



**HAL**  
open science

# Facteurs du mésusage des traitements psychotropes : des prescriptions non-conformes aux usages inappropriés

Edouard-Jules Laforgue

## ► To cite this version:

Edouard-Jules Laforgue. Facteurs du mésusage des traitements psychotropes : des prescriptions non-conformes aux usages inappropriés. Médecine humaine et pathologie. Nantes Université, 2022. Français. NNT : 2022NANU1044 . tel-04282983

**HAL Id: tel-04282983**

**<https://theses.hal.science/tel-04282983v1>**

Submitted on 13 Nov 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.

# THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie Santé*

Spécialité : Épidémiologie, Analyse de Risque, Recherche Clinique

Par

**Edouard-Jules LAFORGUE**

**Facteurs du mésusage des traitements psychotropes :  
des prescriptions non-conformes aux usages inappropriés**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 13 décembre 2022

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

## Rapporteurs avant soutenance :

Pr Fabrice BERNA  
Pr Joëlle MICALLEF

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Strasbourg  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université Aix-Marseille

## Composition du Jury :

Président : Pr Antoine PARIENTE  
Examineurs : Pr Pierre-Michel LLORCA  
Pr Fabrice BERNA  
Pr Joëlle MICALLEF  
Dir. de thèse : Pr Caroline VICTORRI-VIGNEAU  
Co-dir. de thèse : Pr Marie GRALL-BRONNEC

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Bordeaux  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université Clermont-Auvergne  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Strasbourg  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université Aix-Marseille  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Nantes Université  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Nantes Université

## Invité(s)

Pr Pascale JOLLIET

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Nantes Université



« Nous pensons que la médecine existe comme art de la vie parce que le vivant humain qualifie lui-même comme pathologiques, donc comme devant être évités ou corrigés, certains états ou comportements appréhendés, relativement à la polarité dynamique de la vie, sous forme de valeur négative. Nous pensons qu'en cela le vivant humain prolonge, de façon plus ou moins lucide, un effort spontané, propre à la vie, pour lutter contre ce qui fait obstacle à son maintien et à son développement pris pour normes. »

Georges Canguilhem, *Le normal et le pathologique*

# Remerciements

*Aux membres du jury,  
Rapporteurs et examinateurs,*  
Madame le Professeur Joëlle MICALLEF  
Monsieur le Professeur Fabrice BERNA  
Monsieur le Professeur Pierre-Michel LLORCA  
Monsieur le Professeur Antoine PARIENTE

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté d'examiner et juger ce travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon respect.

*En tant que membre invité,*  
Madame le Professeur Pascale JOLLIET,  
Pour votre apport à la discipline pharmacologique, votre contribution à l'excellence du service et, plus individuellement, votre soutien dans mon parcours. Soyez assurée de toute ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

*A mes directrices de thèse,*  
Madame le Professeur Caroline VICTORRI-VIGNEAU

La fin de ce travail de thèse est une étape marquante des années de travail à tes côtés. Cette collaboration intellectuellement très stimulante est pour moi d'une grande richesse, d'autant plus quand elle est ponctuée de fous-rires pas toujours appropriés et de concerts. Ton exigence et ton soutien sont pour moi des marques de ton respect. En ceci, et pour le reste, j'en suis très honoré.

Madame le Professeur Marie GRALL-BRONNEC

Un immense merci d'avoir co-dirigé ce travail pendant ces années, ainsi que tes remarques et conseils pertinents tout au long de cette élaboration prodigués avec enthousiasme et bienveillance. Trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

*à ma mère,*  
en témoignage de mon infinie affection

*à la mémoire de mon père,*  
dont la présence et la transmission dépassent les courtes années partagées

*à mes sœurs et mon frère,*  
Barbara, Stéphanie, Christophe et spécialement Maud, notamment pour la relecture

*à Klervia,*  
pour les moments partagés, ton intelligence, ainsi que ton soutien durant cette rédaction

A mes collègues du CEIP-A du service de Pharmacologie : Marylène, Marion, Marie, Aurélie, Mélanie et Morgane. Également à mes collègues universitaires « d'en haut », Éric et Matthieu.

