but is clinically justified. On the other hand, off-label prescription or use may not be justified, so “off-label” should be considered as “potential misuse” in the definitions.

Furthermore, “non-therapeutic use” of medicines, [5,9,11,15,17,32,38,39,50,52,55] such as Substance Use Disorders (SUD), use of medicines for recreational purposes or cognitive enhancement, should be considered separately from medicine misuse. It was formerly called “abuse”, but was considered too judgemental and replaced by the term “misuse”,[15] thus introducing a further element of confusion. All these terms are thus out-of-scope. They should be avoided and considered simply as “non-therapeutic use of medicines”.

In fact, the term “misuse” should be used only to refer to intentional and inappropriate use or prescribing. When patients are the identified initiator of medicine misuse and clinical information is available, actual misuse may be considered to occur only when there is an “intentional inappropriate use of medicine for therapeutic purpose”: e.g. the intentional use of medicine at a higher dose than prescribed, or so-called *medical misuse*. On the other hand, *non-medical misuse* refers to the use of someone else's prescription-only medicines (e.g. neighbour's antibiotics) and covers the field of self-medication (e.g. use of medicines to treat self-diagnosed disorders or symptoms [57]). Self-medication could mask the symptoms of a severe health condition and delay its management, increase polypharmacy, and lead to interactions with other medicines [58].

Inappropriate prescription may ensue from different situations such as “underprescribing”, i.e. when a patient does not receive a prescription that is clearly needed, or “misprescribing”, i.e. a justified prescription but with an erroneous dose, frequency, length or route of administration. Unlike “misprescribing”, the term “overprescribing” refers only to a medicine prescription when not needed, and this is probably the commonest situation where inappropriate prescribing occurs. This term is sometimes used ambiguously to refer to both *overprescribing* and *misprescribing* situations where medicines are prescribed at higher dose, frequency or duration than needed.[59] It is worthy to note that these definitions are not exclusive, several of them being applicable in some situations. Such is the case with the prescription of lorazepam for more than one month to manage insomnia. In this setting, the term *inappropriate prescription* refers simultaneously to off-label, as lorazepam is an anti-anxiety medication, overprescribing, as benzodiazepines are probably useless in this patient, and *misprescribing*, as this prescription refers to a longer duration than recommended (more than one month).

From a public health perspective, inappropriate prescribing increases the risk of adverse events, hospitalization and even deaths, especially among the elderly who are prone to multimorbidity and polypharmacy. According to the Screening Tool for Older Persons Prescription (STOPP) criteria, it was estimated that almost 50% of community dwelling older people had at least one potentially inappropriate prescribing.[60] To optimise the use of medicines and to reduce both the harm associated with the use of single medicines and that associated with the cumulative use of multiple medicines, deprescribing is often necessary. This requires (i) the identification of medicines whose harmful effects outweigh the beneficial effects, and (ii) their discontinuation.[61]

### **Strengths and weaknesses**

The most noteworthy strength of the present study is that it is the first attempt to classify and clarify all the definitions related to the term ‘medicine misuse’ and to select the most appropriate for appraising it. We conducted a systematic review of research articles, published reports and grey literature that used the term. To maximise the chances of identifying all relevant documents, we searched medical databases and screened the websites of the most important medicine stakeholders (e.g. health-related institutions, regulatory agencies). Moreover, the search strategy was designed in collaboration with senior experts in drug use evaluation, and included related terms (e.g. improper use, appropriate use). Publications were searched between 2008 and 2020 in order to select definitions of medicine misuse that are the

most recent and the most relevant according to today's standards. For the same reason, the stakeholders' websites were scrutinized between 2013 and 2020, since a significant amount of duplicate definitions were found in these sources. It is thus possible that some relevant regulatory definitions published prior to 2013 were missed. However, this is rather unlikely since a backward snowballing procedure was performed through the references of all retrieved documents in order to catch possible missing information.

### **Meaning of the study**

This systematic review would be of precious assistance to researchers and regulatory authorities in their understanding of what the term 'medicine misuse' means to different people and in different settings. To date, a certain confusion has reigned between *misuse*, *abuse*, and *medication errors*, with a clear need for classifying and selecting terms and definitions used in order to understand which situations truly involve medicine misuse, and those that should be avoided because they may lead to confusion. Moreover, the proposed hierarchy would be of assistance for selecting the most appropriate definition depending on the available data sources. For example, in studies focusing on the use of medicines through claim databases, the treatment indication and the patient's history are often not available. In this case, a definition used by the regulatory agencies such as off-label prescribing might be preferable. On the other hand, for a study conducted in prescription databases or in hospital data warehouses, definitions related to inappropriate prescribing or actual medicine misuse would be better.

### **Unanswered questions and future research**

A novel, consensual and standardised definition of medicine misuse is required. Such a taxonomy could include the different key elements highlighted in the present review, namely *initiator*, *intent*, *purpose* and *context* of medicine misuse. It should also take into account the various data sources that can be used to evaluate medicine misuse and could be subject to expert consensus such as through a Delphi procedure.

### **Conclusion**

This systematic review provides a comprehensive overview of the terms and definitions used to characterize medicine misuse. It could serve as a basis for a terminology that makes clear and definite distinctions between medicine misuse, abuse, and medication errors.

### ***Acknowledgements***

The authors thank Mr Ray Cooke for copy-editing the manuscript.

Funding information: Allison Singier received a grant from the French Ministry of Higher Education and Research for conducting her PhD, which includes this systematic review. She is part of the Digital Public Health graduate program (EUR DPH) which is supported within the framework of the PIA 3 (Investments for the Future). Project reference: 17-EURE-0019.

### ***Conflict of interest statement***

All authors declare no competing interests.

### ***Contributors***

AS conceived and designed the study; performed the searches and the study selection process; acquired, analysed, and interpreted the data; and drafted the article. MA conceived and designed the study and performed the study selection process. PN and DB conceived and designed the study and interpreted the data. AD, MM and BB revised the first draft of the manuscript, investigated the accuracy of the results, and interpreted the data. FS conceived and designed the study; performed the selection process; analysed and interpreted the data; drafted the article; and investigated the integrity and accuracy of all aspects of the work. All authors revised the article critically for important intellectual content and gave final approval of the version to be published.

## REFERENCES

1. Public Health England. Dependence and Withdrawal Associated with Some Prescribed Medicines: An Evidence Review.; 2019.
2. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. 2017 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables.; 2018.
3. Bégaud B, Costagliola D. Rapport Sur La Surveillance et La Promotion Du Bon Usage Du Médicament En France.; 2013.
4. Carey CM, Jena AB, Barnett ML. Patterns of Potential Opioid Misuse and Subsequent Adverse Outcomes in Medicare, 2008 to 2012. *Ann Intern Med.* 2018;168(12):837-845. doi:10.7326/M17-3065
5. Barrett SP, Meisner JR, Stewart SH. What constitutes prescription drug misuse? Problems and pitfalls of current conceptualizations. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008;1(3):255-262. doi:10.2174/1874473710801030255
6. Smith SM, Dart RC, Katz NP, et al. Classification and definition of misuse, abuse, and related events in clinical trials: ACTION systematic review and recommendations. *Pain.* 2013;154(11):2287-2296. doi:10.1016/j.pain.2013.05.053
7. Holloway KA. Combating inappropriate use of medicines. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4(3):335-348. doi:10.1586/ecp.11.14
8. Thomas F, Depledge M. Medicine “misuse”: Implications for health and environmental sustainability. *Soc Sci Med.* 2015;143:81-87. doi:10.1016/j.socscimed.2015.08.028
9. Brady KT, Mccauley JL, Back SE. Prescription Opioid Misuse, Abuse, and Treatment in the United States: An Update. *Am J Psychiatry.* 2016;173(1):18-26. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15020262
10. Maree RD, Marcum ZA, Saghafi E, Weiner DK, Karp JF. A Systematic Review of Opioid and Benzodiazepine Misuse in Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016;24(11):949-963. doi:10.1016/j.jagp.2016.06.003
11. Hemsing N, Greaves L, Poole N, Schmidt R. Misuse of Prescription Opioid Medication among Women: A Scoping Review. *Pain Res Manag.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/1754195
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535. doi:10.1136/BMJ.B2535
13. Casati A, Sedefov R, Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of medicines in the European Union: a systematic review of the literature. *Eur Addict Res.* 2012;18(5):228-245. doi:10.1159/000337028
14. Green J. Misuse and Abuse of Loperamide in the United States - Protocol.; 2016. <http://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/fullProtocol/16930>

15. Larance B, Degenhardt L, Lintzeris N, Winstock A, Mattick R. Definitions related to the use of pharmaceutical opioids: extramedical use, diversion, non-adherence and aberrant medication-related behaviours. *Drug Alcohol Rev.* 2011;30(3):236-245. doi:10.1111/j.1465-3362.2010.00283.x
16. Lofwall M. A Review & Perspectives on Buprenorphine Diversion and Misuse: Implications for Policy and Practice.
17. McCabe SE, West BT, Boyd CJ. Motives for Medical Misuse of Prescription Opioids among Adolescents. *J Pain.* 2013;14(10):1208-1216. doi:10.1016/j.jpain.2013.05.004
18. Mokhar A, Topp J, Härter M, et al. Patient-centered care interventions to reduce the inappropriate prescription and use of benzodiazepines and z-drugs: a systematic review. *PeerJ.* 2018;6. doi:10.7717/peerj.5535
19. Opondo D, Eslami S, Visscher S, et al. Inappropriateness of Medication Prescriptions to Elderly Patients in the Primary Care Setting: A Systematic Review. Simpson C, ed. *PLoS One.* 2012;7(8):e43617. doi:10.1371/journal.pone.0043617
20. Panes A, Pariente A, Bénard-Larivière A, et al. Use of benzodiazepines and z-drugs not compliant with guidelines and associated factors: a population-based study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;270(1):3-10. doi:10.1007/s00406-018-0966-3
21. Reimer J, Wright N, Somaini L, et al. The impact of misuse and diversion of opioid substitution treatment medicines: Evidence review and expert consensus. *Eur Addict Res.* 2016;22(2):99-106. doi:10.1159/000438988
22. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *La Rev Med interne.* 2017;38(8):539-546. doi:10.1016/j.revmed.2016.12.024
23. Schepis TS, Teter CJ, McCabe SE. Prescription drug use, misuse and related substance use disorder symptoms vary by educational status and attainment in U.S. adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend.* 2018;189:172-177. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.05.017
24. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet.* 2007;370(9582):173-184. doi:10.1016/S0140-6736(07)61091-5
25. Weyandt LL, Oster DR, Marraccini ME, et al. Prescription stimulant medication misuse: Where are we and where do we go from here? *Exp Clin Psychopharmacol.* 2016;24(5):400-414. doi:10.1037/pha0000093
26. Wright N, D'Agnone O, Krajci P, et al. Addressing misuse and diversion of opioid substitution medication: guidance based on systematic evidence review and real-world experience. *J Public Health (Oxf).* 2016;38(3):e368-e374. doi:10.1093/pubmed/fdv150
27. Hartrick CT, Gatchel RJ, Conroy S. Identification and management of pain medication abuse and misuse: current state and future directions. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(5):601-610. doi:10.1586/ern.12.34

28. ANSM. Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance.; 2018. 2018. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
29. Blanco C, Han B, Jones CM, Johnson K, Compton WM. Prevalence and Correlates of Benzodiazepine Use, Misuse, and Use Disorders Among Adults in the United States. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(6):e1-e10. doi:10.4088/JCP.18m12174
30. EMA. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) - Annex I - Definitions (Rev 3).; 2014. 2018. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
31. FDA - Center for Drug Evaluation and Research. Abuse-Deterrent Opioids-Evaluation and Labeling.; 2015.  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
32. FDA - Center for Drug Evaluation and Research. Joint Meeting of the Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee, the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, and the Pediatric Advisory Committee Meeting.; 2016.  
<https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AnestheticAndAnalgesicDrugProductsAdvisoryCommittee/UCM519723.pdf>
33. FDA - Center for Drug Evaluation and Research. Joint Meeting of the Drug Safety and Risk Management (DSaRM) Advisory Committee and the Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee (AADPAC).; 2016.  
<https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AnestheticAndAnalgesicDrugProductsAdvisoryCommittee/UCM497290.pdf>
34. FDA - Center for Drug Evaluation and Research. Joint Meeting of Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee.; 2018.  
<https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AnestheticAndAnalgesicDrugProductsAdvisoryCommittee/UCM596199.pdf>
35. Han B, Compton WM, Blanco C, Crane E, Lee J, Jones CM. Prescription Opioid Use, Misuse, and Use Disorders in U.S. Adults: 2015 National Survey on Drug Use and Health. *Ann Intern Med*. 2017;167(5):293. doi:10.7326/M17-0865
36. HAS. Outils de Sécurisation et d'auto-Évaluation de l'administration Des Médicaments.; 2013. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
37. Holloway K, van Dijk L. The World Medicines Situation 2011: Rational Use of Medicines.; 2011. <https://www.who.int/medicines/areas/policy/worldmedicinessituation/WMSch14wRational.pdf>
38. Commonwealth of Australia. National Pharmaceutical Drug Misuse Framework for Action (2012-2015). 2012.  
[http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/internet/drugstrategy/Publishing.nsf/content/9C52D7D6E2C14A72CA257C3F001F009D/\\$File/National PDM Framework.pdf](http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/internet/drugstrategy/Publishing.nsf/content/9C52D7D6E2C14A72CA257C3F001F009D/$File/National%20PDM%20Framework.pdf)
39. NIDA. Misuse of Prescription Drugs.; 2018. <https://www.drugabuse.gov>

40. TGA. Pharmacovigilance Responsibilities of Medicine Sponsors - Australian Recommendations and Requirements.; 2018. <https://www.tga.gov.au/book-page/your-regulatory-reporting-requirements>
41. Winiecki SK. Understanding Abuse Deterrent Opioids. 2018. <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/WorkingatFDA/FellowshipInternshipGraduateFacultyPrograms/PharmacyStudentExperientialProgramCDER/UCM532123.pdf>
42. Canada. Health Canada., Canada's Drug Strategy., W. Morrison & Associates., Gibson Library Connections. Best Practices : Treatment and Rehabilitation for Seniors with Substance Use Problems.; 2008. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/hc-ps/altformats/hecs-sesc/pdf/pubs/adp-apd/treatsenior-traitainee/treatsenior-traitainee-eng.pdf>
43. Health Canada. Submission of targeted risk management plans and follow-up commitments for prescription opioid-containing products - Guidance for industry. Published 2018. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/submission-targeted-rm-plans-commitments-prescription-opioid-containing-products-guidance-industry/document.html>
44. Ministère des Solidarités et de la Santé. Mésusage. Published 2016. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>
45. Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens. Cahier Thématique 7 : Abus, Usage Récréatif, Addiction, Dopage... La Lutte Contre Le Mésusage Du Médicament.; 2015. <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/218947/1249970/version/4/file/Cahier+thématique+7+-+La+lutte+contre+le+mésusage+du+médicament.pdf>
46. Société Française de Pharmacie Clinique. Dictionnaire Français de l'erreur Médicamenteuse.; 2005. <http://optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/DictionnaireSFPCEM.pdf>
47. Allen HC, Garbe MC, Lees J, et al. Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. *J Okla State Med Assoc.* 2018;111(8):776-783.
48. Hagemann V, Bausewein C, Remi C. Drug use beyond the licence in palliative care: A systematic review and narrative synthesis. *Palliat Med.* 2019;33(6):650-662. doi:10.1177/0269216319840602
49. Jaroszynski J, Mela A, Furtak-Niczyporuk M, et al. Off-Label Use Of Medicinal Products - Legal Rules And Practices. *Acta Pol Pharm.* 2019;76(4):621-628. doi:10.32383/appdr/105795
50. Peteeet B, Mosley C, Miller-Roenigk B, McCuistian C, Dixon S. Transnational trends in prescription drug misuse among women: A systematic review. *Int J Drug Policy.* 2019;63:56-73. doi:10.1016/j.drugpo.2018.10.005
51. Schepis TS, Klare DL, Ford JA, McCabe SE. Prescription Drug Misuse: Taking a Lifespan Perspective. *Subst Abus Res Treat.* 2020;14:1-28. doi:10.1177/1178221820909352



52. Siste K, Nugraheni P, Christian H, Suryani E, Firdaus KK. Prescription drug misuse in adolescents and young adults: an emerging issue as a health problem. *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32(4):320-327. doi:10.1097/YCO.0000000000000520
53. Yewale VN, Dharmapalan D. Promoting Appropriate Use of Drugs in Children. *Int J Pediatr*. 2012. doi:10.1155/2012/906570
54. Bénard-Larivière A, Noize P, Girodet P-O, et al. Monitoring of drug misuse or potential misuse in a nationwide healthcare insurance database: a cross-sectional study in France. *Thérapie*. 2019;74(4):469-476. doi:10.1016/j.therap.2018.12.007
55. Blanchard J, Hunter SB, Osilla KC, Stewart W, Walters J, Pacula RL. A Systematic Review of the Prevention and Treatment of Prescription Drug Misuse. *Mil Med*. 2016;181(5):410-423. doi:10.7205/MILMED-D-15-00009
56. Aronson JK. Medication errors: Definitions and classification. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(6):599-604. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03415.x
57. Ruiz M. Risks of Self-Medication Practices. *Curr Drug Saf*. 2010;5(4):315-323. doi:10.2174/157488610792245966
58. Hughes CM, Mcelnay JC, Fleming GF. The benefits and risks of self-medication. *Drug Saf*. 2001;24(14):1027-1037. doi:10.2165/00002018-200124140-00002
59. Makary MA, Overton HN, Wang P. Overprescribing is major contributor to opioid crisis. *BMJ*. 2017;359:j4792. doi:10.1136/bmj.j4792
60. Pérez T, Moriarty F, Wallace E, McDowell R, Redmond P, Fahey T. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in older people in primary care and its association with hospital admission: longitudinal study. *BMJ*. 2018;363:k4524. doi:10.1136/bmj.k4524
61. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: The process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):827-834. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0324

### 2.2.3. Discussion des principaux résultats

Cette étude a permis de mettre en exergue les définitions les moins ambiguës de mésusage, et de proposer une classification du mésusage et des termes connexes. Dans la pratique, le mésusage fait intervenir quatre facteurs clés :

- (i) l'initiateur (patient, prescripteur ou pharmacien),
- (ii) l'intentionnalité (mésusage intentionnel ou non),
- (iii) le but (raison du mésusage : thérapeutique ou non thérapeutique),
- (iv) le contexte (par exemple, lorsque les directives cliniques n'ont pas été suivies).

La constatation la plus frappante issue de cette revue systématique concerne l'ampleur des divergences retrouvées dans les définitions de mésusage, sur les quatre facteurs clés aucun ne donnait lieu à consensus.

Ce panel étendu de définitions disponibles peut être expliqué, en partie, par le type de données utilisées pour l'évaluation du mésusage. Par exemple, pour une étude menée dans des bases de données d'ordonnances ou dans des entrepôts de données hospitalières, les définitions liées à la prescription inappropriée ou au mésusage des médicaments seront préférées. En revanche, dans les bases de données médico-administratives, où les données cliniques ou données de prescription (*e.g.* indication, posologie) sont manquantes ou incomplètes, une définition réglementaire sera préférée. Cette définition n'implique pas la notion d'initiateur et ne s'attache qu'à décrire une utilisation d'un médicament en dehors des recommandations de bonnes pratiques ou en dehors des RCP. Cette définition réglementaire ne tient pas compte de l'état clinique des patients, ainsi certaines utilisations en dehors des indications approuvées pourraient être cliniquement justifiées. Les situations correspondant à cette définition sont qualifiées de mésusage potentiel.

Le terme mésusage *stricto sensu*, ne devrait être utilisé que pour qualifier l'utilisation inappropriée et intentionnelle du médicament à des fins thérapeutiques, et inclure le mésusage médical (*i.e.* utilisation du médicament en dehors des directives du prescripteur) et le mésusage non médical (*i.e.* utilisation d'un médicament sur prescription sans prescription). Parallèlement, les utilisations non intentionnelles font principalement référence à des prises incorrectes dues à une mauvaise compréhension des instructions des prescripteurs ou pharmaciens et devraient être qualifiées d'erreurs. L'utilisation de médicaments dans un but non thérapeutique a été

auparavant considéré comme abus, ce terme étant jugé trop péjoratif il a ensuite été remplacé par le terme mésusage, entretenant ainsi la confusion.<sup>67</sup>

Les prescriptions inappropriées peuvent résulter de diverses situations. La sous-prescription fait référence à une situation dans laquelle le patient ne reçoit pas un traitement qui est pourtant justifié ; à l'inverse, la sur-prescription se réfère à la prescription d'un médicament non cliniquement justifié. Ce terme est à l'origine de confusion car souvent confondu avec les situations de mauvaise prescription (prescription à une dose, une fréquence, une durée ou une voie d'administration erronée), pour désigner à la fois les situations de sur-prescription et de mauvaise prescription dans lesquelles les médicaments sont prescrits à une dose ou une fréquence plus importante, ou une durée plus longue que nécessaire.

### **2.3. Conclusion sur la caractérisation du mésusage des médicaments**

Les deux classes médicamenteuses utilisées comme cas d'école pour la réalisation de cette thèse permettent de mettre en perspective les résultats de cette première étude. Comme énoncé plus haut (cf. Chapitre 2.2.3), les définitions de mésusage peuvent varier selon le type de données utilisées pour son évaluation (*i.e.* indisponibilité de données sur le contexte de la prescription, de données cliniques). Cependant, d'autres caractéristiques peuvent guider le choix de la définition telles que les caractéristiques propres des classes médicamenteuses étudiées.

Concernant les benzodiazépines, les situations d'utilisation inappropriée peuvent facilement être rattachées à la classification proposée, comme en témoignent les nombreuses études disponibles dans la littérature.<sup>23,34,65,68-75</sup> Ces situations correspondent le plus souvent à des situations de mésusage au sens strict du terme (*e.g.* utilisation à une dose ou fréquence plus importante ou pour une durée plus longue que prescrite), et à des prescriptions potentiellement inappropriées ou hors AMM (*e.g.* prescription de benzodiazépines à demi-vie longue chez les personnes âgées). Les autres situations rencontrées font référence à des situations de mauvaise prescription (*e.g.* contexte de comorbidités ou interactions médicamenteuses) ou à des utilisations non-thérapeutiques.

Concernant les opioïdes, cette classification peut être, dans certains cas, plus difficilement applicable. En effet, pour ces médicaments les critères qualifiant l'abus inclus dans le DSM-IV ont parfois été utilisés comme proxy de mésusage, mélangeant ainsi un terme qualifiant un usage et un diagnostic de pathologie.<sup>63</sup> Pour les médicaments à fort potentiel addictif comme les opioïdes, la frontière entre le mésusage et l'abus est mince, et il peut être difficile de déterminer où fini l'un et où commence le second. De plus, le terme abus étant jugé trop

péjoratif, les situations d'abus étaient qualifiées de mésusage, nourrissant ainsi la confusion entre ces termes. Le terme abus a été supprimé du DSM-5 qui le regroupe maintenant avec les dépendances sous le terme TUS (TUO pour les opiacés).<sup>76</sup> Ce terme englobe toutes les situations possibles de mésusage ainsi que celles liées à l'usage non-thérapeutique, souvent cette définition est privilégiée pour l'étude de l'usage inapproprié des opioïdes.<sup>77</sup>

Ayant désormais un état des lieux clair des définitions disponibles pour l'évaluation du mésusage, ainsi que des définitions les plus adaptées aux différents types de données, il était possible de passer à la mise en application. L'évaluation quantitative du mésusage potentiel des benzodiazépines et des opiacés faibles a donc fait l'objet de la seconde partie de ce manuscrit de thèse.



### **3. QUANTIFICATION DU MÉSUSAGE POTENTIEL**

### 3.1. Contexte

Le mésusage des médicaments entraîne une augmentation des risques d'effets indésirables. Une étude Canadienne a par exemple estimé que les prescriptions hors AMM seraient à l'origine d'une multiplication par 1,4 du risque d'effets indésirables.<sup>58</sup> En France, environ 20 % des prescriptions seraient réalisées hors AMM dans la population générale, cette proportion étant très variable selon les classes médicamenteuses et bien plus importante dans certaines populations (*e.g.* pédiatrique, cancéreuse, obstétrique, psychiatrique).<sup>78</sup> Au regard de la situation française en matière de consommation et d'utilisation hors recommandations ou hors AMM,<sup>78,79</sup> il semble essentiel de surveiller la survenue de mésusage des médicaments en France.