Aux heureuses rencontres dans le cadre de la SFPT et du CNPM autour de cette discipline si vaste et stimulante – car recouvrant tout ou presque des champs de la Médecine et au-delà, allant de la biologie moléculaire à la sociologie – qu'est la Pharmacologie.

A mes maîtres en Psychiatrie, les professeurs Vénisse et Vanelle, ainsi que le docteur Robin, dont la figure combinée des trois – aussi étrange puisse-t-elle être – représente à mon sens un idéal médical.

A mes amis et collègues psychiatres, pour les rires partagés, la stimulation intellectuelle et la complicité, que ce soit dans les différentes « cantines », dans les couloirs de l'hôpital ou encore dans des lieux nocturnes.

A l'équipe de l'UMR 1246 SPHERE au sein de laquelle se sont réalisés mon Master 2 puis cette Thèse.

A mon psychanalyste, parce que c'est sans doute le seul endroit de ce manuscrit où cela pourra être abordé.

A la musique minimaliste de Philip Glass, Steve Reich et Kali Malone qui a permis l'écriture de certains passages de ce manuscrit dans un état proche de la transe hypnotique.

Aux étudiants passés, actuels et futurs, dont la curiosité et l'exigence nous astreignent à un perpétuel questionnement et une rigueur salutaire.

Aux patients qui, dans l'expression de leurs symptômes et souffrances, acceptent de partager avec nous leur créativité.

# Table des matières

<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>8</b>
<b>Listes des figures et illustrations .....</b>	<b>9</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>11</b>
<b>Travaux réalisés pendant la thèse.....</b>	<b>13</b>
<b>Avant-propos.....</b>	<b>16</b>
<b>État de l'art sur le mésusage médicamenteux .....</b>	<b>18</b>
<b>Qu'est-ce que le bon usage et le mésusage du médicament ?.....</b>	<b>19</b>
I. Les enjeux du bon usage et du mésusage du médicament.....	19
II. Bon usage du médicament.....	21
III. Mésusage du médicament.....	22
<b>Parvenir au bon usage : le modèle de la prescription rationnelle de l'OMS.....</b>	<b>28</b>
<b>Surveillance et prévention du mésusage : acteurs impliqués et moyens engagés.....</b>	<b>33</b>
<b>Exemples de mésusages médicamenteux .....</b>	<b>37</b>
I. Le mésusage du fait de prescriptions non conformes.....	37
II. Le mésusage du fait d'un usage inapproprié (ou du fait du patient) .....	62
III. Synthèse des exemples de mésusage médicamenteux .....	78
<b>Raisons du mésusage : analyse de la littérature.....</b>	<b>81</b>
I. Une prescription non-conforme : les obstacles des prescripteurs à l'application des réglementations et recommandations.....	81
II. Un usage inapproprié par les patients .....	89
<b>Positionnement du problème.....</b>	<b>93</b>
<b>Travail de thèse .....</b>	<b>97</b>
<b>Matériels et méthodes .....</b>	<b>98</b>
I. Contexte de la thèse.....	98
II. Données cliniques .....	99
III. Données pharmaco-épidémiologiques .....	104
IV. Analyses statistiques .....	106



<b>Résultats .....</b>	<b>109</b>
I. Première hypothèse : le mésusage est lié à une mauvaise perception par les prescripteurs des recommandations de bonne pratique et réglementations .....	109
II. Deuxième hypothèse : le mésusage est lié à une application difficile des recommandations standardisées en raison de l'hétérogénéité des malades.....	127
III. Troisième hypothèse : le mésusage est lié à un manque d'information du patient ainsi qu'à un défaut de compliance à la surveillance.....	198
<b>Discussion .....</b>	<b>225</b>
<b>Discussion générale.....</b>	<b>225</b>
I. Résultats généraux.....	225
II. Un mésusage aux points communs avec le mésusage des traitements somatiques .....	228
III. Des caractéristiques propres aux psychotropes.....	229
IV. Entre bon usage et mésusage : une zone grise où l'évaluation du rapport bénéfice/risque est centrale.....	231
V. Forces et faiblesses .....	233
<b>Perspectives .....</b>	<b>235</b>
I. Une meilleure anticipation.....	235
II. Le développement d'une médecine personnalisée .....	235
III. Des outils à disposition.....	236
IV. Améliorer la connaissance des médicaments auprès des acteurs .....	238
V. L'amélioration de la communication sur les réglementations et recommandations.....	239
VI. La place du pharmacologue .....	240
<b>Conclusion .....</b>	<b>242</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>243</b>