La France est d'ailleurs l'un des seuls pays européens ayant un réseau organisé et dédié à cette surveillance. Elle est coordonnée, pour le mésusage des médicaments psychoactifs en population générale, par les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A). Ces centres forment le réseau d'addictovigilance de l'ANSM, dédié à « *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* ». <sup>80</sup> Cette surveillance passe par la réalisation d'études sur la base des notifications spontanées, ou d'enquêtes pharmaco-épidémiologiques permettant l'identification des médicaments ayant un potentiel de détournement ou d'abus particulier. Des études pharmaco-épidémiologiques plus vastes, réalisées à partir des données médico-administratives, permettent la confirmation de ces signaux à l'échelle populationnelle et, *in fine*, la mise en place de mesures adaptées par les autorités de santé qu'ils s'agissent de durcissement des conditions d'utilisation, de prescription ou de délivrance de certains médicaments, ou la communication d'information auprès des professionnels de santé et du grand public.<sup>80-82</sup>

Les benzodiazépines, comme les antalgiques opioïdes, font l'objet d'une surveillance rapprochée du réseau d'addictovigilance. Les premiers en raison de leur risque d'abus, de dépendance, et de prescription hors AMM. Les seconds en raison de leur potentiel d'abus, de dépendance, de syndrome de sevrage, et de surdoses. Cette surveillance a donné lieu à la rédaction de rapports sur l'état des lieux d'utilisation de ces médicaments en France.<sup>21,48</sup>

### 3.2. Évaluation du mésusage des benzodiazépines

La France étant le deuxième plus gros consommateur de benzodiazépines en Europe, l'évaluation de son mésusage y a toute son importance.<sup>21</sup> L'utilisation et le mésusage des benzodiazépines ont fait l'objet de plusieurs articles scientifiques et rapports,<sup>21,23,68,69,74,75,83,84</sup> notamment pour l'étude des durées d'utilisation trop longues en raison des risques associés à leur utilisation prolongée.<sup>24-29</sup>

Il a été estimé en France, entre 2007 et 2012, que 20 % des nouveaux utilisateurs d'anxiolytiques et 30 % des nouveaux utilisateurs d'hypnotiques présentaient des situations de mésusage.<sup>23</sup> Les critères de mésusage les plus fréquemment étudiés inclus :

- i) L'utilisation de benzodiazépines à demi-vie longue chez les personnes âgées représentant de 33 à 45 % des nouveaux utilisateurs selon les études ;<sup>68,75</sup>
- ii) La durée d'utilisation plus longue que recommandée : 14 à 34 % des nouveaux utilisateurs ;<sup>21,68,83</sup>
- iii) Et, l'utilisation concomitante de plusieurs benzodiazépines : 5 à 23 % des nouveaux utilisateurs.<sup>23,68</sup>

Ces utilisations hors recommandations étaient plus fréquentes dans des populations spécifiques, notamment dans les populations psychiatriques variant de 30 à 68 % selon le type d'étude (*i.e.* étude sur base de données médico-administratives ou étude de terrain en hôpital psychiatrique).<sup>68,69</sup> En 2013, 48 % des consommateurs prévalents de benzodiazépines étaient en situation d'utilisation dans un contexte de contre-indication ou d'interaction médicamenteuse.<sup>83</sup> Concernant la surveillance de l'usage problématique des benzodiazépines et apparentés par le réseau d'addictovigilance, elle a permis, en 2017, la mise en place de mesures concernant le zolpidem. En raison de l'augmentation du risque d'abus et de détournement, des modifications des conditions de prescription et de délivrance ont été mises en place, la prescription du zolpidem passant désormais par des ordonnances sécurisées.<sup>85</sup>

La quantification du mésusage des benzodiazépines ayant fait l'objet de nombreuses études en France, cette partie de la thèse se concentre sur notre deuxième cas d'école : les opiacés faibles.



### 3.3. Évaluation du mésusage des opioïdes faibles

Ce travail d'évaluation du mésusage des opioïdes a commencé par la réalisation d'une revue de la littérature visant à recenser les différents outils utilisés pour l'étude du mésusage des opioïdes sur prescription. Cette revue a été menée par une étudiante M1 du master Européen de pharmaco-épidémiologie – pharmacovigilance (Eu2P) que j'ai pu encadrer lors de cette thèse.

Le mésusage des opioïdes est souvent défini au regard de critères cliniques relatifs aux TUO. Le mésusage des opioïdes est alors évalué, dans la littérature, à partir de différentes échelles telles que les échelles COMM<sup>86</sup> (*Current Opioid Misuse Measure*) ou POMI<sup>87</sup> (*Prescription Opioid Misuse Index*) pour les plus utilisées.<sup>88-98</sup> Ces dernières ont été créées pour repérer la survenue de mésusage au cours d'un traitement par opioïdes. L'échelle COMM est composée de 16 items et permet d'identifier si un patient sous traitement présente des comportements aberrants liés à un mésusage des opioïdes. COMM inclue donc des critères plus vastes que le mésusage, certaines études évaluant le mésusage ont donc sélectionné uniquement les items d'intérêt pour l'évaluation du mésusage.<sup>90,93</sup> L'échelle POMI, composée de 6 items, a quant à elle l'avantage d'être plus synthétique et porte plus spécifiquement sur l'identification des situations de mésusage.

Les études portant sur le mésusage des opioïdes sont également réalisées à partir de données d'enquête. Par exemple, aux États-Unis les données issues de l'enquête NSDUH<sup>99</sup> (*National Survey on Drug Use and Health*) sont fréquemment utilisées.<sup>100-114</sup> Cette enquête porte entre autres sur l'utilisation de médicaments sur prescription incluant les opioïdes, sur leur mésusage, et sur les troubles liés à leur consommation. Avant 2015, le mésusage y était défini comme l'utilisation d'un médicament non prescrit, ou utilisé uniquement pour l'expérience ou en ressentir les effets, incluant ainsi des situations d'usages non-thérapeutiques.<sup>115</sup> Depuis 2015, le mésusage y est défini au sens strict en excluant les situations d'abus, les raisons proposées pour avoir eu recours aux médicaments incluent cependant toujours des raisons liées à un usage non-thérapeutique (*e.g.* pour se sentir bien, ressentir les effets « *to get high* »).<sup>116</sup>

Bien d'autres outils ont été utilisés dans la littérature pour l'évaluation du mésusage, on nommera par exemple l'enquête NESARC-III<sup>117</sup> (*National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*), ou encore la liste d'items relatifs à l'abus et au mésusage provenant de PROMIS-Rx Misuse<sup>118</sup> (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*).<sup>119,120</sup> La majorité de ces outils, reposent sur des données déclaratives, et sur des définitions de mésusage différentes.

Cet état des lieux de la littérature ne permet donc pas d'identifier d'indicateurs de mésusage directement exploitables pour l'étude du mésusage des opiacés faibles en France à partir des données du SNDS.

Les opiacés faibles, bien qu'ayant une activité inférieure sur les récepteurs opioïdes, possèdent les mêmes propriétés pharmacologiques que les opioïdes forts, et donc par extension les mêmes effets indésirables (cf. Chapitre 1.2.2).<sup>41,48,121</sup> Ils ont par ailleurs fait l'objet d'une surveillance rapprochée du réseau d'addictovigilance, notamment pour le tramadol.<sup>48,122</sup> En 2016, d'après les données d'enquête portant sur les décès toxiques liés aux antalgiques (DTA), le tramadol (44 % des décès) était le premier opioïde impliqué devant la morphine (26 %) et la codéine (19 %). Il était troisième (12 %), après la morphine (43 %) et la codéine (21 %), en ce qui concerne les décès en relation avec l'abus de médicaments hors traitements de substitution aux opioïdes (enquête DRAMES). En 2017, il était premier devant la codéine (12,3 % vs 8,4 %) dans une enquête portant sur les ordonnances suspectes (OSIAP).<sup>48</sup>

L'utilisation des opiacés faibles est stable depuis le début des années 2010,<sup>123,124</sup> pour autant les cas de troubles de l'usage, d'intoxications et de décès liés à leur utilisation sont en augmentation.<sup>48,122</sup> Le risque d'effets indésirables, voire de décès, étant supérieur lors des situations de mésusage,<sup>123</sup> la quantification de ces dernières paraît essentielle. Pourtant, peu d'études se sont attachées à quantifier le mésusage des opiacés faibles en France. Seules des études portant sur des situations précises tels que le nomadisme médical<sup>125-127</sup> ou quantifiant le mésusage dans des conditions non extrapolables à la population française<sup>128</sup> ont été réalisées. De nombreuses situations différentes d'utilisations inappropriées peuvent pourtant être considérées comme des mésusages potentiels, telles que les utilisations non conformes aux RCP (*e.g.* utilisation dans un contexte de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses).

Les données du SNDS ayant montré leur efficacité pour l'évaluation du mésusage potentiel des benzodiazépines, nous nous sommes donc attachés dans cette deuxième étude de thèse à évaluer le mésusage potentiel des opiacés faibles à partir de celles-ci. L'objectif de cette étude était donc de décrire l'utilisation en première intention et le mésusage potentiel des opiacés faibles à partir des données du SNDS.

### **3.3.1. Résumé de l'article**

#### **Objectif**

L'objectif de cette étude était de décrire l'utilisation en première intention et le mésusage potentiel des opiacés faibles en France à partir des données du SNDS.

#### **Méthodes**

Des cohortes d'utilisateurs incidents d'opiacés faibles ont été constituées annuellement entre 2012 et 2017. Les évolutions des fréquences d'utilisation en première intention et de mésusage à un an des opiacés faibles ont été décrites au cours de la période d'étude. Les indicateurs de mésusage incluaient principalement l'utilisation d'opiacés faibles dans un contexte de contre-indication ou d'interactions médicamenteuses.

#### **Résultats**

Au cours de la période d'étude, entre 281 498 et 328 478 nouveaux utilisateurs d'opiacés faibles ont été inclus. Le tramadol et la codéine étaient les opiacés faibles les plus fréquemment prescrits en première intention (autour de 30 %). Les proportions d'utilisation en première intention d'opium et de dihydrocodéine atteignaient 25 % en 2017, après une augmentation d'un peu moins de 10 % pour l'opium et de près de 30 % pour la dihydrocodéine. La fréquence de mésusage à un an était stable pour le tramadol, la codéine et l'opium (2 à 3 %). Elle était plus importante chez les utilisateurs de dihydrocodéine, variant de 5 à 7 % au cours de la période. Parmi les situations de mésusage étudiées, l'utilisation d'opiacés faibles dans un contexte d'asthme ou d'insuffisance respiratoire (57 % en 2017) et l'utilisation concomitante de plusieurs opioïdes (35 %) étaient les plus fréquentes.

#### **Conclusion**

Cette étude fournit une image globale de l'utilisation et du mésusage des opiacés faibles en France. À l'exception de la dihydrocodéine, l'utilisation des opiacés faibles en première intention était en légère augmentation et le mésusage à un an était stable au cours de la période d'étude. La dihydrocodéine était moins utilisée, mais la proportion de mésusage était plus élevée que pour les autres opiacés faibles. En conclusion, les opiacés faibles sont largement utilisés et bien que leur mésusage soit faible, il implique des situations évitables, soulignant ainsi la nécessité de poursuivre la sensibilisation à l'utilisation des opioïdes.

**3.3.2. Article: *Use and misuse of weak opioids: a yearly repeated cohort study among a nationwide sample of weak opioids new-users between 2012 and 2017 in France***

*Singier A, Noize P, Bertin C, Pariente A, Daveluy A, Salvo F. Use and misuse of weak opioids: a yearly repeated cohort study among a nationwide sample of weak opioids new-users between 2012 and 2017 in France (en cours de finalisation)*

**Use and misuse of weak opioids: a yearly repeated cohort study among a nationwide sample of weak opioids new-users between 2012 and 2017 in France**

Allison Singier (1), Pernelle Noize (1,2), Célian Bertin (3), Antoine Pariente (1,2), Amélie Daveluy (1,2), Francesco Salvo (1,2)

1 Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, team Pharmacoepidemiology, U1219, F-33000 Bordeaux, France

2 CHU de Bordeaux, Service de Pharmacologie Médicale, Bordeaux, France

3 Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Inserm 1107, Neuro-Dol, Service de Pharmacologie Médicale, Centres Addictovigilance et Pharmacovigilance, Centre Evaluation et Traitement de la Douleur, Clermont-Ferrand, France

## ABSTRACT

**Background:** Opioids inappropriate use is a global concern resulting in an imbalance in benefit-risk ratio and a massive increase in opioid use disorders, opioid-related overdoses and deaths. Although all opioids have potential for misuse, those potentially involving weak opioids have been poorly assessed. The aim of the study was to describe weak opioids use and misuse using data from the French National Health Data System (SNDS).

**Methods:** Yearly cohorts of weak opioids new-users were constituted using SNDS data between 2012 and 2017. Evolution of first-line use and misuse of tramadol, codeine, opium and dihydrocodeine were described over the study period. Indicators of misuse included essentially use in context of contraindications (e.g. severe asthma or respiratory failure) or drug-drug interactions in the year following initiation.

**Results:** Tramadol and codeine were the weak opioids most frequently prescribed as first-line (around 30%). Opium first-line use increased by 10% over the period; dihydrocodeine one by 30%. Misuse was stable for tramadol, codeine and opium, for which it concerned 2%-3% of weak opioids new-users. Misuse was higher among dihydrocodeine new-users, and increased from 5% to 7% over the period. Among misuse situations studied, use of weak opioids in context of asthma or respiratory failure (57% in 2017) and concomitant use of multiple opioids (35%) were the most frequent ones.

**Conclusion:** This study provides an overall picture of weak opioids use and misuse among new-users in France. First-line use is slowly increasing and potential misuse at one year is stable, except for dihydrocodeine, for which these frequencies are increasing more strongly. In conclusion, weak opioids are widely used and their misuse involves avoidable situations, highlighting the need for further opioid awareness-raising measures.

**Keywords:** First-line, Inappropriate use, Misuse, Opioids, SNDS

## INTRODUCTION

Opioids are indicated to treat moderate to severe pain. The world health organisation (WHO) analgesic ladder classified opioids as weak (e.g. tramadol, codeine) or strong (e.g. morphine, oxycodone).(1) The analgesic properties of opioids are derived from their binding to the different types and subtypes of opioid receptors. The  $\mu$ -receptors, the most involved in analgesia, are also responsible for the physical dependence and respiratory depression that can occur when using opioids.(2)

Medicines misuse can be defined as their intentional use in an inappropriate way for therapeutic purposes, such as use in excessive doses, or for excessive duration of use; misuse can compromise their benefit-risk-ratio.(3,4) In the case of opioids, it increases the risk of opioid use disorder, overdose, and death.(5,6) Opioid use is responsible for a major crisis in North America where it was estimated, in 2016, that 20% of deaths among people aged 25-34 were opioid-related.(7) The rate of opioid-related overdose deaths tripled between 2000 and 2014 (from approximately 3 to 9 deaths per 100,000 population), accounting for more than 65% of fatal overdoses in the United States.(8) The same trend was observed in Canada, where the rate of opioid-related overdose deaths more than doubled between 2016 and 2020 (from 7.8 to 16.8 per 100,000 population).(9) This crisis is at least partly explained by an underestimation of the addictive potential of these drugs, with many cases of overprescribing (i.e. unnecessary prescribing) and other inappropriate prescribing (e.g. prescribing excessive dose).(10)

European countries do not seem to be affected by a crisis of this magnitude. In France, the frequency of use of weak opioids is fairly stable since the early 2010s with an estimated prevalence of use of 21.3% and an estimated incidence of 13.6% in 2015.(11,12) This stable use has been found in other countries, such as Switzerland (13), or UK for tramadol and dihydrocodeine while codeine use is higher and increasing.(14) In Netherlands, tramadol use is decreasing since 2013.(15) However, cases of substance use disorder, intoxication and death related to their use are increasing. In France, between 2000 and 2017, the number of hospitalisations related to the prescription of opioid analgesics increased by almost 3-fold (from 15 to 40 hospitalisations per million inhabitants). Over the same period, opioid-related deaths increased by 146% (from 1.3 to 3.2 deaths per million inhabitants), which corresponds to more than 4 deaths per week.(16) Drug poisoning deaths involving weak opioids such as codeine or tramadol are also increasing in the UK.(17)

Although weak opioids have the same mechanism of action as strong opioids and thus the same risks of adverse events,(18,19) only some specific dimensions of weak opioids misuse, such as doctor shopping, have been investigated to date.(20–22) As the inappropriate use of these medicines include many other aspects (e.g. use in context of contraindications, or drug-drug interactions),(23) our aim was to complete the information on the topic by providing an overall description of weak opioids use and misuse in France.

## **METHODS**

### **Design and data source**

Using data from the nationwide French National Health Data System (SNDS), we conducted a yearly repeated cohort study within incident users of weak opioids identified between 1 January 2012 and 31 December 2017.

The SNDS contains individualized and anonymous medico-administrative data from more than 99% of the French population; these includes sociodemographic data (e.g. age, sex, department of residence, year of death), exhaustive data for drugs out-hospital reimbursement (e.g. drugs reimbursed, date of dispensing, number of pack delivered), hospitalisation dates and related diagnoses, and information related to long-term diseases. There is also information on health professionals involved in these cares (e.g. year of birth, gender, medical specialty).(24,25)

### **Study population**

A nationally representative sample of nearly 2 million weak opioids' users affiliated to the French general health plan was selected using random draw with stratification by gender, year of birth, and residence area.

For each year of interest between 2012 and 2017, the study population was constituted of individuals affiliated to the French general health plan of at least 18 years of age, without history of cancer, and new-users of weak opioids. To be considered as weak opioids new-users, patients needed to be free of weak opioid dispensing at least during 365 days before the first dispensing of weak opioids during the study period (index date).

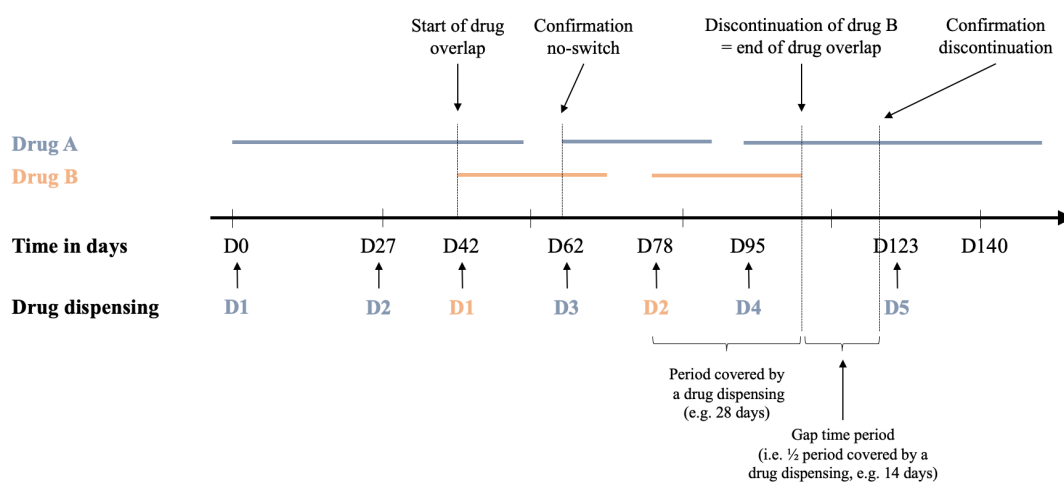


## Exposure to weak opioids

Exposure to weak opioids was identified using anatomical therapeutic chemical (ATC) classification and unique national registration code attributed to each pharmaceutical speciality (*Code Identifiant de Présentation*, CIP) when necessary (i.e. unspecific ATC code). Weak opioids considered for this study were tramadol (N02AJ13, N02AJ14, N02AX02, N02AX52), codeine (N02AJ06, N02AJ08, N02AJ09, N02AA59), opium (N02BE51, see appendix for details about CIP codes used) and dihydrocodeine (N02AA08).

Periods of exposure to weak opioids were assumed to begin on the day the drug was dispensed. The time covered by each dispensing was estimated considering the number of packages delivered and their content (number of units and unit dosage) together with concerned drug defined daily dose (DDD). When WHO ATC/DDD index did not specify a DDD for one of the drug studied,(26) this was determined by consensus between the study authors (see appendixes).

Drug overlap was defined as the dispensing of Drug B during an episode of treatment with Drug A, which was thereafter re-dispensed during the period covered by Drug B. Discontinuation of treatment was defined as the occurrence, after the end of a dispensing of a lack of dispensing over a period exceeding half the length of the last dispensing. A treatment episode was defined as a period covered by dispensing without any discontinuation (see Figure 1).



*In this example, start of overlap period for drugs A and B at 42 days and confirmation at 62 days (dispensing of drug A after initiation of drug B confirming that this is not a switch from drug A to drug B).*

**Figure 1. Drug exposure and overlap period definition**

## **Indicators of use and potential misuse**

We considered several indicators to describe use of weak opioids, misuse of weak opioids, and trends of these use and misuse over time.

Among weak opioid new-users, we identified first-line use, defined by the identification of a first dispensing of weak opioid without any identified dispensing of non-opioids analgesics (NSAIDs and paracetamol) over the 6 preceding months.

The indicators of misuse were related to non-compliance with Summary of Product Characteristics (SmPCs) or good practice guidelines, as well as drug combinations at risk for drug-drug interaction.(27) These included notably: (i) concomitant use of multiple opioid analgesics (weak or strong), (ii) use of weak opioids in context of severe asthma or respiratory failure, (iii) use of dihydrocodeine, opium or tramadol in context of severe hepatic failure, (iv) use of dihydrocodeine in context of severe renal failure, (v) concomitant use of weak opioids and opioid agonist-antagonist drugs or opioid partial antagonist drugs, (vi) concomitant use of tramadol and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), and (vii) doctor shopping behaviour (28) (see appendix for details about the identification of misuse indicators). Concomitant use was defined as an overlap in the dispensing of the drugs involved (see ‘Exposure to weak opioids’). A global indicator of misuse has also been created (i.e. at least one situation of misuse).

## **Statistical analyses**

Baseline characteristics of weak opioids new-users were described according to the weak opioid used (i.e. tramadol, codeine, opium or dihydrocodeine) for each year of interest. Using validated algorithms for identification, the existence of the following diseases of interest at index date were described: substance use disorders, chronic respiratory diseases, diabetes mellitus, psychiatric disorders.(29) We described the type of pain, which was identified using the diagnoses reported during hospital stays during the year of inclusion or in the year preceding the index date (International Classification of Diseases, version 10 -ICD10- M15-M19 for osteoarthritis, M40-M54 for back pain, R521-R522 for chronic pain, R5210 for neuropathic pain, and M797 for fibromyalgia). We also described the occurrence of hospitalisations for traumatic injuries in the month preceding the index date.

For each weak opioids of interest, the frequencies of first-line use and misuse during the study period were reported, as well as the evolution of the distribution of the different misuse indicators. All frequencies were represented with their two-sided 95% confidence interval (95%CI).

Data management and data analyses were performed using SAS® software version 9.4 (SAS Institute, North Carolina, USA).

### **Sensitivity analysis**

As the choice of analgesics for first-line use depends on the type of pain, the evolution of the frequency of first-line use of weak opioids during the study period was reported according to the subtype of pain, notably osteoarthritis, back pain and chronic pain.

### **Ethics approval**

As access to non-aggregated SNDS data is regulated, this study has been approved by the French regulatory authority for privacy, the Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL, authorization number: 920010v1). Patient informed consent is not required for studies relying on pseudonymized data from the SNDS.

## **RESULTS**

### **Characteristics of weak opioids new-users**

During the study period, between 281,498 and 328,478 weak opioids new-users were included each year. As no major differences were found for weak opioids new-users' characteristics between the years covered by the study period, only the description for 2017 is reported here.

Among weak opioids new-users included in 2017, 60% were women and median age was of 56 years (IQR: 41-70); 11% had universal medical coverage or complementary healthcare aid, a proxy of low-income status (Table 1). More than a quarter of patients presented with diabetes mellitus, only 4% had hospitalisation for pain during the year, or the year preceding index date. During the month preceding index date, 3% of weak opioid new-users had hospitalisation for traumatic injuries. Chronic respiratory diseases affected 8% of the included population, while psychiatric disorders affected 4% and substance use disorders 1%. During the 6 months

preceding the index date, 64% used other analgesics (paracetamol or strong opioids) or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 6% used atypical analgesics (tricyclic antidepressants, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) or gabapentinoids), and 18% used benzodiazepines or Z-drugs.

**Table 1. Baseline characteristics of new-users included in 2017**

	<b>Weak opioid new-users (n=289,624)</b>	<b>Tramadol new-users (n=166,836)</b>	<b>Codeine new-users (n=149,029)</b>	<b>Opium new-users (n=95,205)</b>	<b>Dihydrocodeine new-users (n=874)</b>
<b><i>Socio-demographic characteristics</i></b>					
Women, n (%)	173,016 (59.7)	97,808 (58.6)	91,082 (61.1)	61,954 (65.1)	548 (62.7)
Age in years					
Mean (sd)	56.5 (19.2)	57.6 (19.3)	55.0 (18.6)	59.2 (19.1)	60.5 (18.7)
Median [IQR]	55.7 [41.1;70.2]	57.0 [42.4;71.4]	54.0 [40.2;67.8]	58.4 [44.7;72.8]	59.5 [46.3;74.3]
Low-income status (CMUc or ACS), n (%)	32,169 (11.1)	19,556 (11.7)	18,398 (12.3)	12,032 (12.6)	106 (12.1)
<b><i>Medical characteristics</i></b>					
Hospitalisation for traumatic injuries, n (%)	7,104 (2.5)	6,683 (4.0)	1,746 (1.2)	1,202 (1.3)	6 (0.7)
Hospitalisation for pain, n (%)	12,308 (4.2)	11,468 (6.9)	6,648 (4.5)	6,679 (7.0)	108 (12.4)
Back pain, n (%)	6,148 (2.1)	5,808 (3.5)	3,680 (2.5)	3,771 (4.0)	58 (6.6)
Osteoarthritis, n (%)	5,692 (2.0)	5,320 (3.2)	2,693 (1.8)	2,719 (2.9)	31 (3.5)
Chronic pain, n (%)	1,428 (0.5)	1,349 (0.8)	862 (0.6)	826 (0.9)	28 (3.2)
Neuropathic pain, n (%)	675 (0.2)	635 (0.4)	410 (0.3)	359 (0.4)	8 (0.9)
Fibromyalgia	166 (0.1)	175 (0.1)	102 (0.1)	156 (0.2)	6 (0.7)
Substance use disorders, n (%)	3,307 (1.1)	2,408 (1.4)	1,604 (1.1)	1,096 (1.2)	12 (1.4)
Chronic respiratory diseases, n (%)	21,704 (7.5)	14,211 (8.5)	10,956 (7.4)	8,596 (9.0)	117 (13.4)
Diabetes mellitus, n (%)	78,929 (27.3)	48,653 (29.2)	38,483 (25.8)	30,187 (31.7)	310 (35.5)
Psychiatric disorders, n (%)	11,896 (4.1)	8,107 (4.9)	6,256 (4.2)	5,013 (5.3)	85 (9.7)
<b><i>Medicine use in the 6 months before index date</i></b>					
Use of other analgesics or NSAIDs, n (%)	183,784 (63.5)	113,547 (68.1)	100,010 (67.1)	70,661 (74.2)	668 (76.4)
Use of NSAIDs, n (%)	99,195 (34.2)	65,931 (39.5)	59,094 (39.7)	43,294 (45.5)	431 (49.3)
Use of paracetamol, n (%)	156,784 (54.1)	95,240 (57.1)	84,324 (56.6)	59,766 (62.8)	522 (59.7)
Use of strong opioids, n (%)	2,150 (0.7)	2,221 (1.3)	1,635 (1.1)	1,513 (1.6)	62 (7.1)
Use of atypic analgesics, n (%)	16,541 (5.7)	12,433 (7.5)	9,789 (6.6)	8,511 (8.9)	195 (22.3)
Use of tricyclic antidepressants, n (%)	4,514 (1.6)	3,355 (2.0)	2,749 (1.8)	2,351 (2.5)	59 (6.8)
Use of NSRIs, n (%)	7,247 (2.5)	4,936 (3.0)	3,935 (2.6)	3,335 (3.5)	71 (8.1)
Use of gabapentinoids, n (%)	6,249 (2.2)	5,434 (3.3)	4,056 (2.7)	3,804 (4.0)	114 (13.0)
Use of benzodiazepines or Z-drugs, n (%)	50,817 (17.5)	33,792 (20.3)	27,799 (18.7)	22,400 (23.5)	293 (33.5)

**Table 1. Baseline characteristics of new-users included in 2017 (continued)**

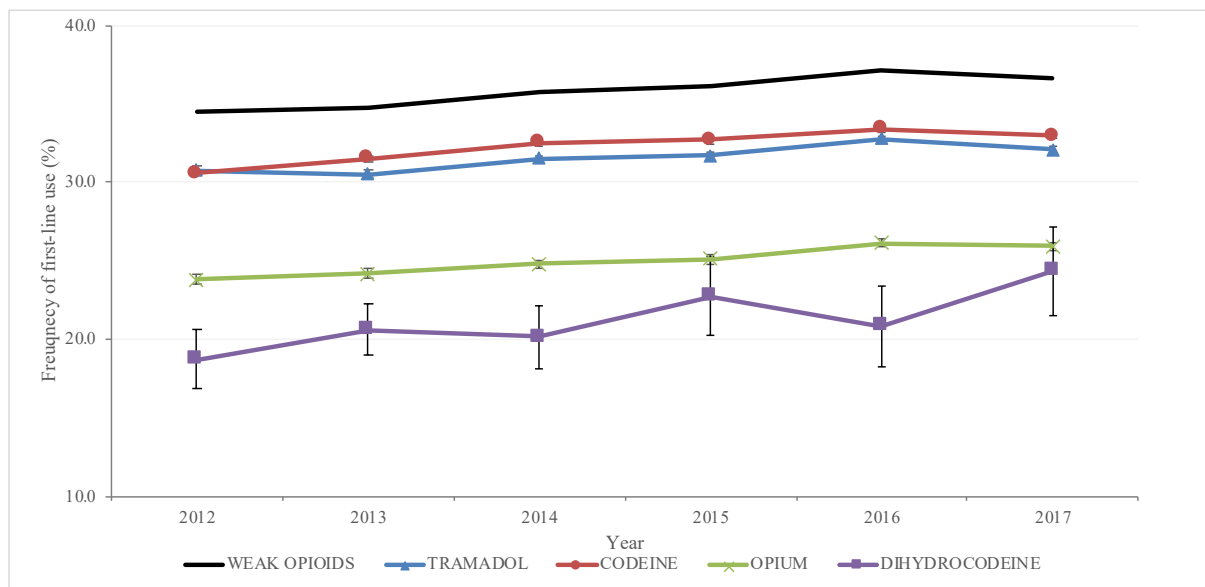
	Weak opioid new-users (n=289,624)	Tramadol new-users (n=166,836)	Codeine new-users (n=149,029)	Opium new-users (n=95,205)	Dihydrocodeine new-users (n=931)
<i>Healthcare consumption in the year before index date</i>					
Number of different prescribers					
Mean (sd)	3.3 (1.8)	3.5 (1.9)	3.4 (1.9)	3.7 (2.1)	3.6 (2.1)
Median [IQR]	3.0 [2.0;4.0]	3.0 [2.0;4.0]	3.0 [2.0;4.0]	3.0 [2.0;5.0]	3.0 [2.0;5.0]
Number of different pharmacies					
Mean (sd)	2.4 (1.6)	2.5 (1.7)	2.5 (1.7)	2.6 (1.8)	2.5 (1.7)
Median [IQR]	2.0 [1.0;3.0]	2.0 [1.0;3.0]	2.0 [1.0;3.0]	2.0 [1.0;3.0]	2.0 [1.0;3.0]
Number of different therapeutic classes used (ATC3)					
Mean (sd)	11.2 (5.6)	12.2 (5.9)	11.7 (5.8)	12.8 (6.1)	14.4 (6.6)
Median [IQR]	10.0 [7.0;14.0]	11.0 [8.0;16.0]	11.0 [7.0;15.0]	12.0 [8.0;16.0]	14.0 [9.0;18.0]

n: number, %: frequency, sd: standard deviation, IQR: interquartile range, CMUc: universal medical coverage (*Couverture Maladie Universelle complémentaire*), ACS: complementary healthcare aid (*Aide à la Complémentaire Santé*), NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

Among weak opioid new-users included in 2017, 58% (n=166,836) were new-users of tramadol, 52% (n=149,517) of codeine, 33% (n=95,205) of opium and less than 1% (n=874) of dihydrocodeine (Table 1). Codeine users appeared to be slightly less frequently affected by diseases of interest such as pain (4% vs 7% for tramadol and opium) and diabetes (26% vs 29% and 32% for tramadol and opium respectively). Conversely, dihydrocodeine users seemed to be more frequently affected by diseases such as pain (12%), psychiatric disorders (10%), and diabetes (35%). Dihydrocodeine users appeared to have higher medicines consumption than users of other weak opioids, in particular for strong opioids (7% vs. 1%-2%), and benzodiazepines or Z-drugs (34% vs. 19%-24%).

### First-line use, and misuse of weak opioids new-users

First-line use of weak opioids increased slightly from 34% to 37% between 2012 and 2017 (Figure 2). Tramadol and codeine were the most frequently weak opioids prescribed as first-line during the study period, accounting for approximately 30% of tramadol or codeine new-users. Their first-line use increased by less than 10% while dihydrocodeine first-line use increased more strongly, of 30%, to reach the same level as opium at the end of the period at 25%.

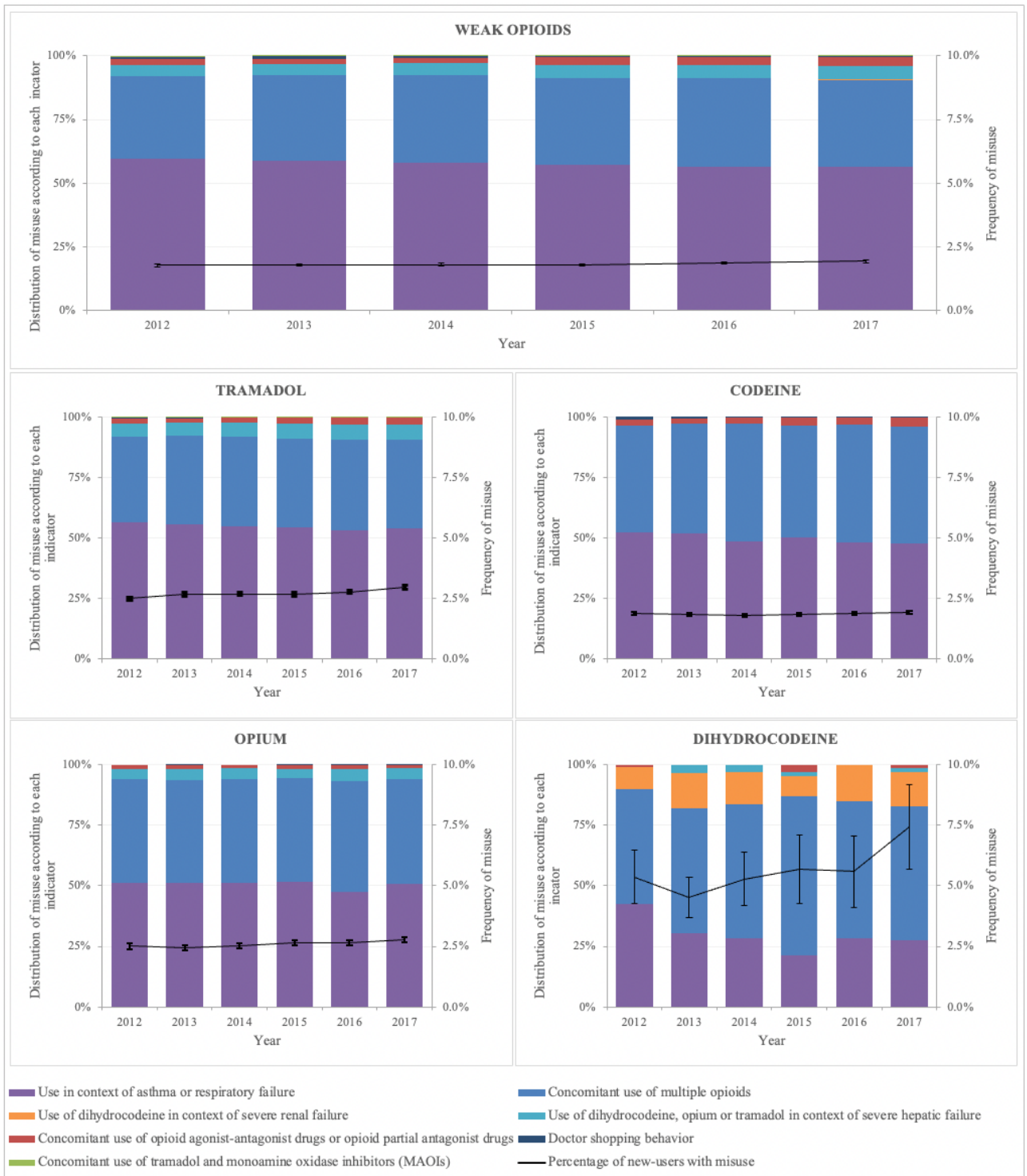


**Figure 2. Frequency of first-line use of weak opioids from 2012 to 2017 in SNDS database**

Sensitivity analyses were performed among patients hospitalised for pain in the year of the index date or in the previous year, however only 4% of the study population were concerned. Among them, first-line use of weak opioids was lower (25% or less). As hospitalisation for pain concerned very few dihydrocodeine users, it was not included in sensitivity analyses (see appendix for sensitivity analyses).

The proportion of weak opioids new-users presenting with misuse at initiation or in the year following was stable during the study period at less than 2% (Figure 3). While the proportion of tramadol, codeine and opium new-users presenting with misuse remained at less than 3%, this proportion was higher for dihydrocodeine. Its first-line use increased from 5% to 7% between 2012 and 2017. Of the seven indicators of weak opioids' misuse investigated, use of weak opioids in context of asthma or respiratory failure and concomitant use of multiple opioids were the most frequent. Among patients with potential misuse, the proportion of tramadol, codeine or opium users with severe asthma or respiratory failure decreased over the study period (from -2% to -9%) while the concomitant use of multiple opioids increased in the same proportion. Among dihydrocodeine users, these trends were more pronounced, with a 32% decrease and a 23% increase respectively. Moreover, dihydrocodeine use in context of severe renal failure was not negligible, and ranged from 9% to 15% over the study period. Concomitant use of opioid agonist-antagonist drugs or opioid partial antagonist drugs, concomitant use of tramadol and MAOIs and doctor shopping behaviour were marginal (less than 5%).





**Figure 3. Evolution of misuse and distribution of weak opioids misuse according to misuse indicators investigated from 2012 to 2017 in SNDS database**

## DISCUSSION

### Principal findings

This study showed an increase in the use of weak opioids as first-line medicines, and a low level of misuse, at less than 3%. Tramadol and codeine were the most commonly used weak opioids, followed by opium, while dihydrocodeine was rarely used but had a higher potential for misuse (7% in 2017).

Concerning first-line use of weak opioids, it accounted for more than 35% of weak opioids new-users in 2017. For tramadol and codeine, it accounted for more than 30%, and was slightly lower for opium and dihydrocodeine at around 25%. While this first line use is possible for tramadol, which can be used for moderate to severe pain, it is not consistent with the French SmPCs of codeine and opium, which can be used for moderate to severe pain that cannot be relieved by non-opioid analgesics.(30,31) Nevertheless, these proportions may be overestimated as NSAIDs and paracetamol are available as OTC; thus, it is likely that at least a part of these patients received OTC analgesics before starting an opioid.

The US experience has shown that widespread prescription of opioids can be dangerous for patients and for public health.(32) In France, though, opioid prescriptions are highly regulated; the validity of tramadol prescriptions, for example, was reduced from 1 year to 3 months in 2020 in order to reduce its misuse.(33) It is essential to ensure adequate pain management while improving the safety of opioid use by promoting their rational use. To achieve this, it was recommended to improve compliance with guidelines and to develop specific training and education programmes for health professionals and patients.(34) However, the choice of pain medication depends not only on the intensity but also on the type of pain. Although patients hospitalised for pain represented less than 4% of the study population, weak opioids were less used as first-line, and tramadol was more frequently used as first-line than codeine. This result could be considered expected as, unlike other opioids, tramadol has a double mechanism of action. In addition to its  $\mu$ -receptor agonist properties, tramadol has a norepinephrine and serotonin reuptake inhibition action which may modulate pain transmission and could be effective in treating neuropathic pain. However, various alternatives with a more favourable benefit-risk balance are now recommended, notably SNRIs, gabapentin, or tricyclic antidepressants, relegating tramadol to the second-line of treatment for neuropathic pain.(35) A post-hoc analysis showed that 40% of patients hospitalised with neuropathic pain diagnosis

who initiate a treatment with tramadol have not been prescribed these medicines in the previous 6 months (data not shown). Other conditions may cause neuropathic pain, such as diabetes.(36) Among tramadol new-users, almost one third of patients were diabetic. Although the precise indication for tramadol use was not reported, this could be considered as potential misuse. Tramadol can induce hypoglycaemia and should therefore be used with caution in such patients.(37)

Concerning misuse of weak opioids, its frequency at one-year follow-up remained at a fairly low level, below 3%. However, compared to the growing number of opioids users of in France (incidence rate of 13,6% in 2015),(11,16) it could concern at least 270,000 patients per year.

Among individuals with misuse, more than a third were concerned by the indicator relating to the concomitant use of multiple opioids. Although the simultaneous use of different analgesics may be necessary to improve pain management, these combinations should include molecules acting on distinct pharmacological targets. This multimodal analgesia leads to a reduction in opioid dose and thus a reduction of dose-dependent side effects and drug tolerance.(38) Rather than combining analgesics, it may be necessary in some situations, such as partial efficacy or uncontrolled side effects, to switch the opioid used.(39) These rotations are not without risk of under- or overdose.(38) Underdosing may result in withdrawal symptoms or decreased analgesia, leading patients to suddenly increase their doses, thereby increasing the risk of overdose. Opioid overdose can lead to death, particularly as a result of respiratory depression. These opioid-induced respiratory depression may be exacerbated by the addition of other central nervous system depressant drugs such as benzodiazepines, or alcohol or in context of some diseases such as asthma or respiratory failure.(39) In our study, the use of weak opioids in context of asthma or respiratory failure was the most common misuse indicator at the end of the study period, even though it is a contraindication. This raises two issues, namely misuse at initiation, when prescribing an opioid in a context of severe asthma or respiratory failure, and lack of deprescribing, when renewing a prescription after a diagnosis of asthma or respiratory failure. Due to the addictive potential of opioids, the deprescribing process should be gradual and the prescriber should inform the patient of the modalities of deprescribing at the time of first prescription. Currently, there is no validated protocol for opioids withdrawal, although some strategies have been proposed.(40) The low and decreasing frequency of use of dihydrocodeine in France, may be explained by its low availability. However, in this study, we found a strong increase of dihydrocodeine first-line use. Dihydrocodeine is one of the only

weak opioids not associated with paracetamol (such as some immediate- or sustained-release tramadol >50mg) available in France. Some prescribers, reluctant to prescribe a strong opioid as first-line, may therefore prescribe dihydrocodeine to patients who are insufficiently relieved of their pain and who self-medicate, in order to avoid overdosing on paracetamol. This hypothesis could also explain the fact that among the indicators of dihydrocodeine misuse, concomitant use with other opioids was the most frequent (58% in 2017). Prescribers seem to prefer the use of several weak opioids rather than switching to a strong opioid. However, although the number of new dihydrocodeine users is decreasing, the number of individuals misusing dihydrocodeine is stabilising, leading to an increase in the proportion of misuse.

### **Strengths and weaknesses**

The most noteworthy strength of our study is that large populations of weak opioids new users were included. These populations were extracted from the French general population and are representative of it in terms of gender, year of birth and area of residence. Only a few information is available in the medical literature about the use and misuse of dihydrocodeine as it is rarely used. However, this study highlights that dihydrocodeine is frequently misused.

Our study has weaknesses inherent to the use of reimbursement database. Firstly, SNDS data does not contain information about precise indication or dosage of medicines. Some major hypotheses had to be made, so as for the calculation of opioid exposition. However, we chose to be conservative and used DDD as a proxy of prescribed daily dose for the calculation of opioid exposure. We therefore probably underestimated exposure duration and therefore the frequency of misuse (concomitant use of medicines), however we added a gap period at the end of treatment episodes to circumvent this issue.(41) Secondly, as the use of non-opioid analgesics is available over-the-counter, information about these consumptions is not available in SNDS data, frequencies of first-line use of opioids may therefore be overestimated. It was also the case for medicines with less than 20mg of codeine before 2017 (42), its use may therefore be underestimated before this date. Finally, we cannot ensure that people identified as using concomitantly contraindicated medicines actually used the implicated medicines.

### **Meaning of the study / Implications for clinicians and policymakers**

This study showed a low proportion of misuse and may indicate the effectiveness of opioids legal framework and awareness-raising measures as well as the French addictovigilance

system.(43) These efforts should be continued to promote the rational use of opioids. Furthermore, such preventive measures continue to be taken in France, as shown by the recent restriction of use of tramadol, for which the prescription period was reduced from 1 year to 3 months.(33)

## **Conclusion**

This study provides an overall picture of the use and misuse of weak opioids in the French population. The first-line use of weak opioids is increasing, while the frequency of misuse at one year, remains low at less than 3% for tramadol, codeine and opium. Even if the frequency of misuse is quite low, it concerns a large number of patients and involves avoidable situations (e.g. contraindications). Finally, dihydrocodeine is rarely used, but with a frequency of potential misuse higher than for other weak opioids.

## **Acknowledgments**

### **Funding**

AS received a grant from the French Ministry of Higher Education and Research for conducting her PhD, which includes this study. She is part of the Digital Public Health graduate program (EUR DPH) which is supported within the framework of the PIA 3 (Investments for the Future). Project reference: 17-EURE-0019.

### **Ethical approval**

As access to non-aggregated SNDS data is regulated, this study has been approved by the French regulatory authority for privacy, the Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL, authorization number: 920010v1). Patient informed consent is not required for studies relying on pseudonymized data from the SNDS.

## REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). Method for relief of cancer pain. Cancer pain relief. Geneva; 1986.
2. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R. Analgesic drugs. In: Rang and Dale's Pharmacology. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007. p. 598–609.
3. Bégaud B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. France; 2013.
4. Holloway K, van Dijk L. The world medicines situation 2011: rational use of medicines. Geneva; 2011.
5. Coyle DT, Pratt CY, Ocran-Appiah J, Secora A, Kornegay C, Staffa J. Opioid analgesic dose and the risk of misuse, overdose, and death: A narrative review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(5):464–72.
6. Bohnert ASB, Valenstein M, Bair MJ, Ganoczy D, McCarthy JF, Ilgen MA, et al. Association Between Opioid Prescribing Patterns and Opioid Overdose-Related Deaths. *JAMA*. 2011;305(13):1315–21.
7. Gomes T, Tadrous M, Mamdani MM, Paterson JM, Juurlink DN. The Burden of Opioid-Related Mortality in the United States. *JAMA Netw Open*. 2018;1(2):e180217.
8. Rudd RA, Aleshire N, Zibbell JE, Gladden RM. Increases in Drug and Opioid Overdose Deaths — United States, 2000–2014. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;64(50):1378–82.
9. Public health agency of Canada. Apparent Opioid and Stimulant Toxicity Deaths. 2021.
10. Makary MA, Overton HN, Wang P. Overprescribing is major contributor to opioid crisis. *BMJ*. 2017;359:j4792.
11. Chenaf C, Kaboré JL, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity–mortality. *Eur J Pain*. 2019;23(1):124–34.
12. Daveluy A, Micallef J, Sanchez-Pena P, Miremont-Salamé G, Lassalle R, Lacueille C, et al. Ten-year trend of opioid and nonopioid analgesic use in the French adult population. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(2):555–64.
13. Degenhardt L, Grebely J, Stone J, Hickman M, Vickerman P, Marshall BDL, et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *Lancet*. 2019;394(10208):1560–79.
14. Jani M, Yimer BB, Sheppard T, Lunt M, Dixon WG. Time trends and prescribing patterns of opioid drugs in UK primary care patients with non-cancer pain: A retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(10).
15. Kalkman GA, Kramers C, van Dongen RT, van den Brink W, Schellekens A. Trends in use and misuse of opioids in the Netherlands: a retrospective, multi-source database study. *Lancet Public Heal*. 2019;4(10):e498–505.

16. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). État Des Lieux De La Consommation Des Antalgiques Opioides Et Leurs Usages Problématiques. 2019;51.
17. Deaths related to drug poisoning in England and Wales - Office for National Statistics. [cited 2021 Dec 20]. Available from:  
<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsrelatedtodrugpoisoninginenglandandwales/2018registrations#statisticians-comments>
18. Beaulieu P. La classification des analgésiques. In: MALOINE, editor. La douleur : guide pharmacologique et thérapeutique. 2013. p. 39–45.
19. Roussin A, D’Ouin OD, Géniaux H, Halberer C. Evaluation of abuse and dependence in addiction monitoring systems: Tramadol as an example. *Thérapie*. 2015;70(2):203–11.
20. Chenaf C, Kabore JL, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Roche L, et al. Incidence of tramadol shopping behavior in a retrospective cohort of chronic non-cancer pain patients in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(9):1088–98.
21. Chenaf C, Kabore JL, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Roche L, et al. Codeine Shopping Behavior in a Retrospective Cohort of Chronic Noncancer Pain Patients: Incidence and Risk Factors. *J Pain*. 2016;17(12):1291–301.
22. Soeiro T, Lacroix C, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Early Detection of Prescription Drug Abuse Using Doctor Shopping Monitoring From Claims Databases: Illustration From the Experience of the French Addictovigilance Network. *Front Psychiatry*. 2021;12:552.
23. Singier A, Noize P, Berdaï D, Daveluy A, Arnaud M, Molimard M, et al. Medicine misuse: A systematic review and proposed hierarchical terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(4):1695–704.
24. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010;58(4):286–90.
25. 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*. 2017;26(8):1–29.
26. WHOCC - ATC/DDD Index. [cited 2021 Dec 1]. Available from:  
[https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/)
27. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Thésaurus des interactions médicamenteuses. 2018.
28. Cepeda MS, Fife D, Vo L, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of opioid doctor shopping for tapentadol and oxycodone: a cohort study. *J pain*. 2013;14(2):158–64.
29. Caisse nationale de l’Assurance Maladie (CNAM). Méthodologie médicale de la cartographie des pathologies et des dépenses, version G8 (années 2015 à 2019, Tous Régimes). 2021.
30. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Résumé des caractéristiques du produit - DAFALGAN CODEINE, comprimé effervescent sécable. [cited 2021

- Nov 30]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61109911&typedoc=R#RcpIndicTherap>
31. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Résumé des caractéristiques du produit - LAMALINE, gélule. [cited 2021 Nov 30]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62689634&typedoc=R>
  32. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. 2017 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. Rockville, MD; 2018.
  33. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Tramadol : une mesure pour limiter le mésusage en France. 2020 [cited 2021 Dec 15]. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-une-mesure-pour-limiter-le-mesusage-en-france>
  34. Gentile G, Jegou M, Spadari M, Griffiths K, Jouanjus E, Micallef J. Identification and tracking of Addictovigilance signals in general practice: which interactions between the general practitioners and the French Addictovigilance Network? *Fundam Clin Pharmacol*. 2018;32(6):643–51.
  35. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(5):325–52.
  36. Fan J, Jeffery MM, Hooten WM, Shah ND, McCoy RG. Trends in Pain Medication Initiation among Patients with Newly Diagnosed Diabetic Peripheral Neuropathy, 2014-2018. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2035632–e2035632.
  37. Fournier JP, Azoulay L, Yin H, Montastruc JL, Suissa S. Tramadol Use and the Risk of Hospitalization for Hypoglycemia in Patients With Noncancer Pain. *JAMA Intern Med*. 2015;175(2):186–93.
  38. Collège National de Pharmacologie Médicale (CNPM), Collège National des Enseignants de Thérapeutique (CNET). Les antalgiques. In: Med-line éditions, editor. *Le bon usage du médicament et des thérapeutiques médicamenteuses*. 5ème ed. 2021. p. 429–48.
  39. Yaksh T, Wallace M. Opioids, Analgesia and Pain Management. In: McGraw Hill Education, editor. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. 2018. p. 365–85.
  40. Bertin C, Delage N, Rolland B, Pennel L, Fatseas M, Trouvin AP, et al. Analgesic opioid use disorders in patients with chronic non-cancer pain: A holistic approach for tailored management. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;121:160–74.
  41. Pazzagli L, Andersen M, Sessa M. Pharmacological and epidemiological considerations while constructing treatment episodes using observational data: A simulation study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2022;31(1):55–60.
  42. Ministère des Solidarités et de la Santé. Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses. *Journal officiel de la république française*. 2017.



43. Perri-Plandé J, Miremont-Salamé G, Micallef J, Herman C, Baumevielle M, Abriat F, et al. A 13-Year National Monitoring Study to Assess Narcotic Prescriptions and Indications (2007–2019). *Drug Saf.* 2022;45(1):37–44.