# Liste des tableaux

TABLEAU 1: DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES, DES SEQUENCES DE TRAITEMENTS ET DE DELIVRANCES DES 3 CLUSTERS IDENTIFIES .....	130
TABLEAU 2: PROBABILITES ESTIMEES DES PATIENTS DEPENDANTS DANS LE MODELE A DEUX CLASSES LATENTES. ....	163
TABLEAU 3: REGRESSION LOGISTIQUE MULTIVARIEE DES FACTEURS ASSOCIES A LA SURVENUE D'AU MOINS UNE MANIFESTATION DE SEVRAGE LORS D'UNE TENTATIVE D'ARRET POUR AU MOINS UNE BZD/Z. ....	164

# Listes des figures et illustrations

FIGURE 1 : CRITERES DE BEERS D'USAGES INAPPROPRIES.....	24
FIGURE 2 : ÉCHELLE D'USAGE APPROPRIE VERSUS USAGE INAPPROPRIE (SELON VIGNOT ET AL., 2021) .....	25
FIGURE 3 : CLASSIFICATION DES POTENTIELS MESUSAGES MEDICAMENTEUX (SELON SINGIER ET AL., 2021) .....	26
FIGURE 4 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DE LA COMPLEXITE DES SITUATIONS POSSIBLES DE MESUSAGE ET DES ACTEURS IMPLIQUES (SELON CRACOWSKI ET AL., 2022) .....	27
FIGURE 5 : MODELE EN 6 ETAPES DE LA PRESCRIPTION RATIONNELLE A PARTIR DU GUIDE « BIEN PRESCRIRE LES MEDICAMENTS » (SELON KEIJSERS ET AL., 2015) .....	29
FIGURE 6 : MODELE HYPOTHETIQUE DU RAISONNEMENT THERAPEUTIQUE (SELON BISSESSUR ET AL., 2009) .....	31
FIGURE 7 : PREVALENCE D'UTILISATION DE BENZODIAZEPINE ANXIOLYTIQUE OU HYPNOTIQUE SELON L'AGE EN FRANCE EN 2015 (SELON ANSM : AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE, 2017) .....	39
FIGURE 8 : PREVALENCE DES BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUES ET HYPNOTIQUES LES PLUS FREQUEMMENT UTILISEES EN 2015 SELON L'AGE ( $\geq 18$ ANS) (SELON ANSM : AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE, 2017) ..	41
FIGURE 9 : NOMBRE DE GROSSESSES EXPOSEES A L'ACIDE VALPROÏQUE OU SES DERIVES INDICUES DANS L'EPILEPSIE SELON LE TRIMESTRE DE GROSSESSE ET L'ANNEE DE DEBUT DE GROSSESSE (GROSSESSES SE TERMINANT PAR UNE NAISSANCE VIVANTE) (SELON ANSM ET CNAMTS, 2016) .....	45
FIGURE 10: NOMBRE DE GROSSESSES EXPOSEES A L'ACIDE VALPROÏQUE OU SES DERIVES INDICUES DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE SELON LE TRIMESTRE DE GROSSESSE ET L'ANNEE DE DEBUT DE GROSSESSE (GROSSESSES SE TERMINANT PAR UNE NAISSANCE VIVANTE) (SELON ANSM ET CNAMTS, 2016) .....	45
FIGURE 11 : PICTOGRAMME FIGURANT SUR LES BOITES DE DEPAKOTE®.....	47
FIGURE 12 : NOMBRE DE GROSSESSES EXPOSEES A L'ACIDE VALPROÏQUE SELON DRAY-SPIRA, 2020).....	48
FIGURE 13 : POURCENTAGE DE NOTIFICATIONS CONCERNANT LE ZOLPIDEM SIGNALEES AU RESEAU FRANÇAIS DES CEIP-A SUR UNE PERIODE DE 10 ANS (SELON VICTORRI-VIGNEAU, DAILLY, ET AL., 2007).....	63
FIGURE 14 : POURCENTAGE DE PRESCRIPTIONS FALSIFIEES OU CONTREFAITES CONCERNANT LE ZOLPIDEM SIGNALEES AU RESEAU FRANÇAIS DES CEIP-A (SELON VICTORRI-VIGNEAU, DAILLY, ET AL., 2007). .....	64
FIGURE 15 : POURCENTAGE D'OSIAP INCLUANT DU ZOLPIDEM DECLARES AU RESEAU DES CEIP-A AU COURS DU TEMPS (SELON VICTORRI-VIGNEAU ET AL., 2014) .....	66
FIGURE 16 : REPRESENTATION DES 15 MEDICAMENTS FIGURANT LE PLUS SUR LES ORDONNANCES FALSIFIEES DE 2014 A 2017 (SELON LAPEYRE MESTRE ET AL., 2017) .....	66
FIGURE 17: PROBABILITE DE POURSUITE DES ANTIDEPRESSEURS APRES LA PRESCRIPTION INITIALE AU FUR ET A MESURE DU TEMPS (EN JOURS) EN FONCTION DE LA SPECIALITE DU PRESCRIPTEUR (SELON SIMON ET AL., 1993) .....	71
FIGURE 18 :CONSOMMATION DES ANTALGIQUES NON OPIACES EN VENTE LIBRE ET EN PRESCRIPTION, SELON LA SUBSTANCE ET LA DOSE (SELON HIDER-MLYNARZ ET AL., 2018) .....	76