## **APPENDICES**

Table A1. Identification of weak opioids and DDD used

Table A2. Identification of misuse situations

Figure A1. Evolution of first-line use of weak opioids from 2012 to 2017 in SNDS database according to subtype of pain

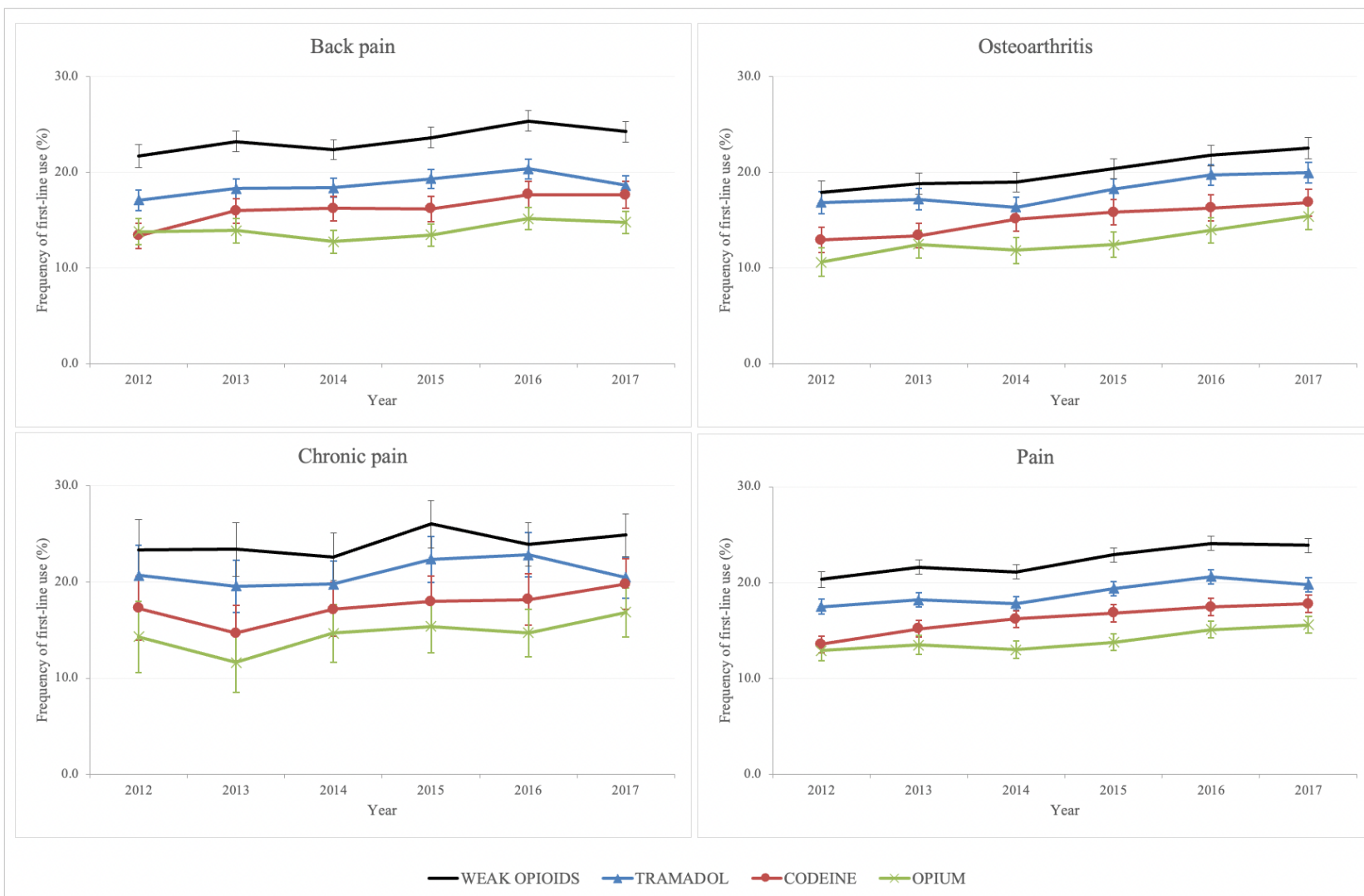
**Table A1. Identification of weak opioids and DDD used**

Name	CIP code	Dosage (mg)	DDD	Unit	Adm. route
CODEINE/PARACETAMOL		50/600	2*	UD	Oral
CODEINE/PARACETAMOL		20/600	3*	UD	Rectal
CODEINE/PARACETAMOL		30/500	3	UD	Oral
CODEINE/PARACETAMOL		20/400	4*	UD	Oral
CODEINE/PARACETAMOL		25/400	4*	UD	Oral
CODEINE/PARACETAMOL		20/500	4	UD	Oral
CODEINE/PARACETAMOL		25/300	4*	UD	Oral
CODEINE/PARACETAMOL		30/500	3	UD	Rectal
CODEINE/PARACETAMOL/CAFEINE		20/400/50	4*		Oral
CODEINE/PARACETAMOL/CAFEINE		20/400/62.5	4*		Oral
CODEINE/PARACETAMOL/ AC ACETYLSALICYLIQUE		10/250/300	5*		Oral
CODEINE/AC ACETYLSALICYLIQUE		25/500	3*		Oral
CODEINE/AC ACETYLSALICYLIQUE/ CAFEINE		20/500/50	4*		Oral
CODEINE/AC ACETYLSALICYLIQUE/ CAFEINE		20/500/50	6*		Oral
CODEINE/IBUPROFENE		60/400	2*		Oral
CODEINE/IBUPROFENE		30/200	4*		Oral
DIHYDROCODEINE		60	150	MG	Oral
TRAMADOL		50	300	MG	Oral
TRAMADOL		100	300	MG	Oral
TRAMADOL		150	300	MG	Oral
TRAMADOL		200	300	MG	Oral
TRAMADOL		300	300	MG	Oral
TRAMADOL/PARACETAMOL		37.5/325	4		Oral
TRAMADOL/PARACETAMOL		75/650	2		Oral
TRAMADOL/DEXKETOPROFENE		25/75	4		Oral
OPIUM/PARACETAMOL	3400930150108	25/500	4*	UD	Oral
OPIUM/PARACETAMOL	3400949605538	25/500	4*	UD	Oral
OPIUM/PARACETAMOL	3400955003182	25/500	4*	UD	Oral
OPIUM/PARACETAMOL/CAFEINE	3400932466931	10/300/30	10*	UD	Oral
OPIUM/PARACETAMOL/CAFEINE	3400932883325	10/300/30	10*	UD	Oral
OPIUM/PARACETAMOL/CAFEINE	3400935154958	10/300/30	10*	UD	Oral
OPIUM/PARACETAMOL/CAFEINE	3400935173010	15/500/50	2*	UD	Rectal
OPIUM/PARACETAMOL/CAFEINE	3400932938766	15/500/50	2*	UD	Rectal
OPIUM/PARACETAMOL/CAFEINE	3400932519323	15/500/50	2*	UD	Rectal

\*DDD determined by consensus, Adm. route: administration route, DDD: defined daily dose

**Table A2. Identification of misuse situations**

Misuse indicator	Definition of the indicator
Use of weak opioids in context of asthma or respiratory failure	Hospitalisation with a diagnosis associated with ICD-10 codes: I278, I279, J4, J60-J67, J684, J701, J703, J961 OR long-term disease (ALD 14) with a reason for exemption associated with ICD-10 codes: I278, I279, J4, J60-J67, J684, J701, J703, J961 within 365 days prior to a dispensing of weak opioid
Use of dihydrocodeine, opium or tramadol in context of severe hepatic failure	Hospitalisation with a diagnosis associated with ICD-10 codes: K71-K73 OR long-term disease (ALD 6) with a reason for exemption associated with ICD-10 codes: K71-K73 within 365 days prior to a dispensing of tramadol, opium or dihydrocodeine
Use of dihydrocodeine in context of severe renal failure	Hospitalisation with a diagnosis associated with ICD-10 codes: N032-N037, N052-N057, N18, N250, Z490-Z492, Z940, Z992 OR long-term disease (ALD 19) with a reason for exemption associated with ICD-10 codes: N032-N037, N052-N057, N18, N250, Z490-Z492, Z940, Z992 within 365 days prior to a dispensing of dihydrocodeine
Concomitant use of multiple opioids (weak or strong)	Overlapping of estimated periods of use (date of dispensing + estimated period coverage + grace period) of two or more weak opioids or one weak and one strong opioid (ATC codes: N02AB03, N02AA03, N02AA01, N02AA05, N02AB02, N02AE01)
Concomitant use of weak opioids and opioid agonist-antagonist drugs or opioid partial antagonist drugs	Overlapping of estimated periods of use (date of dispensing + estimated period coverage + grace period) of weak opioids and opioid agonist-antagonist drugs or opioid partial antagonist drugs (ATC codes: N02AE01, V03AB02, N02AF02, N02AD01, N07BB04, N07BB05)
Concomitant use of tramadol and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)	Overlapping of estimated periods of use (date of dispensing + estimated period coverage + grace period) of tramadol and MAOIs (ATC codes: N06AG, N06AF) OR dispensing of MAOIs within 14 days prior to a dispensing of tramadol
Doctor shopping	At least 1 prescription by $\geq 2$ different prescribers with $\geq 1$ day of overlap and filled at $\geq 3$ pharmacies (definition by Cepeda <i>et al.</i> )



**Figure A1. Evolution of first-line use of weak opioids from 2012 to 2017 in SNDS database according to subtype of pain**

### 3.3.3. Discussion des principaux résultats

Cette étude a permis de décrire l'utilisation et le mésusage parmi les consommateurs initiant un traitement par opiacés faibles. Elle a montré une augmentation de l'utilisation des opiacés faibles comme antalgiques de première intention. Concernant le mésusage à un an, il impliquait principalement des prescriptions inappropriées, avec une fréquence stable au cours de la période d'étude entre 2 et 3 %. Le tramadol et la codéine étaient les opiacés faibles les plus utilisés, suivis par l'opium, tandis que la dihydrocodéine était rarement utilisée mais présentait un potentiel de mésusage plus élevé (7 % en 2017).

Concernant l'utilisation en première intention, le recours à la codéine comme traitement de première intention était aussi élevé que pour le tramadol (30 % en 2017). L'utilisation importante du tramadol en première intention pourrait s'expliquer par son double mécanisme d'action, via les récepteurs  $\mu$  et via l'inhibition de la recapture de noradrénaline et sérotonine, pouvant justifier une efficacité dans les douleurs neuropathiques. Cependant, d'après les recommandations de la société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD), le tramadol n'apparaît pas comme une alternative de premier choix.<sup>129</sup> Dans notre étude, parmi les individus ayant eu une hospitalisation pour douleurs neuropathiques traités par tramadol, 40 % l'étaient pourtant en première intention.

La codéine est une molécule pouvant *a priori* être considérée comme ayant un meilleur profil de sécurité que le tramadol qui cumule les effets indésirables des opioïdes et ceux liés à l'inhibition de la recapture de sérotonine et noradrénaline (*e.g.* abaissement du seuil épileptogène, induction d'une hypoglycémie). Cependant, son action antalgique passe entièrement par son métabolite principal : la morphine, classé comme opioïde fort, questionnant alors son intérêt plutôt que celui de la morphine à faible dose.<sup>121</sup> De plus, en raison d'un déficit ou de l'absence de l'enzyme responsable de cette métabolisation (CYP2D6), la codéine est inefficace chez 5 à 10% de la population. Au contraire, chez les métaboliseurs rapides ou ultra-rapides, la codéine peut être toxique.<sup>130</sup>

Bien que la fréquence d'utilisation de la dihydrocodéine soit faible en France, cette étude montre une augmentation de son utilisation en première intention ainsi qu'une proportion de mésusage plus élevée que pour les autres opiacés faibles. L'augmentation du recours à la dihydrocodéine en première intention pourrait s'expliquer par son absence d'association avec le paracétamol ou les AINS, en effet seules certaines formes de tramadol offrent également cette possibilité (tramadol  $\geq$  50 mg en libération immédiate ou prolongée). Ainsi, certains

prescripteurs, réticents à l'idée de prescrire des opioïdes forts en première intention, pourraient se tourner vers la dihydrocodéine afin de traiter des patients insuffisamment soulagés de leur douleurs s'automédiquant aux antalgiques sans ordonnance. Cette hypothèse pourrait également expliquer le fait que parmi les indicateurs de mésusage de la dihydrocodéine, celui portant sur l'utilisation en concomitance avec d'autres opioïdes soit le plus fréquent (58 % en 2017).

Pour les autres opiacés faibles, la situation de mésusage la plus fréquente était l'utilisation d'opiacés faibles chez les patients asthmatiques graves ou insuffisants respiratoires, malgré qu'il s'agisse d'une contre-indication en raison du risque de dépression respiratoire lié à l'utilisation des opioïdes. Ces dépressions respiratoires induites par les opioïdes peuvent être exacerbées par l'ajout d'autres dépresseurs du système nerveux central comme les benzodiazépines, ou l'alcool.<sup>131</sup> L'utilisation des opioïdes dans un contexte d'insuffisance respiratoire soulève deux problèmes. En premier lieu, le mésusage à l'initiation sans prise en compte des antécédents du patient, et en second lieu, le renouvellement d'ordonnance après un diagnostic, devant poser la question de la mise en place d'un arrêt progressif. Actuellement, il n'existe pas de protocole validé pour l'arrêt d'un traitement par opioïdes, bien que certaines stratégies aient été proposées.<sup>77</sup>

L'utilisation concomitante de plusieurs opioïdes était la deuxième situation de mésusage la plus fréquente. Bien que l'utilisation simultanée de plusieurs antalgiques puisse être nécessaire pour améliorer la prise en charge de la douleur, ces associations doivent inclure des molécules agissant sur des cibles pharmacologiques distinctes. Cette analgésie multimodale doit conduire à une réduction de la dose d'opioïde et donc à une réduction des effets secondaires dose-dépendants et de la tolérance médicamenteuse.<sup>132</sup> Plutôt que de combiner les analgésiques, il peut être nécessaire dans certaines situations, comme une efficacité partielle ou des effets secondaires non contrôlés, de changer l'opioïde utilisé.<sup>131</sup> Ces rotations d'antalgiques ne sont pas sans risque de sous ou de surdosage.<sup>132</sup> Un sous-dosage peut entraîner des symptômes de sevrage ou une diminution de l'analgésie, conduisant le patient à une augmentation des doses, parfois même jusqu'au surdosage.

Malgré que la proportion de mésusage soit inférieure à 3 %, au vu du nombre important de consommateurs en France avec une incidence estimée à 13,6 % en 2015, ce mésusage pourrait toucher au moins 270 000 individus chaque année.<sup>48</sup> Ce constat semble d'autant plus alarmant que les situations de mésusage retrouvées dans cette étude semblent, en partie, évitables. L'objectif est donc pour les prescripteurs, de revoir les alternatives possibles dans un contexte

de contre-indication en orientant l'antalgie selon le type de douleur. Il est également intéressant de noter l'utilisation concomitante de plusieurs opioïdes comme étant l'un des critères de mésusage les plus fréquents. Les prescripteurs semblent ainsi préférer la multiplication des antalgiques de paliers II au passage à un antalgique de palier III, posant ainsi la question de la « diabolisation » des opioïdes forts. Ces derniers auraient montré des risques sensiblement identiques à ceux des opiacés faibles, au moins pour la morphine, les effets indésirables étant les mêmes et pour la plupart dose-dépendants plutôt que molécule-dépendants.<sup>41,121</sup>

### **3.4. Conclusion sur la quantification du mésusage potentiel**

La prescription d'opioïdes étant très réglementée en France, la faible proportion de mésusage potentiel mise en évidence dans cette étude peut suggérer l'efficacité de ce cadre légal. En effet, les opioïdes font l'objet d'une surveillance rapprochée du système français d'addictovigilance, ayant permis à plusieurs reprises de renforcer l'encadrement d'usage de ces substances (e.g. réduction de la validité des ordonnances de tramadol de 1 an à 3 mois en 2020, passage sur ordonnance de toute formulation contenant de la codéine en 2017).<sup>133,134</sup>

Le mésusage potentiel des opiacés faibles a pu être étudié dans les données du SNDS au regard du non-respect des RCP ou des recommandations. Les critères étudiés ne sont pas exhaustifs, et d'autres pourraient être explorés, notamment en matière de doses ou de durées d'utilisation. Cependant, ces derniers peuvent être difficiles à définir, l'indication du traitement et la posologie n'étant pas disponibles dans le SNDS, et la douleur perçue pouvant fortement varier d'un individu à l'autre, justifiant ainsi des différences de prise en charge. Les critères que nous nous sommes attachés à étudier impliquent :

- (i) Le prescripteur : prescription dans un contexte de contre-indication ou d'interaction médicamenteuse ;
- (ii) Le patient : nomadisme médical ;
- (iii) Ou les deux : concomitance de traitements (opioïdes notamment).

L'implication des différents acteurs dans ces situations de mésusage souligne l'importance du rôle de chacun dans la prescription et l'utilisation rationnelle du médicament. La promotion de l'utilisation rationnelle des opioïdes est essentielle, l'objectif étant de favoriser la prise en charge adéquate de la douleur tout en améliorant la sécurité de l'utilisation des opioïdes. Pour y parvenir, il a été recommandé d'améliorer le respect des directives et de développer des programmes de formation et d'éducation spécifiques pour les professionnels de santé et les



patients.<sup>135</sup> La formation des professionnels de santé devrait passer par l'intégration de notions portant sur le processus d'arrêt des médicaments, malgré qu'il n'existe pas de stratégie validée pour la mise en place efficace de ces arrêts pour les opioïdes.<sup>77</sup>

La quantification du mésusage nous permet de soulever des clefs quant à sa bonne gestion. Le processus de mise en place de l'arrêt des médicaments a été décrit comme faisant partie intégrante du processus de prescription rationnelle. Afin de proposer des mesures de prévention ciblées efficaces, il semble nécessaire de comprendre les déterminants associés aux prescriptions inappropriées. L'étude de ces déterminants a donc fait l'objet de cette dernière partie de la thèse.

## **4. DÉTERMINANTS ASSOCIÉS AUX PRESCRIPTIONS INAPPROPRIÉES**

#### 4.1. Contexte

L'utilisation et le mésusage des benzodiazépines ont fait l'objet de nombreuses publications en France. Les benzodiazépines y sont utilisées de manière intensive alors même que des alternatives non pharmacologiques ont été proposées pour soulager l'anxiété et les troubles du sommeil.<sup>136-138</sup> Il a également été démontré que l'utilisation à long terme, ou au moins au-delà des préconisations des RCP ou recommandations de bon usage, est plus que fréquente.<sup>33-35,139</sup> En effet, compte tenu du manque de preuve de l'efficacité à long terme des benzodiazépines et des risques associés à leur utilisation au long cours, ces recommandations préconisent en France une utilisation ne dépassant pas 4 à 12 semaines selon l'indication.<sup>24,25,28,29,31,140</sup> Il est donc logique que cette situation de mésusage soit la plus investiguée et la plus renseignée quant à l'usage des benzodiazépines.

Les médecins généralistes sont en première ligne dans le parcours de soin des patients. Ainsi, ils sont souvent à l'origine de ces prescriptions, ou font face à des situations dans lesquelles ces traitements doivent être arrêtés.<sup>141-143</sup> Il est donc de leur responsabilité de gérer l'arrêt des benzodiazépines. Ils peuvent faire face à un dilemme en pesant les avantages des effets immédiats et évidents des benzodiazépines contre le syndrome de sevrage douloureux que l'arrêt ou la réduction de la dose peut induire.<sup>144</sup> Dans ces situations, les pratiques des médecins peuvent être non seulement influencées par les caractéristiques et l'état de santé des patients mais également par les caractéristiques des médecins eux-mêmes.<sup>143,145</sup> Afin de guider les médecins dans la gestion de l'arrêt de ces médicaments, des recommandations existent. En France, la HAS préconise de réaliser une consultation spécifique axée sur les méthodes d'arrêt, une réduction progressive de la dose ou, si nécessaire, un passage au diazépam qui est ensuite arrêté progressivement. En effet, les molécules à demi-vie longues telles que le diazépam peuvent permettre un arrêt facilité avec une réduction de la sévérité des symptômes de sevrage.<sup>31</sup>

Au vu du rôle central des médecins généralistes, il semblait essentiel de comprendre leurs pratiques face à un patient dans une situation d'usage à risque. Les données françaises usuellement utilisées pour la pharmaco-épidémiologie ne permettent pas d'investiguer les déterminants liés au choix des médecins pour la gestion d'une situation d'utilisation inappropriée. Pour répondre à cette problématique, nous avons donc exploité les données d'enquête du panel d'observation des pratiques et des conditions d'exercice en médecine générale (PANEL).<sup>146</sup> La troisième et dernière étude de cette thèse avait pour objectif d'étudier

les déterminants associés au respect des recommandations d'arrêt des benzodiazépines par les médecins généralistes pour la gestion d'un cas clinique fictif en situation de mésusage (patient traité par lorazépam depuis 3 ans pour insomnie). Cette étude a donné lieu à une publication dans *Therapies*.

## **4.2. Déterminants associés au respect des recommandations d'arrêt des benzodiazépines**

### **4.2.1. Résumé de l'article**

#### **Objectif**

L'objectif de ce travail était d'étudier les déterminants associés au respect des recommandations d'arrêt des benzodiazépines par les médecins généralistes à partir d'une vignette clinique correspondant à un patient souffrant de multimorbidité et traité par lorazépam au long terme pour insomnie.

#### **Méthodes**

Cette étude transversale a été réalisée auprès d'un panel de près de 1 200 médecins généralistes français. Le questionnaire comprenait des items portant sur leurs caractéristiques, et des questions relatives à la prise en charge d'une vignette clinique correspondant à un patient consommant du lorazépam depuis 3 ans qui consultait pour un renouvellement d'ordonnance. Les médecins généralistes proposant une consultation dédiée pour discuter de l'arrêt du traitement ou un arrêt progressif ont été groupés et considérés comme respectant les recommandations. Au contraire, les médecins proposant un arrêt immédiat ou décidant de ne pas arrêter le lorazépam ont été groupés et considérés comme ne respectant pas les recommandations. Une régression logistique a été réalisée pour étudier les facteurs associés au suivi des recommandations, un processus de sélection pas-à-pas descendant a été utilisé pour sélectionner les facteurs à inclure dans le modèle final. Les probabilités de pratique hors recommandation obtenues à l'aide de ce modèle et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%) ont ensuite été représentés à l'aide d'un graphique de type *heatmap*.

#### **Résultats**

Sur 1 177 médecins généralistes, la majorité (92,2 %) étaient conscients de la nécessité d'arrêt du lorazépam et ont déclaré une pratique conforme aux recommandations d'arrêt des benzodiazépines. L'âge des médecins généralistes, ainsi que l'importance accordée aux préférences des patients et à la balance bénéfico-risque du lorazépam étaient significativement

associés à la déclaration d'une pratique hors recommandation. Les médecins généralistes femmes âgées de moins de 50 ans, accordant une importance modérée aux préférences des patients et à la balance bénéfice-risque du lorazépam, présentaient la probabilité estimée la plus faible de pratique hors recommandation (0,6 % [0,2 % ; 1,1 %]). À l'inverse, les médecins généralistes hommes âgés de plus de 58 ans, accordant une forte importance aux préférences des patients et une faible importance au rapport bénéfice-risque du lorazépam avaient la probabilité la plus élevée de pratique hors recommandation (27,3 % [18,7 % ; 34,7 %]).

### **Conclusion**

Bien que la majorité des médecins généralistes aient déclaré une pratique conforme aux recommandations d'arrêt des benzodiazépines, certains, en majorité des hommes âgés accordant une forte importance aux préférences des patients, étaient plus susceptibles d'adopter une pratique hors recommandation.

**4.2.2. Article publié : *General practitioners' compliance with benzodiazepine discontinuation guidelines in patients treated with long-term lorazepam: a case-vignette cross-sectional survey***

*Singier A, Carrier H, Tournier M, Pariente A, Verger P, Salvo F. General practitioners' compliance with benzodiazepine discontinuation guidelines in patients treated with long-term lorazepam: a case-vignette cross-sectional survey. Therapies. 2021. doi:10.1016/J.THERAP.2021.09.001*



Available online at  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



CLINICAL PHARMACOLOGY

## General practitioners' compliance with benzodiazepine discontinuation guidelines in patients treated with long-term lorazepam: A case-vignette cross-sectional survey

Allison Singier<sup>a</sup>, Hélène Carrier<sup>b,c</sup>, Marie Tournier<sup>a,d</sup>,  
Antoine Pariente<sup>a,e</sup>, Pierre Verger<sup>c,f</sup>,  
Francesco Salvo<sup>a,e,\*</sup>

<sup>a</sup> Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, 33000 Bordeaux, France

<sup>b</sup> Aix-Marseille Univ, Department of General Practice, 13000 Marseille, France

<sup>c</sup> Aix-Marseille Univ, IRD (Research Institute for Development), AP-HM (Hospitals of Marseille), SSA (Army Health Services), VITROME, 13000 Marseille, France

<sup>d</sup> Hospital Charles Perrens, 33000 Bordeaux, France

<sup>e</sup> CHU de Bordeaux, P ole de Santé publique, Service de pharmacologie médicale, 33000 Bordeaux, France

<sup>f</sup> ORS PACA, Regional Health Observatory, 13000 Marseille, France

Received 3 May 2021; accepted 3 September 2021

### KEYWORDS

Surveys and questionnaires;  
General practitioners;  
Benzodiazepines;  
Practice guideline;  
Guideline adherence

### Summary

**Aim.** – To study determinants associated with GPs' compliance with benzodiazepine discontinuation guidelines through a case-vignette of a patient with multimorbidity treated with long-term lorazepam for insomnia.

**Methods.** – This cross-sectional survey was performed in a sample of French GPs. The questionnaire included items on their characteristics and questions related to the management of a case-vignette with long-term lorazepam use consulting for a prescription renewal. GPs who proposed a dedicated consultation to discuss discontinuation or progressive discontinuation were considered as "following guidelines", while they were considered as "out-of-guidelines" if they proposed immediate discontinuation or decided not to discontinue lorazepam. A backward selection process was used to select factors to be included in the final logistic regression model. The probabilities of out-of-guidelines practice and their 95% confidence interval (95% CI) were then plotted using a heatmap graph.

\* Corresponding author at: CHU de Bordeaux, P ole de Santé publique, service de pharmacologie médicale, 146, rue L eo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.

E-mail address: francesco.salvo@u-bordeaux.fr (F. Salvo).

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.09.001>

0040-5957/  2021 Soci ete française de pharmacologie et de thérapeutique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## ABSTRACT

**Aim:** To study determinants associated with GPs' compliance with benzodiazepine discontinuation guidelines through a case-vignette of a patient with multimorbidity treated with long-term lorazepam for insomnia.