FIGURE 19 : DIFFERENTS EXEMPLES DE MESUSAGE EN FONCTION DES ETAPES DE LA PRESCRIPTION RATIONNELLE DE L'OMS .....	79
FIGURE 20 : BARRIERES A L'ADHESION DU MEDECIN AUX RECOMMANDATIONS EN RELATION AVEC LE CHANGEMENT DE COMPORTEMENT (SELON CABANA ET AL., 1999) .....	83
FIGURE 21: FREQUENCE DES REPONSES SUR LES FACTEURS RETARDANT L'INITIATION DE CLOZAPINE POUR DES PATIENTS ELIGIBLES SELON (GEE ET AL., 2014) .....	87
FIGURE 22 : RECAPITULATIF DES HYPOTHESES DE RECHERCHE ET DES TRAVAUX DE THESE EN RAPPORT .....	96
FIGURE 23 : VUE D'ENSEMBLE DE L'ETUDE ZORRO ET DE SES AXES D'EVALUATION .....	100
FIGURE 24: POURCENTAGES DE LA POPULATION DE PATIENTS CONCERNES PAR CHAQUE STRATEGIE POUR CHAQUE MEDECIN .....	111
FIGURE 25: POURCENTAGES DE LA POPULATION DE PATIENTS CONCERNES PAR CHAQUE STRATEGIE POUR CHAQUE MEDECIN DES GROUPES A) AIDE A L'ARRET ET B) DIFFICULTE .....	113
FIGURE 26: REPRESENTATION GRAPHIQUE DES DISTRIBUTIONS TRANSVERSALES DES SEQUENCES DE TRAITEMENTS AU COURS DES 36 MOIS PRECEDANT L'INITIATION DE LA CLOZAPINE PAR CLUSTER .....	128
FIGURE 27 : A) ÉVALUATION DE LA DEPENDANCE POUR CHAQUE BENZODIAZEPINES ET Z-DRUG (ZOLPIDEM ET ZOPICLONE) SELON LES CRITERES DU DSM-IV-TR ; B) TAUX DE POSITIVITE DES ITEMS DU DSM-IV-TR. ....	162
FIGURE 28 : TAUX DE COMPLETION DES NFS AUX SEUILS $\geq 70\%$ ; $\geq 80\%$ ; $\geq 90\%$ POUR LES SUJETS SSA .....	212
FIGURE 29 : TAUX DE COMPLETION DES NFS AUX SEUILS $\geq 70\%$ ; $\geq 80\%$ ; $\geq 90\%$ POUR LES SUJETS MP .....	213

# Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien  
ALD : affection longue durée  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
AP2G : antipsychotiques de seconde génération  
BUM (fiche) : bon usage du médicament  
BZD : benzodiazépines  
BZD/Z : benzodiazépines et apparentés  
CAARUD : centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues  
CEIP-A : centre d'évaluation et d'information sur la pharmacovigilance – addictovigilance  
CEREES : comité d'expertise en recherche, études et évaluations dans le domaine de la santé  
CMUc : couverture maladie universelle complémentaire  
CNAMTS : caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés  
CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés  
CRPV : centre régional de pharmacovigilance  
CSAPA : centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie  
CPP : comité de protection des personnes  
DDD : define daily dose  
DRAMÉS : décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances  
EDC : épisode dépressif caractérisé  
EMA : agence européenne du médicament  
FDA : food and drug agency  
IPP : inhibiteur de la pompe à protons  
IQR : intervalle interquartile  
IRSNa : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline  
ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine  
GNEDS : groupe nantais d'éthique dans le domaine de la santé  
HAS : haute autorité de santé

MARR : mesures additionnelles de réduction de risques  
MP : maladie de Parkinson  
NICE : national institute for health and care excellence  
NFS : numération formule sanguine  
OMS : organisation mondiale de la santé  
OR : odds ratio  
OSIAP : ordonnances suspectes indicateur d'abus possible  
OPPIDUM : observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse  
PGR : plan de gestion des risques  
PHRC : programme hospitalier de recherche clinique  
PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information  
RBP : recommandations de bonne pratique  
RCP : résumé des caractéristiques du produit  
RGO : reflux gastro-œsophagien  
ROC (courbe) : receiver operating characteristic  
RR : risque relatif  
SNC : système nerveux central  
SNDS : système national des données de santé  
SNIIRAM : système national d'information inter régimes de l'assurance maladie  
SSA : schizophrénie et trouble schizo-affectif  
UGD : ulcère gastro-duodéal  
ZORRO : zolpidem and the reinforcement of the regulation of prescription orders

# Travaux réalisés pendant la thèse

## Travaux en lien avec la thèse

### Articles :

- **Laforgue E-J**, Jobert A, Rousselet M, Grall-Bronnec M, FAN network, Jolliet P, et al. Do older people know why they take benzodiazepines? A national French cross-sectional survey of long-term consumers. *Int J Geriatr Psychiatry* 2020;35:870–6. <https://doi.org/10.1002/gps.5307>. (IF : 3.8)
- Jobert A, **Laforgue E-J**, Grall-Bronnec M, Rousselet M, Péré M, Jolliet P, et al. Benzodiazepine withdrawal in older people: what is the prevalence, what are the signs, and which patients? *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77:171–7. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03007-7>. (IF : 3.0)
- **Laforgue E-J**, Istvan M, Guerlais M, Chaslerie A, Artarit P, Vallot G, et al. What about regular hematological monitoring during clozapine treatment? A compliance analysis using the French health insurance database. *Expert Opinion on Drug Safety* 2021;20:1247–56. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1939304>. (IF : 4.0)
- Victorri-Vigneau C, **Laforgue E-J**, Grall-Bronnec M, Guillou-Landreat M, Rousselet M, Guerlais M, et al. Are Seniors Dependent on Benzodiazepines? A National Clinical Survey of Substance Use Disorder. *Clin Pharmacol Ther* 2021;109:528–35. <https://doi.org/10.1002/cpt.2025>. (IF : 6.9)
- **Laforgue E-J**, Istvan M, Schreck B, Mainguy M, Jolliet P, Grall-Bronnec M, et al. Perception of the Regulatory Change for Zolpidem Prescription by French General Practitioners and Its Relation to Prescription Behavior. *Journal of Clinical Medicine* 2022;11:2176. <https://doi.org/10.3390/jcm11082176>. (IF : 4.9)
- **Laforgue E-J**, Rousselet M, Claudon A, Aquizerate A, Jolliet P, Istvan M, et al. Did the New French Regulation of Zolpidem Decrease the Problematic Consumption of Zolpidem? A Field Study among Users. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022;19:8920. <https://doi.org/10.3390/ijerph19158920>. (IF : 4.6)