**Methods:** This cross-sectional survey was performed in a sample of French GPs. The questionnaire included items on their characteristics and questions related to the management of a case-vignette with long-term lorazepam use who was consulting for a prescription renewal. GPs who proposed a dedicated consultation to discuss discontinuation or progressive discontinuation were considered as “following guidelines”, while they were considered as “out-of-guidelines” if they proposed immediate discontinuation or decided not to discontinue lorazepam. A backward selection process was used to select factors to be included in the final logistic regression model. The probabilities of out-of-guidelines practice and their 95% confidence interval (95%CI) were then plotted using a heatmap graph.

**Results:** Of 1,177 GPs, the majority (92.2%) were aware of the necessity to discontinue lorazepam and reported practice consistent with good practice guidelines. Women GPs aged under 50 years had the lowest estimated probability of out-of-guidelines practice. Conversely, men aged over 58 years with high consideration of patient preferences and low concern about the benefit-risk ratio of lorazepam had the highest probability of out-of-guidelines practice (27.3% [18.7%; 34.7%]).

**Conclusion:** GPs largely reported practice compliant with benzodiazepine discontinuation guidelines, although some GPs, mainly older men who overemphasise patient preferences, were more likely to adopt out-of-guidelines practice.

**Keywords:** Surveys and Questionnaires, General Practitioners, Benzodiazepines, Practice Guideline, Guideline Adherence



## **ABBREVIATIONS**

BRR: Benefit-Risk Ratio

CATI: Computer-Assisted Telephone Interview

CI: Confidence Interval

GP: General Practitioner

Min: Minimum

Max: Maximum

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

Q1: 1st Quartile

Q3: 3rd Quartile

OR: Odds Ratio

## INTRODUCTION

Good practice guidelines are intended to support and guide doctors in adopting the most appropriate therapeutic strategy, such as prescribing medicines with the most favourable benefit-risk ratio.[1] Their application can be challenging in some situations,[2] such as in patients with multiple chronic diseases, who are exposed to polymedication and an increased risk of adverse events, drug-drug interactions, and medicine misuse.[3,4]

Benzodiazepines are used to treat anxiety and severe sleep disorders and are among the most prescribed drug classes, although non-pharmacological alternatives exist.[5–7] Lorazepam is a benzodiazepine with anxiolytic, hypnotic, anticonvulsant, anti-emetic and sedative properties. When given orally, it is readily absorbed, with an absolute bioavailability of 90%. The peak of plasma concentration is reached in 2 hours, with a half-life of 14 hours.[8] These three elements explain his potential efficacy for insomnia, even if lorazepam is not formally approved for this indication. Given the lack of evidence of benzodiazepines long-term efficacy and because of the risks associated with their long-term use,[9–13] regulatory rules and guidelines usually advise a treatment duration not exceeding 4-12 weeks.[14–17] Despite these recommendations, long-term benzodiazepines prescriptions concern 13.1% to 41.0% of users according to the definition retained (e.g.  $\geq 4$  weeks,  $\geq 6$  months).[18–21]

Thus, GPs are likely to face situations in which benzodiazepines should be discontinued.[22–24] The French guidelines recommend a specific consultation focusing on methods of discontinuation, a progressive dose reduction, or a switch to diazepam.[15] The NICE guidelines are very similar and propose two approaches to discontinue benzodiazepines or Z-drugs: i) slow dose reduction, or ii) switching to an equivalent dose of diazepam, which is then tapered down.[25]

Since most benzodiazepine prescriptions are given by GPs,[26] it is also their responsibility manage their discontinuation. They may face a dilemma in weighing up the advantages of the immediate and evident effects of benzodiazepines against the painful withdrawal syndrome that discontinuation or dose reduction may induce.[27] In these situations, the attitudes and practices of prescribers are crucial and may be influenced by their age, gender, perception of drug effectiveness, patients' expectations, and good practice guidelines.[24,28] GPs' practice in terms of drug discontinuation may also be influenced by patients' characteristics, such as their health condition and socioeconomic status.

The objective of the study was to study the determinants associated with GPs' compliance with benzodiazepine discontinuation guidelines through a case-vignette of a patient with multimorbidity and treated with long-term lorazepam for insomnia.

## **METHODS**

### **Data source and study population**

This survey follows STROBE for cross-sectional studies guidelines[29] and was carried out as part of PANEL3, a nationally representative sample of 1,582 French GPs set up in 2014 to study GPs' perceptions, attitudes and practices. The sample was built using data from the French directory of health professionals by random draw using stratification by sex, age, workload, and GP density in the municipality of practice.[30,31] For the purpose of the present work, we used data from a questionnaire focusing on multimorbidity, administered in 2016. Thus, GPs who completed the first wave of surveys, still participating in 2016, were included in the present study.[31,32]

### **Data collection**

Professional interviewers collected data using a standardized questionnaire and a Computer-Assisted Telephone Interview (CATI) system. An online questionnaire was made available for GPs who were unable to participate in the telephone survey. GPs' sociodemographic characteristics were collected at the time of inclusion.

The questionnaire of this survey included general questions about GPs' practice, such as the proportion of their patients with multimorbidity. Their perceptions of current guidelines and trust in official sources of information on the benefits and risks of medicines were measured using 5-point Likert scales including "Do not know" answers.

To collect data related to GPs' perceptions and practices in a specific clinical context, a case-vignette was proposed. It corresponded to a woman with multiple chronic conditions associated with polypharmacy and treated with lorazepam for 3 years for chronic insomnia, who consulted her GP for a prescription renewal. Eight versions of this case-vignette were available, in which age (54 or 82 years), socio-professional status (cleaner or manager) and stroke history (ischaemic stroke 2 years ago or no stroke) varied. These variations make it possible to study GPs' conduct regarding different characteristics of the clinical case.

Before the survey start, a version of this vignette was randomly allocated to each GP in blocks of 8 in order to obtain a balanced number of GPs for each version. To do this, a random number was assigned to each GP in order to rank them in ascending order, the first version was assigned to the first 8 GPs, version two to the next eight GPs and so on. All GPs were all asked the same specific questions related to the management of this case, such as necessity for lorazepam discontinuation (required or not) and method of implementing it when the patient insisted for a prescription renewal. Moreover, a scale ranging from 0, not important, to 10, very important was used to evaluate GPs' perceptions of the importance of i) patient preferences, ii) lorazepam benefit-risk ratio, iii) patient's understanding of the risks of lorazepam, and iv) support from family and friends for making the decision to discontinue lorazepam (Appendix 1).

### **Main outcome**

The main outcome was GPs' compliance with guidelines for managing a fictitious patient with long-term use of lorazepam for insomnia who insisted on a prescription renewal. Four answer modalities were proposed at the end of the case-vignette: dedicated consultation to discuss discontinuation (1), progressive discontinuation (2), immediate discontinuation (3), or decision not to discontinue (4). According to French guidelines,[15] GPs' were grouped as follows: i) "following guidelines" (options 1 or 2) and ii) "out-of-guidelines" (options 3 or 4).

### **Statistical analysis**

We described GPs characteristics and perceptions (e.g. perceptions of guidelines, trust in official sources) according to their compliance with guidelines using frequencies.

We categorized continuous variables, e.g. main criteria of importance for deciding to discontinue lorazepam, into quartiles (Min-Q1, Q1-Q3, Q3-Max).

To study the factors associated with out-of-guidelines practices, we first estimated odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (95%CI) using univariate logistic regression models. We then included variables with p-values less than 0.25 in a multivariate regression model. Next, we performed a backward selection procedure and retained in the final model variables with p-values less than 0.10 or confounding variables. We used this final model to estimate probabilities of out-of-guidelines practice and calculated 95%CI using percentiles bootstrap method. To do so, we drew 1,000 random samples with replacement from the original sample

and used the final model to re-estimate probabilities in each bootstrap sample. This iterative process produced 1,000 sets of probabilities according to GPs' characteristics and perceptions, and the 95%CI corresponding to the percentiles 2.5% and 97.5% of these values. We plotted the probabilities and their 95%CIs in a heatmap (i.e. graphic in which data values are depicted by colours) according to characteristics and perceptions of GPs.

We performed the analyses using weighted data to match our GP population with the nationwide one for stratification variables (age, gender, workload and density of GPs in the municipality of practice) at the time of the panel's constitution, in 2014. This data weighting minimises a potential selection bias related to non-participation.[30,33]

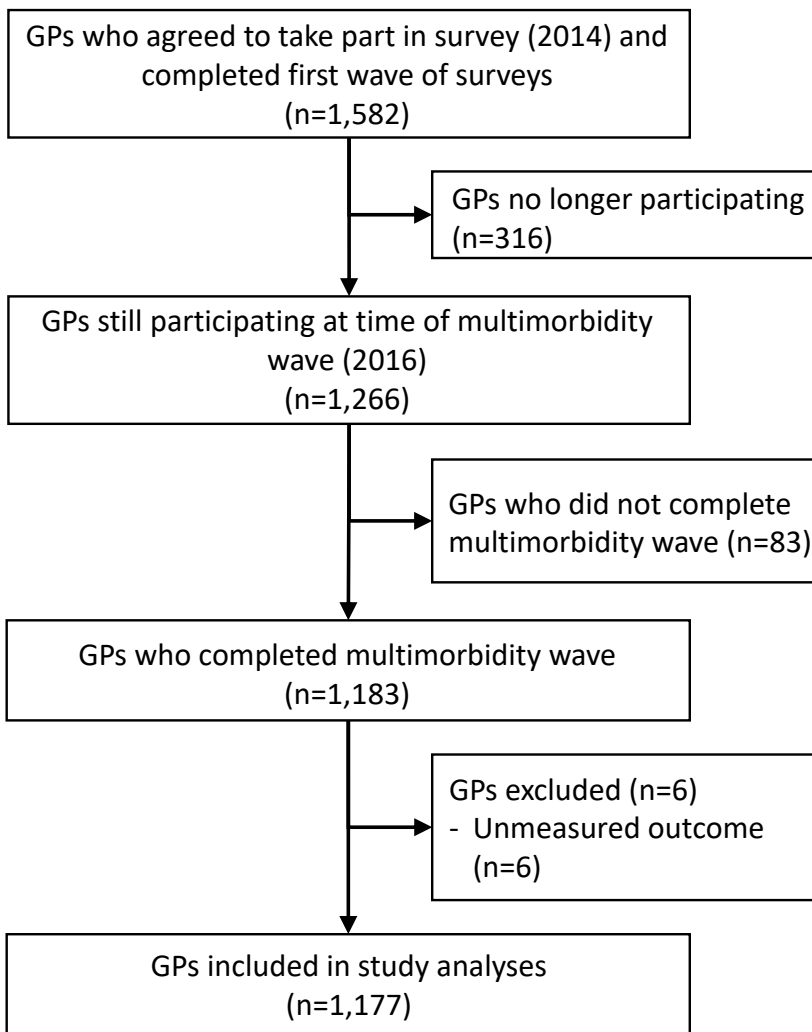
We used R software (version 3.5.1, R foundation for statistical computing, Vienna, Austria) with survey, tableone, ade4 and FactoMineR packages and SAS SURVEY procedures (SAS Enterprise Guide 6.1, SAS Institute, North Carolina, USA).

## **RESULTS**

### **Study population**

Among the 1,582 GPs who agreed to join the panel in 2014 and completed the first wave of surveys, 1,266 (80.0%) were still participating in 2016, and 1,183 completed the multimorbidity questionnaire.[30,31] Six were excluded because of an unmeasured outcome so 1,177 were included (99.5%) in the study population (Figure 1).

Participants were mainly men (69.2%), aged more than 58 years (37.0%), mainly worked in group practices (55.9%), with fixed national insurance consultation fee (91.3%), and did not practice alternative medicine such as homeopathy or acupuncture (89.7%). Most of them reported having  $\leq 25\%$  or 25%-50% of their patients with multimorbidity (42.8% and 42.5%, respectively; Table 1).



**Figure 1 Flowchart of GP selection**

**Table 1. GPs' Characteristics (weighted data)**

	N	Total	Practice	
			Out-of-guidelines, n = 92 (%)	Following guidelines, n = 1,085 (%)
<b><u>Characteristics</u></b>				
<b><u>Stratification variables</u></b>				
<b>Gender</b>	1,177			
Men		814 (69.2)	78 (84.7)	736 (67.9)
<b>Age at inclusion in years (tertiles)</b>	1,177			
< 50		359 (30.5)	9 (9.8)	350 (32.3)
50-58		383 (32.5)	32 (34.8)	351 (32.3)
> 58		435 (37.0)	51 (55.4)	384 (35.4)
<b>Density of GPs in municipality of practice*</b>	1,177			
< -19,3% of national average		296 (25.1)	29 (31.5)	267 (24.6)
From -19,3% to +17,7% of national average		587 (49.9)	44 (47.8)	543 (50.0)
> +17,7% of national average		294 (25.0)	19 (20.7)	275 (25.4)
<b>Workload (number of consultations in 2012)*</b>	1,177			
< 3067		292 (24.8)	22 (23.9)	270 (25.0)
3067 - 6028		589 (50.0)	45 (48.9)	544 (50.0)
> 6028		296 (25.2)	25 (27.2)	271 (25.0)
<b><u>Other characteristics</u></b>				
<b>Types of practice</b>	1,171			
Group practice†		655 (55.9)	41 (45.6)	614 (56.8)
<b>Remuneration system</b>	1,156			
Fixed national insurance fee		1,056 (91.3)	82 (91.1)	974 (91.4)
Additional fee		100 (8.7)	8 (8.9)	92 (8.6)
<b>Non-exclusive practice of alternative medicine</b>	1,171			
Yes		121 (10.3)	4 (4.4)	117 (10.8)
<b>Reported proportion of patients with multimorbidity</b>	1,160			
< 25%		497 (42.8)	36 (40.0)	461 (43.1)
25% - 50%		493 (42.5)	42 (46.7)	451 (42.1)
> 50%		170 (14.7)	12 (13.3)	158 (14.8)

\*(Min–Q1 / Q1–Q3 / Q3–Max), † including multi-professional nursing home approved by regional health agencies

## **Compliance with guidelines**

Regarding the case-vignette, most GPs would have followed the guidelines (n=1,085; 92.2%). Men (84.7% vs. 67.9%) and GPs aged over 58 years (55.4% vs. 35.4%) were more represented in the out-of-guidelines group. Moreover, GPs in the latter group worked in single practice more frequently (54.4% vs. 43.2%; Table 1).

Case-vignette characteristics were similar in the two groups of GPs (Table 2). Concerning GPs' perceptions, complexity of case-vignette, trust in official sources of information regarding benefit-risk ratio of drugs, and opinions regarding good practice guidelines were well balanced among the groups. Regarding criteria influencing GPs in their decision to discontinue lorazepam, GPs with out-of-guidelines practice less often valued patients' perception of the risks of lorazepam (low importance: 40.2% vs. 29.1%), and the support of family and friends (low importance: 43.5% vs. 31.9%) than the other GPs. GPs with out-of-guidelines practice more frequently considered their patients' preferences to be important (54.9% vs. 28.7%) and, among them (n=50), almost all decided not to discontinue lorazepam (n=43, 86.0%). They also considered the benefit-risk ratio of lorazepam to be important less frequently (19.8% vs. 26.8%) and, among them (n=18), most proposed immediate discontinuation of lorazepam (n=13, 72.2%; see Appendix 2 for related crude ORs).

## **Factors associated with compliance with good practice guidelines**

Out-of-guidelines practice was independently associated with older age of GPs, high consideration of patient preferences and low consideration of the benefit-risk ratio of lorazepam (Table 3). We found the highest estimated probability of out-of-guidelines practice in men aged over 58 years, who considered patient preferences as very important and had a low consideration of the benefit-risk ratio of lorazepam (27.3% [18.7%; 34.7%]). Conversely, we found the lowest probability of out-of-guidelines practice in women aged under 50 years, who considered patient preferences and the benefit-risk ratio as moderately important criteria regarding the decision to discontinue (0.6% [0.2%; 1.1%]; Figure 2).



**Table 2. Perceptions and attitudes of GPs (weighted data)**

	N	Practice	
		Out-of-guidelines, n = 92 (%)	Following guidelines, n = 1,085 (%)
<b><u>Characteristics of case-vignette</u></b>			
<b>Age in years</b>	1,177		
54		40 (43.5)	530 (48.8)
82		52 (56.5)	555 (51.2)
<b>Socio-professional status</b>	1,177		
Cleaner		42 (45.7)	561 (51.7)
Manager		50 (54.3)	524 (48.3)
<b>Stroke history*</b>	1,177		
Yes		48 (52.2)	527 (48.6)
No		44 (47.8)	558 (51.4)
<b><u>GPs' perceptions</u></b>			
<b>Complexity of clinical case*</b>	1,174		
Low (< 5)		25 (27.2)	237 (21.9)
Moderate (5-7)		53 (57.6)	672 (62.1)
High (> 7)		14 (15.2)	173 (16.0)
<b>Trust in official sources for BRR assessment (tertiles)</b>	1,130		
Low (< 6)		35 (38.4)	336 (32.3)
Moderate (= 6)		40 (44.0)	498 (48.0)
High (> 6)		16 (17.6)	205 (19.7)
<b>Perception of guidelines</b>	1,056		
Low overall perception ( <i>not helpful and difficult to apply</i> )		21 (26.2)	217 (22.2)
Moderate overall perception ( <i>helpful but difficult to apply</i> )		38 (47.6)	526 (53.9)
High overall perception ( <i>helpful and applicable</i> )		21 (26.2)	233 (23.9)
<b><u>Criteria of importance for deciding to discontinue lorazepam</u></b>			
<b>Importance of patients' perception of lorazepam risks*</b>	1,172		
Low ( $\leq 6$ )		37 (40.2)	314 (29.1)
Moderate (6-9)		36 (39.1)	442 (40.9)
High ( $\geq 9$ )		19 (20.7)	284 (30.0)
<b>Importance of support from family and friends*</b>	1,169		
Low ( $\leq 2$ )		40 (43.5)	344 (31.9)
Moderate (2-6)		32 (34.8)	397 (36.9)
High ( $\geq 6$ )		20 (21.7)	336 (31.2)
<b>Importance of patient preferences*</b>	1,172		
Low ( $\leq 2$ )		19 (20.9)	284 (26.3)
Moderate (2-6)		22 (24.2)	487 (45.0)
High ( $\geq 6$ )		50 (54.9) <sup>†</sup>	310 (28.7)
<b>Importance of benefit-risk ratio (BRR)*</b>	1,171		
Low ( $\leq 7$ )		53 (58.2)	361 (33.4)
Moderate (7-10)		20 (22.0)	430 (39.8)
High ( $\geq 10$ )		18 (19.8) <sup>‡</sup>	289 (26.8)

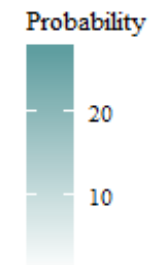
\* (Min-Q1 / Q1-Q3 / Q3-Max), † refrained from discontinuation (n=43, 86.0%); ‡ immediate discontinuation (n=13, 72.2%), BRR: Benefit-Risk Ratio

**Table 3. Factors associated with GPs' practice in event of patient reluctance (weighted data, multivariate regression)**

	Practice	
	Out-of-guidelines (n=1,168) OR <sup>A</sup> (IC95%)	P-value
<b><i>GPs' characteristics</i></b>		
<b>Gender</b>		0.056
Men (ref. Women)	1.9 (1.0-3.6)	
<b>Age at inclusion in years</b>		<b>0.002</b>
50-58 (ref. < 50)	<b>3.0 (1.5-6.2)</b>	
> 58 (ref. < 50)	<b>3.8 (1.8-8.1)</b>	
<b><i>Criteria of importance for deciding to discontinue lorazepam</i></b>		
<b>Importance of patient preferences</b>		<b>0.001</b>
Low (ref. Moderate)	1.6 (0.8-3.4)	
High (ref. Moderate)	<b>3.3 (1.8-6.1)</b>	
<b>Importance of benefit-risk ratio</b>		<b>0.007</b>
Low (ref. Moderate)	<b>2.8 (1.5-5.4)</b>	
High (ref. Moderate)	1.7 (0.8-3.7)	

OR<sup>A</sup>: Adjusted Odds Ratio

<i>Criteria of importance for deciding to discontinue lorazepam</i>										
<b>Importance of patient preferences</b>										
Sex	Age (years)	Low			Moderate			High		
		BRR* High	BRR* Moderate	BRR* Low	BRR* High	BRR* Moderate	BRR* Low	BRR* High	BRR* Moderate	BRR* Low
Women	< 50	1.5 (0.6-2.7)	0.9 (0.3-1.7)	2.5 (0.9-4.6)	0.9 (0.4-1.8)	0.6 (0.2-1.1)	1.5 (0.7-2.8)	3 (1.3-5.5)	1.8 (0.7-3.2)	4.9 (2.2-8.4)
	50 – 58	4.4 (1.9-7.7)	2.6 (1.1-5)	7 (3.1-12.6)	2.8 (1.3-4.7)	1.7 (0.7-3)	4.5 (2.2-7.6)	8.6 (4.3-13.7)	5.3 (2.6-8.4)	13.4 (7.4-20.9)
	> 58	5.5 (2.3-9.6)	3.3 (1.3-6.4)	8.8 (3.8-15)	3.5 (1.5-6.4)	2.1 (0.9-4)	5.7 (2.6-10)	10.8 (5-17.6)	6.7 (3.1-11.1)	16.6 (8.6-25.2)
Men	< 50	2.8 (1.2-5)	1.7 (0.7-3.1)	4.5 (2.1-7.9)	1.8 (0.7-3.2)	1.1 (0.4-2)	2.9 (1.4-4.8)	5.6 (2.6-9.6)	3.4 (1.5-5.7)	8.9 (4.7-13.6)
	50 – 58	7.9 (4-12.6)	4.8 (2.3-7.7)	12.4 (6.7-18.4)	5.1 (2.6-8.3)	3.1 (1.5-5.2)	8.2 (5.1-11.8)	15.1 (8.7-22.1)	9.5 (5.5-13.8)	22.6 (15.4-30.2)
	> 58	10 (5.2-15.3)	6.1 (2.9-10.2)	15.4 (8.8-22.6)	6.5 (3.2-10.8)	3.9 (1.7-6.6)	10.2 (6.2-15)	18.6 (10.8-27.4)	11.9 (6.6-17.6)	27.3 (18.7-34.7)



\*Importance of Benefit-Risk Ratio

**Figure 2 Probabilities of out-of-guidelines practice according to GPs’ characteristics and perceptions (weighted data, multivariate regression)**

## DISCUSSION

### Principal findings

The most important finding of our study is that most GPs managed the case-vignette in line with benzodiazepine discontinuation guidelines. Women GPs aged under 50 years reporting a counterbalanced consideration of both patient preferences and benefit-risk ratio of long-term lorazepam were more likely to comply with good practice guidelines. Conversely, men GPs aged over 58 years with high consideration of patient preferences and less concern about the benefit-risk ratio of lorazepam were more likely to adopt out-of-guidelines practice.

Benzodiazepines are among the medicines most frequently associated with inappropriate use, and for which discontinuation after one to three months of use is required.[27] Although scheduled discontinuation before treatment initiation is strongly recommended,[15] we did not find any evidence in the literature about the actual implementation of this recommendation.

The high proportion of GPs reporting practice in line with the current good practice guidelines for the management of the case-vignette is highly encouraging. The small proportion of GPs who reported out-of-guidelines practice in the present sample had particular demographic characteristics such as age and gender, which is consistent with previous findings on the determinants of prescribing habits.[34,35] In our study, GPs aged over 58 years seemed more likely to be uncompliant with guidelines. This may be related to their longer experience, since they may have managed patients with multimorbidity more often, and hence rely on their field experience. In addition, they may not be familiar with recent guidelines or not entirely aware of their relevance, or they may question their applicability.[36] Conversely, young GPs are less experienced and may tend to try to apply the guidelines even in complex patients.[28] In a study on the perspectives of deprescribing in primary care, Anderson et al. reported that the experience of GPs might contribute to their degree of self-confidence and to how they view drugs-related risks. They suggested that negative experiences on deprescribing might result in therapeutic inertia, while positive or neutral experiences might open their minds about deprescribing.[37]

Our survey confirmed that women GPs have a pronounced tendency to follow guidelines on lorazepam discontinuation. This result is in line with previous reports, as women GPs have been found to spend more time with each patient, have better communication skills, and are more

likely to follow evidence-based guidelines than men.[38–40] Moreover, the feminisation of the medical profession may also play a role in the evolution of practices between younger and older generations of GPs, as women are nowadays more represented in the younger age groups.[41]

While the appropriate and rational use of medicines is a subject of growing interest in the medical community, more effort is needed to make it an integral part of medical studies.[42,43] Specific teaching, mainly focused on how to prescribe appropriate medicines,[44] exists while the whole deprescribing process, which has been described as an integral part of the rational prescribing process,[22] probably needs further efforts to be effectively adopted by the medical community.

Most of the GPs with out-of-guidelines practice devoted too much consideration to patient preferences and decided not to discontinue lorazepam. This may be due to the complexity of dealing with patients who are reluctant to stop a drug whose perceived effect is self-evident. Importantly, the deprescribing process should be patient-centred, although prescribers should give reasonable consideration to patient preferences.[45] This is particularly true for the use of benzodiazepines in insomnia, its severity being a risk factor for problematic use,[46] although a French study suggested that the frequent or quasi-continuous use of benzodiazepines or z-drugs is not associated with dose escalation.[47]

Even if GPs know that discontinuation is necessary, they may not know how to do it effectively, nor be able to convince patients to adhere to it. Indeed, as pointed out by Gentile et al. patient reluctance can feel like blackmail, as patient can threat to consult another practitioner.[48] Some facilitators have already been published.[22,45,49,50] For example, Scott et al. proposed algorithms for the decision to discontinue or renew medicines which are useful for the management of polypharmacy.[22] They described a 5-step deprescribing protocol: (i) check the list of medicines taken by the patient, (ii) assess the overall risk of drug-induced harm, (iii) identify medicines that can be discontinued (e.g., no valid indication, risks outweighing benefits), (iv) prioritize the medicines to be discontinued, and (v) implement and monitor the discontinuation.[22] McGrath et al. showed how to implement this deprescribing algorithm by using a detailed polymedicated clinical case-vignette.[51] Nevertheless, there is no consensus about the best interventions to adopt for the effective and durable discontinuation of benzodiazepines.[52,53]

Out-of-guidelines GPs who showed high consideration for the benefit/risk ratio of long-term benzodiazepines most frequently proposed immediate discontinuation of lorazepam. GPs probably consider the risks related to long-term lorazepam use, such as falls [11,12] or dementia [9,10], more important than its potential withdrawal effects. This could be highly counterproductive, as rebound insomnia or anxiety are often interpreted as a sign of the effectiveness of benzodiazepines, leading to prescription renewal and creating a vicious circle.[27,43]

### **Strengths and weaknesses**

The main strength of this survey study is that the study population is large and representative of French GPs. Case-vignettes were used to collect GPs' perceptions and practices, thus giving an idea of their practices regardless of the constraints of consultations. The case-vignette included eight versions depending on the age of the case, socio-professional status, and stroke history, which also allowed to consider patients' characteristics.