### Communications orales :

- « Pharmacodépendance des sujets âgés » – Journée Angevine de Pharmacologie-Toxicologie, février 2020.
- « Les benzodiazépines : de la pertinence aux risques de la prescription dans les populations vulnérables, chez les sujets âgés » – Congrès français de psychiatrie (CFP), novembre 2020.
- « La perception favorable d’une mesure de santé est associée à un changement des pratiques médicales : l’exemple de la nouvelle réglementation du zolpidem chez les généralistes » – Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), juin 2022.

## Communications affichées :

- Qu'en est-il de la surveillance hématologique à l'initiation d'un traitement par clozapine ? Une analyse de compliance à partir de la base de données de l'assurance maladie – **Colloque Données de Santé en Vie Réelle**, juin 2021.
- Clozapine Biological Monitoring : A Study Based On Data From The French Health Insurance – Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), juin 2021.
- Clozapine, A Too Late Prescription : Trajectories Of Antipsychotic Treatments In Patients With Schizophrenia Before Starting Clozapine – Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), juin 2022.

## Autres travaux

### Articles :

- **Laforgue E-J**, Lesage A, Schreck B, Guerlais M, Victorri-Vigneau C. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome Among Pregnant Women: Beyond Diagnosis—Potentially Harmful Consequences. *J Stud Alcohol Drugs* 2020;81:824–5. <https://doi.org/10.15288/jsad.2020.81.824>.
- Schreck B, Guerlais M, **Laforgue E**, Bichon C, Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C. Cathinone Use Disorder in the Context of Slam Practice: New Pharmacological and Clinical Challenges. *Front Psychiatry* 2020;11:705. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00705>.
- Schreck B, Victorri-Vigneau C, Guerlais M, **Laforgue E**, Grall-Bronnec M. Slam Practice: A Review of the Literature. *Eur Addict Res* 2020:1–18. <https://doi.org/10.1159/000511897>.
- Jobert A, Istvan M, **Laforgue E-J**, Schreck B, Victorri-Vigneau C. Regulatory Framework Implementation for the Prescription of Zolpidem in France, What Impact in the Older People? *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021;18:12099. <https://doi.org/10.3390/ijerph182212099>.
- Istvan M, Caillet P, Rousselet M, Guerlais M, **Laforgue E**, Gérardin M, et al. Change in the regulatory framework for zolpidem: What is the impact on the landscape of the prescription of sedative medications? The French national ZORRO study. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:3310–9. <https://doi.org/10.1111/bcp.14753>.
- Guillou-Landreat M, Dany A, Challet-Bouju G, **Laforgue E**, Leboucher J, Benoit Hardouin J, et al. What Differs between Patients under Methadone and under Buprenorphine for Opioid Use Disorder (OUD) in Daily Clinical Practice in France? A Short Report. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041425>.
- Barrangou-Pouey-Darlas M, Guerlais M, **Laforgue E-J**, Bellouard R, Istvan M, Chauvin P, et al. CYP1A2 and tobacco interaction: a major pharmacokinetic challenge during smoking cessation. *Drug Metabolism Reviews* 2021;53:30–44. <https://doi.org/10.1080/03602532.2020.1859528>.
- Istvan M, **Laforgue E-J**, Guerlais M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. ZORRO : When the mask falls off—Comment. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2022;88:2450–1. <https://doi.org/10.1111/bcp.15086>.
- Istvan M, Rousselet M, **Laforgue E-J**, Guerlais M, Gérardin M, Jolliet P, et al. Did the pattern of use of zolpidem change since the enforcement of a new prescription rule? A latent class analysis using the French health insurance database. *Expert Opinion on Drug Safety* 2022:1–10. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2047930>.
- **Laforgue E-J**, Busnel G, Lauzeille D, Grall-Bronnec M, Cabelguen C, Bulteau S, et al. Evolution of sexual functioning of men through treated and untreated depression. *L'Encéphale* 2022;48:383–9. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2021.06.008>.