The study also has some weaknesses. First, like all studies with declarative data, it was subject to a social desirability bias (i.e., when participants answer questions in a way that will be considered favourable). In addition, despite the use of weights to obtain a representative sample of French GPs, participating GPs may be more invested in improving care than non-participants and therefore more likely to comply with guidelines. This may have overestimated the proportion of GPs following the guidelines in our study. Nevertheless, at the time of inclusion GPs were not informed of the different survey topics, and the two modalities (i.e., out-of-guidelines, following guidelines) were not directly collected in the survey but were built a posteriori. Thus, the impact of these biases on the present study should be minor. Second, even if case-vignettes are comparable to real situations, their use cannot guarantee that GPs' responses reflect their actual practice, even though they have been shown to be accurate to assess professional practice.[35] Finally, only some information on GPs' patient list characteristics was available (e.g. reported proportion of multimorbid patients), although this may influence their prescribing habits. For example, GPs with a high proportion of multimorbid patients should be more experienced because of a learning effect.

### **Implications for clinicians and policymakers**

This study emphasises that some GPs may be more prone to out-of-guidelines practice in patients with long-term lorazepam for insomnia. The findings could allow policymakers to implement targeted measures taking into account barriers to deprescribing, such as uncertainty about the effects of discontinuation, limited GPs' time, or patient expectations.

This study also indicates that GPs who considered the benefit-risk ratio as an important criterion for their practice had a greater probability of discontinuing lorazepam immediately. Although GPs may be aware of the iatrogenic effects of some drugs, it is important to draw attention to the effects of withdrawal. Even if GPs are familiar with discontinuation guidelines and know that discontinuation is necessary, they may have difficulty in implementing it or in convincing patients to adhere to it. It is therefore crucial to highlight the importance of the appropriate prescribing of benzodiazepines and to schedule its discontinuation before the first benzodiazepine prescription. Initial training and further medical education about the right ways to discontinue benzodiazepines are thus crucial in this perspective.

Patients' beliefs and perceptions, such as fear of a relapse, and poor health literacy could be barriers toward discontinuation.[54,55] There is thus a need to inform patients about the risks associated with the long-term use of some drugs and the importance of discontinuing them under medical supervision.

## **Conclusion**

This study shows that GPs are aware of the risks associated with the long-term use of lorazepam and suggests that they largely follow the current lorazepam discontinuation guidelines. However, some GPs, primarily older men who pay excessive attention to patient preferences, are more likely to adopt out-of-guidelines practice. Prevention targeted measures on GPs and patients about benzodiazepines discontinuation should thus be implemented.

## **Acknowledgments**

### ***Contributors***

The authors thank Mr Ray Cooke for copy-editing the manuscript.

AS analysed and interpreted the data, and drafted the article. HC and PV designed and conceptualized the survey, developed the questionnaire, coordinated and supervised the data collection. HC, MT, AP and PV interpreted the data, revised the first draft of the manuscript, and investigated the accuracy of the results. FS interpreted the data, drafted the article, and investigated the integrity and accuracy of all aspects of the work. FS is the guarantor of the study. All authors revised the article critically for important intellectual content and gave final approval of the version to be published.

### ***Funding***

DREES (Direction for Research, Studies, Evaluation and Statistics); Ministère des Affaires Sociales et de la Santé (Ministry of Health and Social Services); INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé, National Institute of Prevention and Education for Health); INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, National Institute of Health and Medical Research); ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, National Agency for Drug and Health Product Safety).

AS received a grant from the French Ministry of Higher Education and Research for conducting her PhD, which includes this study. She is part of the Digital Public Health graduate program (EUR DPH) which is supported within the framework of the PIA 3 (Investments for the Future). Project reference: 17-EURE-0019.

### ***Prior presentation***

NA

### ***Ethical approval***

The Commission Nationale de l'Information Statistique (National Authority for Statistical Information) approved the study. Approval ref: Paris, 3 June 2013, no. 82/H030.

### ***Conflict of interest***

All authors declare no competing interests.



## REFERENCES

- 1 Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. Lohr KN, Field MJ, editors. Washington, D.C.: National Academies Press; 1990. 168 p.
- 2 Luijckx H, Lucassen P, Van Weel C, Loeffen M, Lagro-Janssen A, Schermer T. How GPs value guidelines applied to patients with multimorbidity: A qualitative study. *BMJ Open*. 2015;5.
- 3 World Health Organization (WHO). Multimorbidity: Technical Series on Safer Primary Care. Geneva; 2016.
- 4 Aronson JK. In defence of polypharmacy. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:119–20.
- 5 Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives. *J Clin Med*. 2018;7:17.
- 6 Driot D, Ouhayoun S, Perinelli F, et al. Non-drug and drug alternatives to benzodiazepines for insomnia in primary care: Study among GPs and pharmacies in a Southwest region of France. *Therapie*. 2019;74:537–46.
- 7 Légereau L, Bonnard M, Tétart J, Barbaroux A. Training in medical hypnosis and prolonged use of benzodiazepines: The French national health insurance data. *Therapies*. 2020.
- 8 Ghiasi N, Bhansali RK, Marwaha R. Lorazepam. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. StatPearls Publishing; 2021. p. 1–5.
- 9 Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014;349.
- 10 Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012;345.
- 11 Pariente A, Dartigues J-F, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourier-Réglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging*. 2008;25:61–70.
- 12 Pierfitte C, Macouillard G, Thicoïpe M, et al. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: Case-control study. *Br Med J*. 2001;322:704–8.
- 13 Lapeyre-Mestre M. Benzodiazepines, cognitive decline and dementia: A review of causality criteria from published observational studies. *Therapie*. 2019;74:407–19.
- 14 NICE. BNF - Hypnotics and anxiolytics, treatment summary.
- 15 Haute Autorité de Santé (HAS). Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. 2015.
- 16 Legifrance. Arrêté du 7 octobre 1991 fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés hypnotiques et/ou anxiolytiques dont la durée de prescription est réduite. 1991.
- 17 Base de données publique des médicaments. LORAZEPAM MYLAN 1 mg, comprimé pelliculé sécable. Résumé des caractéristiques du produit.

- 18 Panes A, Pariente A, Bénard-Larivière A, et al. Use of benzodiazepines and z-drugs not compliant with guidelines and associated factors: a population-based study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;270:3–10.
- 19 Kurko T, Saastamoinen LK, Tuulio-Henriksson A, et al. Trends in the long-term use of benzodiazepine anxiolytics and hypnotics: A national register study for 2006 to 2014. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27:674–82.
- 20 Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2015;72:136–42.
- 21 Cunningham CM, Hanley GE, Morgan S. Patterns in the use of benzodiazepines in British Columbia: Examining the impact of increasing research and guideline cautions against long-term use. *Health Policy (New York).* 2010;97:122–9.
- 22 Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: The process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015;175:827–34.
- 23 Pollmann AS, Murphy AL, Bergman JC, Gardner DM. Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: A scoping review. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2015;16:1–12.
- 24 Turner JP, Richard C, Lussier M-T, et al. Deprescribing conversations: a closer look at prescriber-patient communication. *Ther Adv drug Saf.* 2018;9:687–98.
- 25 NICE. Benzodiazepine and z-drug withdrawal.
- 26 ANSM. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 2017.
- 27 Ng BJ, Le Couteur DG, Hilmer SN. Deprescribing Benzodiazepines in Older Patients: Impact of Interventions Targeting Physicians, Pharmacists, and Patients. *Drugs Aging.* 2018;35:493–521.
- 28 Wallis KA, Andrews A, Henderson M. Swimming Against the Tide: Primary Care Physicians' Views on Deprescribing in Everyday Practice. *Ann Fam Med.* 2017;15:341–6.
- 29 Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med.* 2007;147:573–7.
- 30 Le Maréchal M, Collange F, Fressard L, et al. Design of a national and regional survey among French general practitioners and method of the first wave of survey dedicated to vaccination. *Médecine Mal Infect.* 2015;45:403–10.
- 31 Carrier H, Zaytseva A, Bocquier A, et al. GPs' management of polypharmacy and therapeutic dilemma in patients with multimorbidity: A cross-sectional survey of GPS in France. *Br J Gen Pract.* 2019;69:E270–8.
- 32 Carrier H, Zaytseva A, Bocquier A, et al. Polymédication et pathologies chroniques multiples : opinions et pratiques des médecins généralistes. *Drees, Études et Résultats.* 2017.
- 33 Brion P, Caron N, Pietri-Bessy P. Redresser la non-réponse totale dans les enquêtes auprès des entreprises : les pièges à éviter. Illustration avec l'enquête innovation. *Insee - Actes des Journées Méthodologie Stat.* 2005.

- 34 Pichetti S, Sermet C, Godman B, Campbell SM, Gustafsson LL. Multilevel analysis of the influence of patients' and general practitioners' characteristics on patented versus multiple-sourced statin prescribing in France. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11:205–18.
- 35 Saillour-Glénisson F, Kret M, Domecq S, et al. Organizational and managerial factors associated with clinical practice guideline adherence: A simulation-based study in 36 French hospital wards. *Int J Qual Heal Care*. 2017;29:579–86.
- 36 Clerc I, Ventelou B, Guerville MA, Paraponaris A, Verger P. General practitioners and clinical practice guidelines: A reexamination. *Med Care Res Rev*. 2011;68:504–18.
- 37 Anderson K, Foster M, Freeman C, Luetsch K, Scott I. Negotiating “Unmeasurable Harm and Benefit”: Perspectives of General Practitioners and Consultant Pharmacists on Deprescribing in the Primary Care Setting. *Qual Health Res*. 2017;27:1936–47.
- 38 Phillips SP, Austin EB. The feminization of medicine and population health. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009;301:863–4.
- 39 Dahrouge S, Seale E, Hogg W, et al. A Comprehensive Assessment of Family Physician Gender and Quality of Care. *Med Care*. 2016;54:277–86.
- 40 Roter DL, Hall JA. Physician Gender and Patient-Centered Communication: A Critical Review of Empirical Research. *Annu Rev Public Health*. 2004;25:497–519.
- 41 OECD. *Ressources en Santé : Médecins par âge et sexe*.
- 42 Bégaud B, Costagliola D. *Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France*. France; 2013.
- 43 Montastruc JL, Montastruc F. Prescribe, but also know how to “deprescribe.” Vol. 22, *Prescrire International*. 2013. p. 192.
- 44 Holloway KA. Combating inappropriate use of medicines. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4:335–48.
- 45 Holmes HM, Todd A. The Role of Patient Preferences in Deprescribing. *Clin Geriatr Med*. 2017;33:165–75.
- 46 Manthey L, Lohbeck M, Giltay EJ, van Veena T, Zitman FG, Penninx BWJH. Correlates of benzodiazepine dependence in the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Addiction*. 2012;107:2173–82.
- 47 Verger P, Cortaredona S, Jacqmin-Gadda H, Tournier M, Verdoux H. Eight-year follow-up of hypnotic delivery by adults aged 50 and older from an insurance database. *Sleep*. 2017;40:1–11.
- 48 Gentile G, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Combatting the misuse of benzodiazepines and related Z drugs in French general practice: A clinical review. *BJGP Open*. 2020;4:1–7.
- 49 Scott IA, Gray LC, Martin JH, Pillans PI, Mitchell CA. Deciding when to stop: Towards evidence-based deprescribing of drugs in older populations. *Evid Based Med*. 2013;18:121–4.

- 50 Reeve E, Shakib S, Hendrix I, Roberts MS, Wiese MD. Review of deprescribing processes and development of an evidence-based, patient-centred deprescribing process. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:738–47.
- 51 McGrath K, Hajjar ER, Kumar C, Hwang C, Salzman B. Deprescribing: A simple method for reducing polypharmacy. *J Fam Pract*. 2017;66:436–45.
- 52 Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JO, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018.
- 53 Reeve E, Ong M, Wu A, Jansen J, Petrovic M, Gnjjidic D. A systematic review of interventions to deprescribe benzodiazepines and other hypnotics among older people. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:927–35.
- 54 Clyne B, Cooper JA, Boland F, Hughes CM, Fahey T, Smith SM. Beliefs about prescribed medication among older patients with polypharmacy: A mixed methods study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2017;67:e507–18.
- 55 Reeve E, To J, Hendrix I, Shakib S, Roberts MS, Wiese MD. Patient barriers to and enablers of deprescribing: A systematic review. *Drugs and Aging*. 2013;30:793–807.

### 4.2.3. Discussion des principaux résultats

Cette étude a permis de mettre en évidence certains déterminants associés à la prise de décision des médecins généralistes quant à la gestion d'une situation d'utilisation chronique de lorazépam. Ces résultats sont tout d'abord plutôt encourageants, la majorité des médecins généralistes déclarant une pratique en accord avec les recommandations d'arrêt des benzodiazépines. Bien que ces données soient déclaratives, et que les pratiques réelles des médecins puissent différer, cela peut *a priori* traduire (i) une bonne connaissance de ces recommandations, et (ii) une connaissance des risques associés au lorazépam et aux benzodiazépines en général. Les médecins généralistes ayant déclaré une pratique en désaccord avec les recommandations avaient des caractéristiques particulières notamment leur sexe, leur âge, et leurs perceptions vis-à-vis de l'importance des préférences des patients, et de l'importance de la balance bénéfice-risque du médicament.

Concernant les caractéristiques propres des médecins généralistes, les femmes étaient généralement plus promptes à recourir à une pratique en accord avec les recommandations que les hommes. De plus, quel que soit le sexe des médecins, la probabilité de recourir à une pratique en désaccord avec les recommandations augmentait avec l'âge. Ces résultats étaient en accord avec la littérature,<sup>147,148</sup> et sont à mettre en corollaire avec des études ayant montré que les femmes passeraient plus de temps avec chaque patient, auraient de meilleures compétences en communication et seraient plus susceptibles de recourir à la médecine fondée sur les faits que les hommes.<sup>149-151</sup> La féminisation de la profession médicale pourrait influencer l'évolution de ces pratiques, les femmes étant aujourd'hui plus représentées dans les jeunes générations de médecins comme le montrent les données de l'organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).<sup>152</sup> L'inertie thérapeutique retrouvée chez les médecins plus âgés, qui ont donc plus d'expérience, pourrait être expliquée par des expériences précédentes négatives en matière d'arrêt de médicament.<sup>153</sup>

Concernant les perceptions des médecins généralistes, ceux ayant une vision modérée de l'importance des préférences des patients et de la balance bénéfice-risque étaient plus susceptibles d'appliquer les recommandations. À l'inverse, les médecins donnant une forte importance aux préférences du patient et une faible importance à la balance bénéfice-risque du lorazépam, étaient plus susceptibles d'avoir une pratique en désaccord avec les recommandations. Les médecins même s'ils savent que l'arrêt est nécessaire peuvent être confrontés à des obstacles pour la mise en place efficace de l'arrêt, même si des facilitateurs

ont déjà fait l'objet de publications.<sup>141,154-156</sup> Un protocole, utile pour la gestion de la polymédication, a par exemple été proposé pour la mise en place de l'arrêt des médicaments.<sup>141,157</sup> Ce protocole, en 5 étapes, se présente comme suit :

- (i) vérifier la liste des médicaments pris par le patient,
- (ii) évaluer le risque global d'effets indésirables,
- (iii) identifier les médicaments qui peuvent être interrompus (*e.g.* pas d'indication valable, déséquilibre de la balance bénéfice-risque),
- (iv) classer par ordre de priorité les médicaments à interrompre,
- (v) mettre en œuvre et surveiller l'interruption.

Néanmoins, il n'existe pas de consensus sur les interventions à adopter pour l'arrêt efficace et durable des benzodiazépines.<sup>158,159</sup>

#### **4.3. Conclusion sur les déterminants associés aux prescriptions inappropriées**

Cette étude nous a permis de mettre en évidence certains déterminants associés au suivi des recommandations, ces déterminants relèvent des caractéristiques propres des médecins mais également de leurs perceptions. Certains profils de médecins semblent être plus à risque d'aller à l'encontre des recommandations, il s'agit par exemple des hommes, ou des médecins plus âgés. Ces profils incluent également les médecins accordant trop d'importance à la balance bénéfice-risque des médicaments, qui initieraient donc des arrêts brutaux contreproductifs, ou encore les médecins se souciant trop des préférences des patients, qui décideraient de renoncer à l'arrêt risquant ainsi les effets indésirables des médicaments.

Cette dernière partie de la thèse nous permet de faire des préconisations quant à l'emploi des médicaments psychoactifs, à fort potentiel de dépendance. En effet, au vu des déterminants identifiés, il semble possible d'agir à plusieurs niveaux en proposant des mesures permettant la meilleure gestion des arrêts et surtout, des mesures permettant d'éviter une part de ces situations.

Tout d'abord, il serait possible de mettre en place des mesures de prévention ciblées pour agir auprès des profils de médecins identifiés comme susceptibles de ne pas savoir comment mettre en place cet arrêt. Il serait également possible de réaliser des campagnes de sensibilisation à destination des patients, portant notamment sur le concept de balance bénéfice-risque des médicaments. Ensuite, à plus long terme, il serait possible de mettre en place des mesures

permettant de diminuer les futures situations de mésusage. Bien qu'il semble que les médecins jeunes soient plus sensibilisés au bon usage du médicament, il semble nécessaire de renforcer la formation des médecins sur la gestion du risque médicamenteux et la bonne gestion de l'arrêt.<sup>3,160</sup> En effet, le processus d'arrêt des médicaments a été décrit comme une partie intégrante du processus de prescription rationnelle,<sup>141</sup> pourtant les études médicales qui comprennent un enseignement axé sur la prescription appropriée ne l'incluent pas.<sup>161</sup> Ces mesures pourraient, au fil du temps, participer à la réduction du mésusage des médicaments en agissant plutôt sur leur prévention. Pour les mésusages déjà installés, il s'agirait de se focaliser sur les plus délétères en matière de santé.

## **5. CONCLUSION GÉNÉRALE DE LA THÈSE**



Les travaux réalisés pendant cette thèse permettent l'obtention d'une vision globale du mésusage passant par (i) la compréhension de sa terminologie, (ii) son évaluation à partir des données du SNDS, et (iii) l'identification de déterminants pouvant, en partie, l'expliquer.

Nous avons pu, dans un premier temps, identifier toutes les définitions utilisées pour définir le mésusage et les termes connexes. Ces définitions ont été classées au sein d'une classification hiérarchique, ce qui permet le choix des définitions les plus adaptées aux différents contextes d'évaluation du mésusage (e.g. identification du mésusage potentiel dans les bases de données médico-administratives). Cette classification permet également de mettre en exergue les situations pour lesquelles le terme « mésusage » ne devrait pas être utilisé.

Dans un second temps, nous nous sommes attachés à décrire l'utilisation et le mésusage des opiacés faibles en France à partir des données du SNDS. Pour cela, nous avons utilisé la définition de mésusage potentiel, adaptée aux bases de données ne présentant pas l'indication, ou encore la posologie telles que les bases de données médico-administratives.<sup>162</sup> Cette étude a mis en évidence que plus d'un tiers des nouveaux utilisateurs d'opiacés faibles les utilisaient en première intention, et que leur mésusage à un an, touchant entre 2 et 3 % des utilisateurs, pouvait concerner au moins 270 000 utilisateurs par an en France. Cette étude semble montrer que bien que la dihydrocodéine soit très peu utilisée, elle l'est plus fréquemment dans des situations de mésusage potentiel (5 à 7 %) que les autres opiacés faibles. La situation de mésusage la plus souvent rencontrée était l'utilisation d'opiacés faibles dans un contexte d'asthme sévère ou d'insuffisance respiratoire, et impliquait donc le prescripteur. La seconde, l'utilisation concomitante de plusieurs antalgiques opioïdes, impliquait à la fois le prescripteur et le patient.

Enfin, nous nous sommes intéressés, pour comprendre les leviers liés aux situations de mésusage à l'initiation du prescripteur, aux pratiques des médecins généralistes. En effet, ces derniers ont un rôle central dans le parcours de soin des patients.<sup>141-143</sup> Cette étude a mis en évidence, en plus des caractéristiques propres des médecins généralistes, l'importance de leurs perceptions. Ainsi, les médecins favorisant la balance bénéfices-risques des médicaments, auraient une tendance plus prononcée à se lancer dans un processus d'arrêt brutal, tandis que ceux favorisant les préférences des patients auraient une tendance plus prononcée à renoncer à la mise en place de l'arrêt en cas de réticence des patients.

Cette thèse, basée sur l'utilisation de différents types de données (bases de données médico-administratives, données d'enquête), s'est voulue transdisciplinaire. Elle a permis non seulement de quantifier le mésusage et d'identifier les situations semblant être les plus problématiques à travers l'étude de l'utilisation des opiacés faibles, mais également d'identifier des leviers pour promouvoir le bon usage à travers l'étude des perceptions des médecins généralistes. Le mésusage des benzodiazépines bien qu'ayant fait l'objet de nombreuses publications (cf. Chapitre 3.2), n'a jamais été évalué sous cet angle à notre connaissance. Les constats réalisés pendant cette thèse soulignent l'importance des approches qualitatives en complément des approches quantitatives, notamment sur des notions telles que le mésusage qui ne fait l'objet d'aucun consensus. Dans cette thèse, nous avons montré que, même si des prédicteurs du mésusage peuvent être identifiés, ces situations dépendent fortement de déterminants individuels non quantifiables telles que les perceptions des médecins pouvant être très variables en fonction de leurs expériences passées.<sup>153</sup>

Les différents travaux bibliographiques et analytiques réalisés pendant cette thèse mettent en lumière l'existence d'un mésusage systémique, et ce, pour les deux classes thérapeutiques d'intérêt.<sup>163</sup> Ces mésusages impliquent plusieurs acteurs, les mesures à mettre en place doivent donc le prendre en compte et nécessitent des actions à plusieurs niveaux.

Tout d'abord, il semble primordial d'inclure les patients dans la décision thérapeutique.<sup>164</sup> Cela passe, par la création d'un climat propice au développement de la littératie en santé, définie comme la capacité d'obtenir, comprendre et d'utiliser les informations de santé pour prendre des décisions importantes vis-à-vis des soins. Les croyances et perceptions des patients, tels que la faible littératie en santé ou la peur d'une rechute lors d'un arrêt, peuvent en effet apparaître comme des freins majeurs à la mise en place d'une prescription rationnelle.<sup>9,154,165-</sup>

<sup>167</sup> Ce point essentiel faisait d'ailleurs l'objet d'un des objectifs de la stratégie nationale de santé 2018-2022, tout comme la promotion du bon usage du médicament et la lutte contre les prescriptions inappropriées.<sup>9</sup> Certaines pistes de réflexions, allant dans ce sens, ont déjà été proposées dans la littérature pour la prévention du mésusage telles que la promotion de l'éducation autour du médicament auprès des collégiens et lycéens, ou encore le renforcement de l'enseignement sur le médicament dans les études de santé.<sup>3,160,163</sup> Des initiatives pédagogiques ont par ailleurs été prises, un jeu « Opio n'est pas jouer ! » a par exemple été mis à disposition par la SFETD, l'objectif étant de déjouer les pièges liés à l'utilisation d'opioïdes en se mettant à la place d'un soignant.<sup>168</sup>

Ensuite, au niveau du professionnel de santé, et de manière plus ciblée, il est essentiel lors de la prescription de médicaments à fort potentiel de dépendance tels que les benzodiazépines ou antalgiques opioïdes, d'informer le patient des risques encourus, et de prévoir dès l'initiation du traitement les modalités de mise en place de l'arrêt.<sup>31</sup> En plus de ce contrat entre le prescripteur et le patient, le maintien d'une prescription rationnelle passe par la réévaluation systématique, à chaque renouvellement d'ordonnance, de la nécessité de poursuivre le traitement et du risque de mésusage. La prescription de médicaments doit être réalisée uniquement lorsque l'utilisation de ces derniers est cliniquement justifiée. Ce constat est d'autant plus vrai pour les benzodiazépines et opioïdes pour lesquels l'utilisation prolongée est associée à de graves effets indésirables, et pour lesquels la mise en place de l'arrêt est difficile. Des outils ont été mis en place pour faciliter la mise en place de ces arrêts : processus d'arrêt en 5 étapes (cf. Chapitre 4.2.3), outils jugeant du degré d'attachement des patients à leur traitement (échelle ECAB pour les benzodiazépines et POMI pour les opioïdes).<sup>31,87,141,154-156</sup> Quoiqu'il en soit, il n'existe pas de consensus quant à la manière de mettre en place, de manière efficace et durable, l'arrêt des benzodiazépines ou des opiacés faibles.<sup>77,158,159</sup>

Le rôle des pharmaciens dans la promotion du bon usage n'est pas des moindres, il est en effet, le dernier garde-fou avant la mise en place du traitement. C'est à lui que revient la responsabilité de vérifier que l'ordonnance du patient respecte les bonnes conditions d'usage, et de rappeler les bonnes conditions d'administration lors de la délivrance. C'est aussi lui qui est en première ligne face aux ordonnances suspectes.

Ces préconisations passent, toutes, par l'éducation et la formation. Nous pouvons mettre l'accent sur la nécessité de renforcer la formation des professionnels de santé, en incluant notamment des guides pour la mise en place de l'arrêt. La « déprescription » a en effet été décrite comme faisant partie intégrante du processus de prescription rationnelle.<sup>3,160,161,163,164</sup>

Au vu de l'importance de l'utilisation en première intention des opiacés faibles, il semble nécessaire de rediscuter leur place dans la prise en charge des patients douloureux. En effet, la classification des antalgiques par paliers ne semble pas retranscrire la réalité de leur utilisation. Pour refléter les conditions réelles d'utilisation de ces médicaments, il faudrait par exemple mettre davantage en avant les autres classifications existantes, notamment dans les recommandations des autorités de santé. Les données actualisées de la science semblent orienter

le choix des antalgiques selon le type de douleurs et donc selon les modes d'action des médicaments plutôt que sur leur intensité d'action.

Deuxièmement, la place de la dihydrocodéine dans l'arsenal thérapeutique antalgique peut également être questionnée. En effet, cette dernière est peu disponible, uniquement en libération prolongée, et peu utilisée en France. Elle peut cependant offrir des avantages dans la prise en charge des patients douloureux, notamment lors de la rotation d'antalgiques. L'action de la dihydrocodéine passe par les mêmes voies métaboliques que celle de la codéine, elle peut donc être inactive ou moins efficace chez les individus métaboliseurs lents CYP2D6. La dihydrocodéine a été moins évaluée que les autres opiacés faibles, pour autant, nous avons montré que son mésusage est important. Au vu de sa disponibilité, en libération prolongée, il est possible qu'elle soit utilisée en clinique en complément d'un autre opiacé faible lui à libération immédiate. Il semble cependant qu'il soit préférable de miser sur l'association d'antalgiques ayant des mécanismes d'action différents. La dihydrocodéine est également l'une des seules alternatives opioïdes dénuées d'association avec le paracétamol lorsque le passage aux opioïdes forts n'est pas souhaité ; la prescription de ces derniers étant toujours source de réticence en France.

Ce travail de thèse offre de nombreuses perspectives. Tout d'abord, au vu du travail engagé dans l'amélioration de la compréhension du mésusage et de sa terminologie, il serait intéressant de se servir de cette thèse comme base pour la proposition d'une définition de mésusage plus adaptée et plus inclusive précisant les facteurs clés mis en évidence (intentionnalité, initiateur, but et contexte). Ce travail pourrait être réalisé, par exemple, sur la base d'un consensus d'expert de type méthode Delphi. Ensuite, au vu des travaux réalisés sur les données du SNDS et sur le mésusage des opiacés faibles, il serait intéressant de poursuivre afin d'identifier les rotations de traitements antalgiques selon les différents types de douleurs identifiables dans les données médico-administratives. Pour cela, il serait nécessaire de passer non pas par une extraction du SNDS mais par la base exhaustive afin d'obtenir des effectifs de patients suffisants pour l'étude de leurs trajectoires de consommation. Enfin, la suite logique de ce travail de thèse, serait l'identification à partir des données du SNDS, de facteurs prédictifs de mésusage. En effet, il semble intéressant d'étudier les caractéristiques des prescripteurs pouvant être des potentiels prédicteurs du mésusage afin de pouvoir cibler au mieux les mesures de sensibilisation à mettre en place.

## RÉFÉRENCES

1. World Health Organization. *Promoting Rational Use of Medicines: Core Components.*; 2002.
2. Holloway K, van Dijk L. *The World Medicines Situation 2011: Rational Use of Medicines.*; 2011.  
[https://www.who.int/medicines/areas/policy/world\\_medicines\\_situation/WMS\\_ch14\\_wRational.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/WMS_ch14_wRational.pdf)
3. Bégaud B, Costagliola D. *Rapport Sur La Surveillance et La Promotion Du Bon Usage Du Médicament En France.*; 2013.
4. TGA. *Pharmacovigilance Responsibilities of Medicine Sponsors - Australian Recommendations and Requirements.*; 2018. <https://www.tga.gov.au/book-page/your-regulatory-reporting-requirements>
5. Bénard-Larivière A, Noize P, Girodet P-O, et al. Monitoring of drug misuse or potential misuse in a nationwide healthcare insurance database: A cross-sectional study in France. *Therapies.* 2019;74(4):469-476. doi:10.1016/j.therap.2018.12.007
6. EMA. *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) - Annex I - Definitions (Rev 3).*; 2014. Accessed November 22, 2018. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
7. ANSM. *Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance.*; 2018. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
8. Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(12):2615-2625.
9. Ministère des solidarités et de la santé. *Stratégie Nationale de Santé 2018-2022.*  
<http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/article/la-strategie-nationale-de-sante-2018-2022>
10. Jonville-Béra AP, Béra F, Autret-Leca E. Are incorrectly used drugs more frequently involved in adverse drug reactions? A prospective study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(3):231-236. doi:10.1007/s00228-004-0881-6
11. Laroche ML, Polard E, Gautier S, et al. Epidemiology of hospitalization due to adverse drug reactions in France: The IATROSTAT study [Abstract CO-009]. *Fundam Clin Pharmacol.* 2021;35(S1):14-46. doi:10.1111/FCP.12669
12. Public Health England. *Dependence and Withdrawal Associated with Some Prescribed Medicines: An Evidence Review.*; 2019.
13. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. *2017 National Survey on Drug Use and*

- Health: Detailed Tables.*; 2018. Accessed July 12, 2019.  
<https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/cbhsq-reports/NSDUHDetailedTabs2017/NSDUHDetailedTabs2017.pdf>
14. Carey CM, Jena AB, Barnett ML. Patterns of Potential Opioid Misuse and Subsequent Adverse Outcomes in Medicare, 2008 to 2012. *Ann Intern Med.* 2018;168(12):837-845. doi:10.7326/M17-3065
  15. Mihic SJ, Mayfield J, Harris RA. Hypnotics and Sedatives. In: Education MH, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. ; 2018:339-342.
  16. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R. Anxiolytic and hypnotic drugs. In: *Rang and Dale's Pharmacology*. 6th ed. Churchill Livingstone; 2007:536-542.
  17. Benzodiazépines. Pharmacomedicale. Published 2018. Accessed July 2, 2021.  
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
  18. Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABAA Receptor Modulators? *Adv Pharmacol Sci.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/416864
  19. Collège National de Pharmacologie Médicale (CNPM), Collège National des Enseignants de Thérapeutique (CNET). Les psychotropes. In: Med-line éditions, ed. *Le Bon Usage Du Médicament et Des Thérapeutiques Médicamenteuses*. 5ème ed. ; 2021:401-404.
  20. Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS). *Le Bon Usage Des Médicaments Psychotropes. N° 3187 (Assemblée Nationale) et N°422 (Sénat).*; 2006. Accessed January 6, 2022. <https://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i3187.asp>
  21. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *État Des Lieux de La Consommation Des Benzodiazépines En France.*; 2017.
  22. Bénard-Larivière A, Noize P, Pambrun E, et al. Comorbidities and concurrent medications increasing the risk of adverse drug reactions: prevalence in French benzodiazepine users. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(7):869-876. doi:10.1007/s00228-016-2044-y
  23. Panes A, Pariente A, Bénard-Larivière A, et al. Use of benzodiazepines and z-drugs not compliant with guidelines and associated factors: a population-based study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;270(1):3-10. doi:10.1007/s00406-018-0966-3
  24. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 2014;349(g5205). doi:10.1136/bmj.g5205
  25. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ.* 2012;345(e6231). doi:10.1136/bmj.e6231

26. Pariente A, Dartigues J-F, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Réglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging*. 2008;25(1):61-70.
27. Commonwealth of Australia. *National Pharmaceutical Drug Misuse Framework for Action (2012-2015)*.; 2012.
28. Pierfitte C, Macouillard G, Thicoïpe M, et al. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: Case-control study. *Br Med J*. 2001;322(7288):704-708.  
doi:10.1136/bmj.322.7288.704
29. Lapeyre-Mestre M. Benzodiazepines, cognitive decline and dementia: A review of causality criteria from published observational studies. *Thérapie*. 2019;74(3):407-419.  
doi:10.1016/j.therap.2018.09.071
30. NICE. BNF - Hypnotics and anxiolytics, treatment summary. Accessed June 26, 2020.  
<https://bnf.nice.org.uk/treatment-summary/hypnotics-and-anxiolytics.html>
31. Haute Autorité de Santé (HAS). *Arrêt Des Benzodiazépines et Médicaments Apparentés : Démarche Du Médecin Traitant En Ambulatoire*.; 2015. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche\\_memo\\_arret\\_benzodiazepines\\_pour\\_mel\\_2015\\_06\\_16.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_arret_benzodiazepines_pour_mel_2015_06_16.pdf)
32. Legifrance. Arrêté du 7 octobre 1991 fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés hypnotiques et/ou anxiolytiques dont la durée de prescription est réduite. Published 1991. Accessed July 2, 2021.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000020690355>
33. Kurko T, Saastamoinen LK, Tuulio-Henriksson A, et al. Trends in the long-term use of benzodiazepine anxiolytics and hypnotics: A national register study for 2006 to 2014. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(6):674-682. doi:10.1002/pds.4551
34. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(2):136-142. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1763
35. Cunningham CM, Hanley GE, Morgan S. Patterns in the use of benzodiazepines in British Columbia: Examining the impact of increasing research and guideline cautions against long-term use. *Health Policy (New York)*. 2010;97(2-3):122-129.  
doi:10.1016/j.healthpol.2010.03.008
36. World Health Organization. *WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents*.; 2018.
37. World Health Organization (WHO). *Method for Relief of Cancer Pain*.; 1986.

38. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid?: Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*. 2010;56(6):514. Accessed January 3, 2022. /pmc/articles/PMC2902929/
39. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):436-442. doi:10.1200/JCO.2015.61.0733
40. Mammucari M. Is WHO analgesic ladder still appropriate for chronic pain ? *BMJ*. Published online 2016. doi:10.1136/BMJ.I597
41. Beaulieu P. La classification des analgésiques. In: MALOINE, ed. *La Douleur : Guide Pharmacologique et Thérapeutique*. ; 2013:39-45.
42. Bertin P. Nouvelle classification des antalgiques, au service d'une optimisation de la prise en charge thérapeutique de la douleur. *Douleurs Eval - Diagnostic - Trait*. 2012;13:A31. doi:10.1016/J.DOULER.2012.08.077
43. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R. Analgesic drugs. In: *Rang and Dale's Pharmacology*. 6th ed. Churchill Livingstone; 2007:598-609.
44. Cox BM, Christie MJ, Devi L, Toll L, Traynor JR. Challenges for opioid receptor nomenclature: IUPHAR Review 9. *Br J Pharmacol*. 2015;172(2):317-323. doi:10.1111/BPH.12612
45. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain. *Pain*. 2015;156(4):569-576. doi:10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.fl
46. Makary MA, Overton HN, Wang P. Overprescribing is major contributor to opioid crisis. *BMJ*. 2017;359:j4792. doi:10.1136/bmj.j4792
47. Kalkman GA, Kramers C, van Dongen RT, van den Brink W, Schellekens A. Trends in use and misuse of opioids in the Netherlands: a retrospective, multi-source database study. *Lancet Public Heal*. 2019;4(10):e498-e505. doi:10.1016/S2468-2667(19)30128-8
48. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *État Des Lieux De La Consommation Des Antalgiques Opioides Et Leurs Usages Problématiques.*; 2019. [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/340b9f75151945cf851676b9d51418d2.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/340b9f75151945cf851676b9d51418d2.pdf)
49. Deaths related to drug poisoning in England and Wales - Office for National Statistics. Accessed December 20, 2021. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsrelatedtodrugpoisoninginenglandandwales/2018registrations#statisticians->



comments

50. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP) - International Society for Pharmacoepidemiology. Accessed December 22, 2021.  
<https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027/>
51. Pigeot I, Tahden M, Zampatis D, Watson DJ, Forssen U, Kollhorst B. Worldwide Availability of Pharmacoepidemiological Databases. In: Sturkenboom M, Schink T, eds. *Databases for Pharmacoepidemiological Research*. Springer Series on Epidemiology and Public Health. Springer International Publishing; 2021:15-53. doi:10.1007/978-3-030-51455-6\_2
52. Haute Autorité de Santé (HAS). *Études En Vie Réelle Pour l'évaluation Des Médicaments et Dispositifs Médicaux.*; 2021. Accessed January 4, 2022. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
53. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The National healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB : powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(8):1-29. doi:10.1002/pds.4233
54. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010;58(4):286-290. doi:10.1016/j.respe.2010.04.005
55. De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste des bénéficiaires : représentativité, portée et limites. *Prat Organ des Soins*. 2009;40(3):213-223.
56. Moore N, Blin P, Lassalle R, Thurin N, Bosco-Levy P, Droz C. National Health Insurance Claims Database in France (SNIIRAM), Système Nationale des Données de Santé (SNDS) and Health Data Hub (HDH). In: Sturkenboom M, Schink T, eds. *Databases for Pharmacoepidemiological Research*. Springer Series on Epidemiology and Public Health. Springer International Publishing; 2021:131-140. doi:10.1007/978-3-030-51455-6\_10
57. Qu'est-ce que le SNDS ? | Documentation du SNDS. Accessed January 5, 2022.  
<https://documentation-snds.health-data-hub.fr/introduction/01-snds.html#a-quoi-le-snds-peut-il-servir>
58. Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, et al. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Intern Med*. 2016;176(1):55-63.  
doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2015.6058
59. Inspection générale des affaires sociales (IGAS). *Rapport d'enquête Sur Le MEDIATOR®.*; 2011.
60. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Diane 35 et ses génériques. Dossiers thématiques. Published 2020. Accessed February 10, 2022.

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/diane-35-et-ses-generiques>

61. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *Réévaluation Du Rapport Bénéfice/Risque de DIANE35®*; 2013.
62. Barrett SP, Meisner JR, Stewart SH. What constitutes prescription drug misuse? Problems and pitfalls of current conceptualizations. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008;1(3):255-262.
63. Smith SM, Dart RC, Katz NP, et al. Classification and definition of misuse, abuse, and related events in clinical trials: ACTION systematic review and recommendations. *Pain.* 2013;154(11):2287-2296. doi:10.1016/j.pain.2013.05.053
64. Brady KT, Mccauley JL, Back SE. Prescription Opioid Misuse, Abuse, and Treatment in the United States: An Update. *Am J Psychiatry.* 2016;173(1):18-26. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15020262
65. Maree RD, Marcum ZA, Saghafi E, Weiner DK, Karp JF. A Systematic Review of Opioid and Benzodiazepine Misuse in Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016;24(11):949-963. doi:10.1016/j.jagp.2016.06.003
66. Hemsing N, Greaves L, Poole N, Schmidt R. Misuse of Prescription Opioid Medication among Women: A Scoping Review. *Pain Res Manag.* 2016;2016:1-8. doi:10.1155/2016/1754195
67. Larance B, Degenhardt L, Lintzeris N, Winstock A, Mattick R. Definitions related to the use of pharmaceutical opioids: extramedical use, diversion, non-adherence and aberrant medication-related behaviours. *Drug Alcohol Rev.* 2011;30(3):236-245. doi:10.1111/j.1465-3362.2010.00283.x
68. Panes A, Verdoux H, Fourrier-Réglat A, Berdaï D, Pariente A, Tournier M. Use of benzodiazepines non-compliant with guidelines in patients with psychiatric and non-psychiatric chronic disorders. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020;65(October 2019):21-27. doi:10.1016/j.genhosppsy.2020.03.006
69. Panes A, Verdoux H, Fourrier-Réglat A, Berdaï D, Pariente A, Tournier M. Misuse of benzodiazepines: Prevalence and impact in an inpatient population with psychiatric disorders. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(3):601-610. doi:10.1111/bcp.14165
70. Murphy KD, Sahm LJ, McCarthy S, Byrne S. Benzodiazepine prescribing guideline adherence and misuse potential in Irish minors. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(5):749-752. doi:10.1007/s11096-015-0138-8
71. McHugh RK, Peckham AD, Björgvinsson T, Korte FM, Beard C. Benzodiazepine misuse among adults receiving psychiatric treatment. *J Psychiatr Res.* 2020;128:33-37. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.05.020

72. Maust DT, Lin LA, Blow FC. Benzodiazepine Use and Misuse Among Adults in the United States. *Psychiatr Serv.* 2019;70(2):97-106. doi:10.1176/appi.ps.201800321
73. Blanco C, Han B, Jones CM, Johnson K, Compton WM. Prevalence and Correlates of Benzodiazepine Use, Misuse, and Use Disorders Among Adults in the United States. *J Clin Psychiatry.* 2018;79(6):e1-e10. doi:10.4088/JCP.18m12174
74. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(10):89. doi:10.1007/s11920-016-0727-9
75. Bénard-Larivière A, Noize P, Pambrun E, et al. Trends in incident use of benzodiazepines and Z-drugs in France from 2006 to 2012: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(2):162-169. doi:10.1002/pds.4123
76. American Psychiatric Association, Crocq M-A, Guelfi J-D, Boyer P, Pull C-B, Pull M-C. Troubles liés aux opiacés. In: *DSM-5.* 5th ed. ; 2015:641-652.
77. Bertin C, Delage N, Rolland B, et al. Analgesic opioid use disorders in patients with chronic non-cancer pain: A holistic approach for tailored management. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;121:160-174. doi:10.1016/J.NEUBIOREV.2020.12.015
78. Weda M, Hoebert J, Vervloet M, et al. *Study on Off-Label Use of Medicinal Products in the European Union.*; 2017. doi:10.2875/464022
79. Drogou F, Netboute A, Giai J, et al. Off-label drug prescriptions in French general practice: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9(4). doi:10.1136/BMJOPEN-2018-026076
80. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Pharmacodépendance (Addictovigilance). Accessed February 5, 2022. [https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/\(offset\)/2](https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/(offset)/2)
81. Pariente A. La pharmaco-épidémiologie : une autre surveillance du médicament. *Bull Acad Natl Med.* 2015;199(2-3):275-279.
82. Code de la santé publique - Article L5133-1. Accessed February 5, 2022. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000033897144/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033897144/)
83. Bénard-Larivière A, Pariente A. Usages et mésusages des benzodiazépines en population en France. *Presse Med.* 2018;47(10):878-881. doi:10.1016/j.lpm.2018.10.005
84. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *État Des Lieux de La Consommation Des Benzodiazépines En France.*; 2013.
85. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *Compte-Rendu*

86. Butler SF, Budman SH, Fernandez KC, et al. Development and validation of the Current Opioid Misuse Measure. *Pain*. 2007;130(1-2):144-156. doi:10.1016/J.PAIN.2007.01.014
87. Knisely JS, Wunsch MJ, Cropsey KL, Campbell ED. Prescription Opioid Misuse Index: A brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat*. 2008;35(4):380-386. doi:10.1016/J.JSAT.2008.02.001
88. Vowles KE, Witkiewitz K, Pielech M, et al. Alcohol and Opioid Use in Chronic Pain: A Cross-Sectional Examination of Differences in Functioning Based on Misuse Status. *J Pain*. 2018;19(10):1181-1188. doi:10.1016/j.jpain.2018.04.013
89. Garland EL, Bryan CJ, Nakamura Y, Froeliger B, Howard MO. Deficits in autonomic indices of emotion regulation and reward processing associated with prescription opioid use and misuse. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(4):621-629. doi:10.1007/s00213-016-4494-4
90. Martel MO, Dolman AJ, Edwards RR, Jamison RN, Wasan AD. The Association Between Negative Affect and Prescription Opioid Misuse in Patients With Chronic Pain: The Mediating Role of Opioid Craving. *J Pain*. 2014;15(1):90-100. doi:10.1016/j.jpain.2013.09.014
91. McHugh RK, Weiss RD, Cornelius M, Martel MO, Jamison RN, Edwards RR. Distress Intolerance and Prescription Opioid Misuse among Patients with Chronic Pain. *J Pain*. 2016;17(7):806-814. doi:10.1016/j.jpain.2016.03.004
92. Arteta J, Cobos B, Hu Y, Jordan K, Howard K. Evaluation of How Depression and Anxiety Mediate the Relationship between Pain Catastrophizing and Prescription Opioid Misuse in a Chronic Pain Population. *Pain Med*. 2015;17(2):295-303. doi:10.1111/pme.12886
93. Garland EL, Hanley AW, Bedford CE, et al. Reappraisal deficits promote craving and emotional distress among chronic pain patients at risk for prescription opioid misuse. *J Addict Dis*. 2018;37(1-2):14-22. doi:10.1080/10550887.2018.1459148
94. Just JM, Bingener L, Bleckwenn M, Schnakenberg R, Weckbecker K. Risk of opioid misuse in chronic non-cancer pain in primary care patients - a cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):92. doi:10.1186/s12875-018-0775-9
95. Cochran G, Chen Q, Field C, et al. A community pharmacy-led intervention for opioid medication misuse: A small-scale randomized clinical trial. *Drug Alcohol Depend*. 2019;205:107570. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.107570
96. Cochran GT, Engel RJ, Hruschak VJ, Tarter RE. Prescription Opioid Misuse Among Rural Community Pharmacy Patients: Pilot Study for Screening and Implications for Future Practice and Research. *J Pharm Pract*. 2017;30(5):498-505. doi:10.1177/0897190016656673

97. Guillou-Landreat M, Quinio B, Reste JY Le, et al. Analgesic opioid misuse and opioid use disorder among patients with chronic non-cancer pain and prescribed opioids in a pain centre in France. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1-15. doi:10.3390/ijerph18042097
98. Vest N, Reynolds CJ, Tragesser SL. Impulsivity and risk for prescription opioid misuse in a chronic pain patient sample. *Addict Behav*. 2016;60:184-190. doi:10.1016/j.addbeh.2016.04.015
99. National Survey on Drug Use and Health | CBHSQ Data. Accessed January 18, 2022. <https://www.samhsa.gov/data/data-we-collect/nsduh-national-survey-drug-use-and-health>
100. McCabe SE, Teter CJ, Boyd CJ, Wilens TE, Schepis TS. Sources of prescription medication misuse among young adults in the United States: The role of educational status. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(2):1-17. doi:10.4088/JCP.17m11958
101. Ashrafioun L, Bishop TM, Conner KR, Pigeon WR. Frequency of prescription opioid misuse and suicidal ideation, planning, and attempts. *J Psychiatr Res*. 2017;92:1-7. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.03.011
102. Klare DL, McCabe SE, Ford JA, Schepis TS. Prescription drug misuse, other substance use, and sexual identity: The significance of educational status and psychological distress in US young adults. *Subst Abus*. 2020;0(0):1-11. doi:10.1080/08897077.2020.1784358
103. Ashrafioun L, Heavey S, Canarapen T, Bishop TM, Pigeon WR. The relationship between past 12-month suicidality and reasons for prescription opioid misuse. *J Affect Disord*. 2019;249(12):45-51. doi:10.1016/j.jad.2019.02.008
104. Jairam V, Yang DX, Verma V, Yu JB, Park HS. National Patterns in Prescription Opioid Use and Misuse Among Cancer Survivors in the United States. *JAMA Netw open*. 2020;3(8):e2013605. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13605
105. Griesler PC, Hu M-C, Wall MM, Kandel DB. Medical Use and Misuse of Prescription Opioids in the US Adult Population: 2016-2017. *Am J Public Health*. 2019;109(9):1258-1265. doi:10.2105/AJPH.2019.305162
106. Silver ER, Hur C. Gender differences in prescription opioid use and misuse: Implications for men's health and the opioid epidemic. *Prev Med (Baltim)*. 2020;131(June 2019). doi:10.1016/j.ypmed.2019.105946
107. Votaw VR, McHugh RK, Witkiewitz K. Alcohol use disorder and motives for prescription opioid misuse: A latent class analysis. *Subst Use Misuse*. 2019;54(9):1558-1568. doi:10.1080/10826084.2019.1594904
108. Nicholson HL, Ford JA. Correlates of prescription opioid misuse among Black adults: Findings

- from the 2015 National Survey on Drug Use and Health. *Drug Alcohol Depend.* 2018;186:264-267. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.12.006
109. Ford JA, Hinojosa MS, Nicholson HL. Disability status and prescription drug misuse among U.S. adults. *Addict Behav.* 2018;85(December 2017):64-69. doi:10.1016/j.addbeh.2018.05.019
  110. Mojtabai R, Amin-Esmacili M, Nejat E, Olfson M. Misuse of prescribed opioids in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(3):345-353. doi:10.1002/pds.4743
  111. Han B, Compton WM, Blanco C, Crane E, Lee J, Jones CM. Prescription opioid use, misuse, and use disorders in U.S. Adults: 2015 national survey on drug use and health. *Ann Intern Med.* 2017;167(5):293-301. doi:10.7326/M17-0865
  112. Duncan DT, Zweig S, Hambrick HR, Palamar JJ. Sexual Orientation Disparities in Prescription Opioid Misuse Among U.S. Adults. *Am J Prev Med.* 2019;56(1):17-26. doi:10.1016/j.amepre.2018.07.032
  113. Griesler PC, Hu M-C, Wall MM, Kandel DB. Assessment of Prescription Opioid Medical Use and Misuse Among Parents and Their Adolescent Offspring in the US. *JAMA Netw open.* 2021;4(1):e2031073. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.31073
  114. Qeadan F, Barbeau WA, Shan L, Azagba S. Associations between sexual identity-attraction discordance, and prescription opioid misuse among adults. *Prev Med (Baltim).* 2021;145:106401. doi:10.1016/j.yjmed.2020.106401
  115. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *2014 National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) : Questionnaire.*; 2013.
  116. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *2015 National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) : Questionnaire.*; 2015.
  117. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III (NESARC-III). Accessed January 19, 2022. <https://www.niaaa.nih.gov/research/nesarc-iii>
  118. You DS, Hah JM, Collins S, et al. Evaluation of the Preliminary Validity of Misuse of Prescription Pain Medication Items from the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)®. *Pain Med Off J Am Acad Pain Med.* 2019;20(10):1925. doi:10.1093/PM/PNZ001
  119. Schepis TS, Ford JA, Wastila L, McCabe SE. Opioid-involved prescription drug misuse and poly-prescription drug misuse in U.S. older adults. *Aging Ment Heal.* Published online November 2020:1-9. doi:10.1080/13607863.2020.1839859
  120. Gilam G, Sturgeon JA, You DS, Wasan AD, Darnall BD, Mackey SC. Negative Affect–