- Guillou Landreat M, Dany A, Challet Bouju G, **Laforgue E-J**, Cholet J, Leboucher J, et al. How do people who use drugs receiving Opioid Medication Therapy perceive their treatment? A multicentre study. *Harm Reduct J* 2022;19:31. <https://doi.org/10.1186/s12954-022-00608-6>.
- Bukowski N, Laurin A, **Laforgue E-J**, Preterre C, Rouaud T, Damier P, et al. Efficacy and Safety of Electroconvulsive Therapy in Patients With Deep Brain Stimulation: Literature Review, Case Report for Patient With Essential Tremor, and Practical Recommendations. *The Journal of ECT* 2022; Publish Ahead of Print. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000828>.

### Chapitres d'ouvrages :

Rédaction de deux chapitres dans la révision du référentiel de pharmacologie et de thérapeutique *Médicaments : l'essentiel pour l'ECN* – Livre des collègues - Med-Line Éditions (2012).

- « Dépendance aux opiacés – Traitements de substitution aux opiacés »
- « Troubles du déficit de l'attention »

# Avant-propos

Dès l'antiquité, la pratique de l'art médical s'est inscrite dans un espace délimité par certains principes : le *primum non nocere* hippocratique d'une part et la douleur comme garante de l'authenticité de la thérapie évoquée dans le *Gorgias* de Platon d'autre part. Bien avant de parler de bon usage ou de mésusage<sup>1</sup> du médicament, le choix par le médecin d'initier une thérapeutique s'est fait avec la volonté d'améliorer l'état de santé du malade mais également en connaissance du fait que tout traitement ayant une efficacité comporte des effets indésirables, du moins des risques.

A l'heure actuelle, le bon usage du médicament est un enjeu majeur de santé publique et toutes les parties prenantes de la vie du médicament (de l'industriel au patient, en passant par le médecin prescripteur et le pharmacien dispensateur, jusqu'aux autorités de santé) s'accordent à le promouvoir et, par opposition, à combattre son mésusage. Par sa connaissance du médicament, le pharmacologue va avoir une place importante dans cette démarche.

Les conséquences du mésusage médicamenteux sont nombreuses et peuvent être lourdes. Elles vont se positionner à diverses échelles : individuelle comme populationnelle, sanitaire comme économique ou encore judiciaire. La France se situe régulièrement parmi les pays ayant le plus fort taux de prescriptions hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), comparativement à ses voisins européens (Bégaud & Costagliola, 2013). Parmi les classes médicamenteuses sujettes au mésusage, celle des psychotropes est incontournable. Or, la France est réputée comme un des pays les plus gros consommateurs de médicaments psychotropes (1/3 des français consommeront un médicament psychotrope dans leur vie) et se retrouve là-aussi dans le peloton de tête des pays européens, notamment en ce qui concerne la consommation d'anxiolytiques et hypnotiques, ainsi que d'antidépresseurs (Bégaud & Costagliola, 2013; Grolleau et al., 2008). Cette consommation massive semble par ailleurs être paradoxale : à titre d'exemple, les benzodiazépines et molécules apparentées (BZD/Z) sont énormément prescrites pour des durées dépassant leurs recommandations (notamment dans la population à risque des

---

<sup>1</sup> Le terme mésusage peut porter à confusion avec le mésusage *addictologique*, comme l'usage récréatif d'un médicament par un sujet. Dans cet exposé, nous emploierons mésusage dans son sens global comme un mauvais emploi du médicament, nous en apporterons des éléments de définition un peu plus loin.

sujets âgés) alors qu'un tiers seulement des patients présentant un épisode dépressif caractérisé (EDC) sont traités par antidépresseur. Cet exemple peut ainsi signifier un excès de prescriptions injustifiées consubstantiel d'un défaut de prescriptions justifiées.