- Related Factors Have the Strongest Association with Prescription Opioid Misuse in a Cross-Sectional Cohort of Patients with Chronic Pain. *Pain Med.* 2020;21(2):e127-e138. doi:10.1093/pm/pnz249
121. Delage N, Brillaxis P, Lowenstein W. Opioides forts, opioides faibles, quelle utilisation en 2019 ? *Douleurs Évaluation - Diagnostic - Trait.* 2019;20(6):265-271. doi:10.1016/j.douler.2019.10.004
  122. Roussin A, D'Ouince OD, Géniaux H, Halberer C. Evaluation of abuse and dependence in addiction monitoring systems: Tramadol as an example. *Thérapie.* 2015;70(2):203-211. doi:10.2515/therapie/2015014
  123. Chenaf C, Kaboré JL, Delorme J, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity–mortality. *Eur J Pain.* 2019;23(1):124-134. doi:10.1002/ejp.1291
  124. Daveluy A, Micallef J, Sanchez-Pena P, et al. Ten-year trend of opioid and nonopioid analgesic use in the French adult population. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(2):555-564. doi:10.1111/BCP.14415
  125. Chenaf C, Kabore JL, Delorme J, et al. Codeine Shopping Behavior in a Retrospective Cohort of Chronic Noncancer Pain Patients: Incidence and Risk Factors. *J Pain.* 2016;17(12):1291-1301. doi:10.1016/j.jpain.2016.08.010
  126. Chenaf C, Kabore JL, Delorme J, et al. Incidence of tramadol shopping behavior in a retrospective cohort of chronic non-cancer pain patients in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(9):1088-1098. doi:10.1002/pds.4056
  127. Soeiro T, Lacroix C, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Early Detection of Prescription Drug Abuse Using Doctor Shopping Monitoring From Claims Databases: Illustration From the Experience of the French Addictovigilance Network. *Front Psychiatry.* 2021;12:552. doi:10.3389/FPSYT.2021.640120/BIBTEX
  128. Philip C, Roy S, Eiden C, et al. Opioid misuse in community pharmacy patients with chronic non-cancer pain. *Br J Clin Pharmacol.* Published online 2021. doi:10.1111/bcp.15164
  129. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(5):325-352. doi:10.1016/J.NEUROL.2020.01.361
  130. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Résumé des caractéristiques du produit - DAFALGAN CODEINE, comprimé effervescent sécable. Accessed November 30, 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61109911&typedoc=R#RcpIndicThe rap>

131. Yaksh T, Wallace M. Opioids, Analgesia and Pain Management. In: McGraw Hill Education, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. ; 2018:365-385.
132. Collège National de Pharmacologie Médicale (CNPM), Collège National des Enseignants de Thérapeutique (CNET). Les antalgiques. In: Med-line éditions, ed. *Le Bon Usage Du Médicament et Des Thérapeutiques Médicamenteuses*. 5ème ed. ; 2021:429-448.
133. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Tramadol : une mesure pour limiter le mésusage en France. Published 2020. Accessed December 15, 2021. <https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-une-mesure-pour-limiter-le-mesusage-en-france>
134. Ministère des Solidarités et de la Santé. *Arrêté Du 12 Juillet 2017 Portant Modification Des Exonérations à La Réglementation Des Substances Vénéneuses.*; 2017. Accessed November 23, 2021. [https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000035187458?init=true&page=1&query=substances+vénéneuses+codéine&searchField=ALL&tab\\_selection=all](https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000035187458?init=true&page=1&query=substances+vénéneuses+codéine&searchField=ALL&tab_selection=all)
135. Gentile G, Jegu M, Spadari M, Griffiths K, Jouanjus E, Micallef J. Identification and tracking of Addictovigilance signals in general practice: which interactions between the general practitioners and the French Addictovigilance Network? *Fundam Clin Pharmacol*. 2018;32(6):643-651. doi:10.1111/FCP.12401
136. Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives. *J Clin Med*. 2018;7(2):17. doi:10.3390/jcm7020017
137. Driot D, Ouhayoun S, Perinelli F, et al. Non-drug and drug alternatives to benzodiazepines for insomnia in primary care: Study among GPs and pharmacies in a Southwest region of France. *Thérapie*. 2019;74(5):537-546. doi:10.1016/j.therap.2019.03.004
138. Légereau L, Bonnard M, Tétart J, Barbaroux A. Training in medical hypnosis and prolonged use of benzodiazepines: The French national health insurance data. *Thérapies*. Published online November 19, 2020. doi:10.1016/j.therap.2020.11.004
139. Panes A, Pariente A, Bénard-Larivière A, et al. Use of benzodiazepines and z-drugs not compliant with guidelines and associated factors: a population-based study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(1):3-10. doi:10.1007/s00406-018-0966-3
140. Pariente A, Dartigues JF, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourier-Réglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs and Aging*. 2008;25(1):61-70. doi:10.2165/00002512-200825010-00007
141. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: The process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):827-834. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0324



142. Pollmann AS, Murphy AL, Bergman JC, Gardner DM. Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: A scoping review. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2015;16:1-12. doi:10.1186/s40360-015-0019-8
143. Turner JP, Richard C, Lussier M-T, et al. Deprescribing conversations: a closer look at prescriber-patient communication. *Ther Adv drug Saf.* 2018;9(12):687-698. doi:10.1177/2042098618804490
144. Ng BJ, Le Couteur DG, Hilmer SN. Deprescribing Benzodiazepines in Older Patients: Impact of Interventions Targeting Physicians, Pharmacists, and Patients. *Drugs and Aging.* 2018;35(6):493-521. doi:10.1007/s40266-018-0544-4
145. Wallis KA, Andrews A, Henderson M. Swimming Against the Tide: Primary Care Physicians' Views on Deprescribing in Everyday Practice. *Ann Fam Med.* 2017;15(4):341-346. doi:10.1370/afm.2094
146. Le Maréchal M, Collange F, Fressard L, et al. Design of a national and regional survey among French general practitioners and method of the first wave of survey dedicated to vaccination. *Médecine Mal Infect.* 2015;45(10):403-410. doi:10.1016/j.medmal.2015.09.005
147. Pichetti S, Sermet C, Godman B, Campbell SM, Gustafsson LL. Multilevel analysis of the influence of patients' and general practitioners' characteristics on patented versus multiple-sourced statin prescribing in France. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013;11(3):205-218. doi:10.1007/s40258-013-0014-4
148. Saillour-Glénisson F, Kret M, Domecq S, et al. Organizational and managerial factors associated with clinical practice guideline adherence: A simulation-based study in 36 French hospital wards. *Int J Qual Heal Care.* 2017;29(4):579-586. doi:10.1093/intqhc/mzx074
149. Phillips SP, Austin EB. The feminization of medicine and population health. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2009;301(8):863-864. doi:10.1001/jama.2009.155
150. Dahrouge S, Seale E, Hogg W, et al. A Comprehensive Assessment of Family Physician Gender and Quality of Care. *Med Care.* 2016;54(3):277-286. doi:10.1097/mlr.0000000000000480
151. Roter DL, Hall JA. Physician Gender and Patient-Centered Communication: A Critical Review of Empirical Research. *Annu Rev Public Health.* 2004;25(1):497-519. doi:10.1146/annurev.publhealth.25.101802.123134
152. OCDE. Ressources en Santé : Médecins par âge et sexe. Accessed June 29, 2020. <https://stats.oecd.org/index.aspx?queryid=30172&lang=fr#>
153. Anderson K, Foster M, Freeman C, Luetsch K, Scott I. Negotiating "Unmeasurable Harm and

- Benefit”: Perspectives of General Practitioners and Consultant Pharmacists on Deprescribing in the Primary Care Setting. *Qual Health Res.* 2017;27(13):1936-1947.  
doi:10.1177/1049732316687732
154. Holmes HM, Todd A. The Role of Patient Preferences in Deprescribing. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(2):165-175. doi:10.1016/j.cger.2017.01.004
  155. Scott IA, Gray LC, Martin JH, Pillans PI, Mitchell CA. Deciding when to stop: Towards evidence-based deprescribing of drugs in older populations. *Evid Based Med.* 2013;18(4):121-124. doi:10.1136/eb-2012-100930
  156. Reeve E, Shakib S, Hendrix I, Roberts MS, Wiese MD. Review of deprescribing processes and development of an evidence-based, patient-centred deprescribing process. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):738-747. doi:10.1111/bcp.12386
  157. McGrath K, Hajjar ER, Kumar C, Hwang C, Salzman B. Deprescribing: A simple method for reducing polypharmacy. *J Fam Pract.* 2017;66(7):436-445. Accessed October 19, 2020. <https://www.mdedge.com/clinicianreviews/article/141753/practice-management/deprescribing-simple-method-reducing>
  158. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JO, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(3). doi:10.1002/14651858.CD011481.pub2
  159. Reeve E, Ong M, Wu A, Jansen J, Petrovic M, Gnjidic D. A systematic review of interventions to deprescribe benzodiazepines and other hypnotics among older people. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(8):927-935. doi:10.1007/s00228-017-2257-8
  160. Montastruc JL, Montastruc F. Prescribe, but also know how to “deprescribe.” *Prescrire Int.* 2013;22(140):192.
  161. Holloway KA. Combating inappropriate use of medicines. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4(3):335-348. doi:10.1586/ecp.11.14
  162. Singier A, Noize P, Berdaï D, et al. Medicine misuse: A systematic review and proposed hierarchical terminology. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(4):1695-1704. doi:10.1111/bcp.14604
  163. Cracowski J-L, Muller S, Anglade I, et al. Prévention des risques liés à un usage inapproprié / consommation inutile des médicaments\*. *Therapies.* 2022;(xxxx). doi:10.1016/j.therap.2021.12.020
  164. Vignot S, Daynes P, Bacon T, et al. Collaboration Between Health-Care Professionals, Patients, and National Competent Authorities Is Crucial for Prevention of Health Risks Linked to the Inappropriate Use of Drugs: A Position Paper of the ANSM (Agence Nationale de

Sécurité du Médicament et des Produits de Santé). *Front Pharmacol.* 2021;12.

doi:10.3389/FPHAR.2021.635841

165. Singier A, Carrier H, Tournier M, Pariente A, Verger P, Salvo F. General practitioners' compliance with benzodiazepine discontinuation guidelines in patients treated with long-term lorazepam: A case-vignette cross-sectional survey. *Therapies.* Published online September 16, 2021. doi:10.1016/j.therap.2021.09.001
166. Reeve E, To J, Hendrix I, Shakib S, Roberts MS, Wiese MD. Patient barriers to and enablers of deprescribing: A systematic review. *Drugs and Aging.* 2013;30(10):793-807. doi:10.1007/s40266-013-0106-8
167. Clyne B, Cooper JA, Boland F, Hughes CM, Fahey T, Smith SM. Beliefs about prescribed medication among older patients with polypharmacy: A mixed methods study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2017;67(660):e507-e518. doi:10.3399/bjgp17X691073
168. Usage Des Opioïdes | Opionestpasjourer. Accessed February 9, 2022. <https://www.opionestpasjourer.com/>

## **ANNEXES**

<b>Annexe 1. Classification des définitions de mésusage potentiel des médicaments.....</b>	<b>140</b>
<b>Annexe 2. Publications, rapports pour les organismes publics et autres travaux.....</b>	<b>141</b>
<b>Annexe 3. Autorisations d'accès aux données du SNDS .....</b>	<b>145</b>

# Annexe 1. Classification des définitions de mésusage potentiel des médicaments

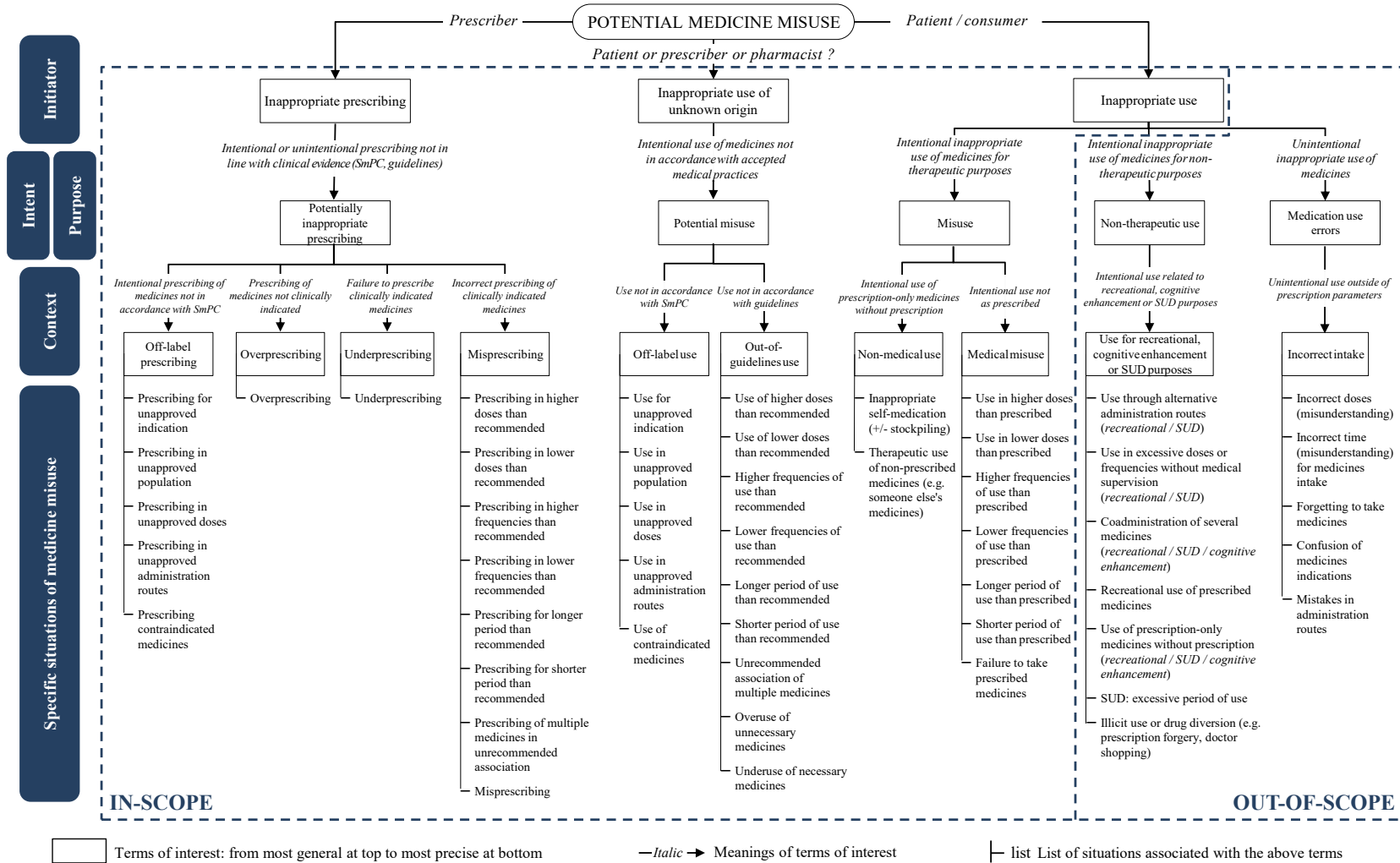


Figure A1. Classification du mésusage potentiel des médicaments (version complète)

## **Annexe 2. Publications, rapports pour les organismes publics et autres travaux**

### **Publications issues du travail de thèse**

**Singier A**, Noize P, Berdaï D, Daveluy A, Arnaud M, Molimard M, Bégau B, Salvo F. Medicine misuse: A systematic review and proposed hierarchical terminology. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87: 1695–1704. doi: 10.1111/bcp.14604

**Singier A**, Carrier H, Tournier M, Pariente A, Verger P, Salvo F. General practitioners' compliance with benzodiazepine discontinuation guidelines in patients treated with long-term lorazepam: a case-vignette cross-sectional survey. *Therapies.* 2021. doi:10.1016/j.therap.2021.09.001

**Singier A**, Noize P, Bertin C, Pariente A, Daveluy A, Salvo F. Use and misuse of weak opioids: a yearly repeated cohort study among a nationwide sample of weak opioids new-users between 2012 and 2017 in France (*en cours de finalisation*)

### **Autres publications**

Létinier L, Jouganous J, Benkebil M, Bel-Létoile A, Goehrs C, **Singier A**, Rouby F, Lacroix C, Miremont G, Micallef J, Salvo F, Pariente A. Artificial Intelligence for Unstructured Healthcare Data: Application to Coding of Patient Reporting of Adverse Drug Reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2021 Aug;110(2):392-400. doi: 10.1002/cpt.2266

Spini A, Gini R, Rosellini P, **Singier A**, Bellan C, Pascucci A, Leoncini L, Mathieu C, Martellucci I, Furiesi F, Giorgi S, Donnini S, Roberto G, Ziche M, Salvo F. First-Line Pharmacotherapies and Survival among Patients Diagnosed with Non-Resectable NSCLC: A Real-Life Setting Study with Gender Prospective. *Cancers.* 2021; 13(23):6129. doi: 10.3390/cancers13236129

Gay F, Salvo F, **Singier A**, Aouizerate B, Bienvenu T. Neuromodulation treatments of pathological anxiety in anxiety disorders, stressor-related disorders, and major depressive disorder: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis. (*soumis à Depression & Anxiety*)

## Rapports pour les organismes publics

**Singier A**, Miremont G, Salvo F, Pariente A. Étude des cas notifiés d'effets indésirables liés aux vaccins concernés par l'extension de l'obligation vaccinale chez les enfants de moins de 2 ans (bilan au 30/06/2019). Étude Vaccsafe. *Rapport d'analyse statistique remis à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Octobre 2019.*

**Singier A**, Létinier L, Pariente A, Salvo F. Procédures de nettoyage, recodage, et formatage de la Base Nationale de Pharmacovigilance nécessaire à la mise en place d'une activité de détection automatisée de signaux : mise à jour des procédures de recodage. *Rapport à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Juillet 2020.*

**Singier A**, Miremont G, Salvo F, Pariente A. Étude des cas notifiés d'effets indésirables liés aux vaccins concernés par l'extension de l'obligation vaccinale chez les enfants de moins de 2 ans (bilan au 30/06/2020). Étude Vaccsafe. *Rapport d'analyse statistique remis à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Juillet 2020.*

**Singier A**, Miremont G, Salvo F, Pariente A. Étude des cas notifiés d'effets indésirables liés aux vaccins concernés par l'extension de l'obligation vaccinale chez les enfants de moins de 2 ans (bilan au 30/06/2020). Étude Vaccsafe. *Rapport d'analyse statistique remis à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Septembre 2020.*

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg. Étude et description des cas notifiés d'effets indésirables liés au vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNtech) sur la période du 05/02/2021 au 11/02/2021. *Rapport d'analyse statistique remis à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé dans le cadre du Rapport n°5. Février 2021.*

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg. Étude et description des cas notifiés d'effets indésirables liés au vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNtech) sur la période du 19/03/2021 au 25/03/2021. *Rapport d'analyse statistique remis à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé dans le cadre du Rapport n°11. Mars 2021.*

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg. Étude et description des cas notifiés d'effets indésirables liés au vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNtech) sur la période du 02/04/2021 au 15/04/2021. *Rapport d'analyse statistique remis à l'Agence*

*Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé dans le cadre du Rapport n°13. Avril 2021.*

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg. Étude et description des cas notifiés d'effets indésirables liés au vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNtech) sur la période du 30/04/2021 au 13/05/2021. *Rapport d'analyse statistique remis à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé dans le cadre du Rapport n°15. Mai 2021.*

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg. Étude et description des cas notifiés d'effets indésirables liés au vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNtech) sur la période du 14/05/2021 au 27/05/2021. *Rapport d'analyse statistique remis à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé dans le cadre du Rapport n°16. Avril 2021.*

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg. Étude et description des cas notifiés d'effets indésirables liés au vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNtech) sur la période du 28/05/2021 au 01/07/2021. *Rapport d'analyse statistique remis à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé dans le cadre du Rapport n°17. Juillet 2021.*

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg. Étude et description des cas notifiés d'effets indésirables liés au vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNtech) sur la période du 02/07/2021 au 26/08/2021. *Rapport d'analyse statistique remis à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé dans le cadre du Rapport n°18. Septembre 2021.*

**Singier A**, Miremont G, Salvo F, Pariente A. Étude des cas notifiés d'effets indésirables liés aux vaccins concernés par l'extension de l'obligation vaccinale chez les enfants de moins de 2 ans (bilan au 30/06/2021). Étude Vaccsafe. *Rapport d'analyse statistique remis à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Septembre 2021.*

### **Autres travaux de pharmacovigilance**

Nettoyage, recodage et formatage de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) au 19/07/2019. *Envoi de la base nettoyée à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Septembre 2019.*



Identification des effets indésirables liés aux notifications spontanées du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux. *Octobre 2019.*

Nettoyage, recodage et formatage de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) au 02/10/2019. *Envoie de la base nettoyée à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Novembre 2019.*

Nettoyage, recodage et formatage de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) au 20/01/2020. *Envoie de la base nettoyée à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Avril 2020.*

Nettoyage, recodage et formatage de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) au 24/04/2020. *Envoie de la base nettoyée à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Juillet 2020.*

Nettoyage, recodage et formatage de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) au 23/07/2020. *Envoie de la base nettoyée à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Octobre 2020.*

Nettoyage, recodage et formatage de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) au 28/10/2020. *Envoie de la base nettoyée à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Novembre 2020.*

Nettoyage, recodage et formatage de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) au 12/01/2021. *Envoie de la base nettoyée à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Février 2021.*

Nettoyage, recodage et formatage de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) au 01/02/2021. *Envoie de la base nettoyée à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Février 2021.*

Nettoyage, recodage et formatage de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) au 01/03/2021. *Envoie de la base nettoyée à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Mars 2021.*

Nettoyage, recodage et formatage de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) au 01/04/2021. *Envoie de la base nettoyée à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Avril 2021.*

## Annexe 3. Autorisations d'accès aux données du SNDS



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR, DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES)

AVIS D'ÉVALUATION du CEREES

Session du 19 décembre 2019

Conformément aux dispositions en vigueur du décret d'application de la loi Informatique et Libertés (décret n° 2005-1309 du 20 octobre 2005 pris pour l'application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés).

Dossier n° INDS : TPS 1097366	Date de saisine du CEREES : 28/11/2019
Organisme responsable du traitement : Université de Bordeaux - INSERM UMR1219	
Titre figurant sur le résumé du protocole reçu par le CEREES : Développement et évaluation d'un outil de détection de signaux de mésusage des médicaments dans le SNDS : application aux benzodiazépines et opiacés.	
<b>AVIS FAVORABLE</b>	
Remarques justificatives associées à l'avis rendu :	

- L'avis d'évaluation rendu par le CEREES pour ce dossier est transmis au promoteur de la recherche et à la CNIL par l'INDS.
- Dans le cas où l'avis est réservé, le responsable de traitement ou par délégation, le responsable scientifique est invité, dans les meilleurs délais, à signifier à l'INDS s'il souhaite procéder à une modification de son dossier pour un nouvel examen par le CEREES ou s'il demande que l'Institut dépose en l'état son étude auprès de la CNIL pour autorisation.
- Si la première option est retenue, un nouveau délai d'examen d'un mois suivra la réception, par le CEREES, de son dossier modifié. Le dossier modifié se présentera comme le dossier précédent sous forme révisée, laissant figurer sous forme « barré » les éléments supprimés et en mode surlignage les éléments modifiés ou ajoutés. Par ailleurs, l'ensemble du dossier revu sera accompagné d'une lettre d'introduction présentant de façon synthétique le travail de révision réalisé.
- Si, à l'issue de la procédure, la CNIL décide d'autoriser le projet, le présent avis sera publié par l'INDS.

Pour le CEREES, le président  
Le 23 décembre 2019

La Vice-Présidente déléguée

Monsieur Manuel TUNON DE LARA  
PRÉSIDENT  
UNIVERSITÉ DE BORDEAUX  
351 COURS DE LA LIBÉRATION,  
CS 10004,  
33405 TALENCE CEDEX

Paris, le

**07 FEV. 2020**

N/Réf. : SLN/MFI/AR201145

Objet: AUTORISATION

**Décision DR-2020-067 autorisant l'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité une étude portant sur le développement et l'évaluation d'un outil de détection de signaux de mésusage des médicaments et son application aux benzodiazépines et opiacés, nécessitant un accès aux données du SNIIRAM et du PMSI, composantes du Système national des données de santé (SNDS), pour les années 2011 à 2018, intitulée « STONES ». (Demande d'autorisation n° 920010v1)**

Monsieur le Président,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

**ÉTUDE PORTANT SUR LE DÉVELOPPEMENT ET L'ÉVALUATION D'UN OUTIL DE DÉTECTION DE SIGNAUX DE MÉSUSAGE DES MÉDICAMENTS ET SON APPLICATION AUX BENZODIAZÉPINES ET OPIACÉS, NÉCESSITANT UN ACCÈS AUX DONNÉES DU SNIIRAM ET DU PMSI, COMPOSANTES DU SYSTÈME NATIONAL DES DONNÉES DE SANTÉ (SNDS), POUR LES ANNÉES 2011 À 2018, INTITULÉE « STONES »**

Ce traitement, qui présente une finalité d'intérêt public, relève de la procédure des articles 66, 72 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les caractéristiques de votre dossier, en particulier le protocole de l'étude et les modalités d'information et d'exercice des droits des personnes concernées.

S'agissant de données provenant exclusivement du Système national des données de santé (SNDS), les personnes concernées sont informées de la réutilisation possible de leurs données de santé à caractère personnel selon des modalités définies par l'article R.1461-9 du code de la santé publique.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

3 Place de Fontenoy, TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07 - 01 53 73 22 22 - [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr)

Les données personnelles nécessaires à l'accomplissement des missions de la CNIL sont traitées dans des fichiers destinés à son usage exclusif.  
Les personnes concernées peuvent exercer leurs droits Informatique et Libertés en s'adressant au délégué à la protection des données (DPO) de la CNIL  
via un formulaire en ligne ou par courrier postal. Pour en savoir plus : [www.cnil.fr/donnees-personnelles](http://www.cnil.fr/donnees-personnelles).