Ces « discordances » de prescriptions excessives, insuffisantes ou inadaptées peuvent surprendre étant donné que la prescription d'un médicament est règlementée : le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) définit les conditions d'emploi de l'AMM, les Recommandations de Bonnes Pratiques (RBP) émises par les autorités de santé et les sociétés savantes complètent ces conditions en définissant des stratégies thérapeutiques. Toutefois, il serait illusoire de réduire les cas de mésusage à un seul défaut de respect du RCP et/ou des RBP. Le prescripteur peut être confronté à un patient pour qui une thérapeutique médicamenteuse est nécessaire et qui pourtant ne correspondra pas aux mentions du RCP, que ce soit pour l'indication ou les caractéristiques du patient (population pédiatrique ou âgée, insuffisance hépatique ou rénale, etc.). De plus, une fois la prescription émise, par son respect de la modalité de prise écrite sur l'ordonnance, par la réalisation de la surveillance nécessaire, etc., le patient prend une part active dans le bon usage du médicament. Tout du moins s'il en a été informé.

Ainsi émergent plusieurs questions quant aux raisons de ces discordances pour les psychotropes, tant du côté (i) des prescriptions non conformes : pourquoi les différentes réglementations et RBP ne sont pas respectées ? d'ailleurs, sont-elles applicables aux patients « en vie réelle » ? ; que (ii) des usages inadaptés : quelle place a le sujet qui va recevoir le traitement prescrit dans les écarts au bon usage ?

Les objectifs de notre travail étaient de fournir des éléments de réponse à ces questions en combinant différentes approches : données cliniques (auprès des patients et des prescripteurs) et données pharmaco-épidémiologiques.

Dans la première partie de notre thèse, nous ferons un état des lieux sur le mésusage du médicament, que nous illustrerons par différents exemples de médicaments à l'origine de mésusage (psychotropes ou non). Nous investiguerons les barrières rapportées dans la littérature quant aux freins à l'application des recommandations. Dans la deuxième partie, nous présenterons les résultats issus de nos travaux. Enfin, la dernière partie sera une synthèse de ces données et ouvrira des perspectives pour une optimisation du bon usage.

# État de l'art sur le mésusage médicamenteux

# Qu'est-ce que le bon usage et le mésusage du médicament ?

## I. Les enjeux du bon usage et du mésusage du médicament

Le mésusage du médicament est un problème fréquent qui ne se résume pas uniquement à un usage hors-AMM. Selon le rapport de synthèse des Assises du médicament, le taux de prescription hors-AMM est estimé à 20% en Europe et aux Etats-Unis (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2012). Parmi les conséquences du mésusage du médicament, la iatrogénie en est une majeure. Le Haut Comité de la Santé Publique définit comme évènements iatrogènes « les conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé » (Garros, 1998). Du simple prurit ou modification asymptomatique d'un bilan biologique jusqu'à l'hospitalisation (ou sa prolongation), la perte de fonction plus ou moins permanente, voire le décès : la iatrogénie recouvre tout ce spectre de conséquences néfastes pour la santé en lien avec la prise d'un ou plusieurs médicaments, dont les prescriptions inadaptées (Ministère de la Santé et de la Prévention, 2016).

Selon les données d'une cohorte canadienne de plus de 46 000 patients de médecine générale, la survenue d'effets indésirables est plus fréquente pour les patients recevant un médicament *off-label* (ou hors-AMM) que ceux recevant un médicament *on-label* (Egale et al., 2016). Ces données recueillies sur base de données informatiques soulignent une notion intéressante : le taux d'effets indésirables enregistrés était le plus important en cas de prescription *off-label* sans forte preuve scientifique sous-tendant la prescription (21,7 effets indésirables pour 10 000 personnes-mois comparés au 12,5 pour 10 000 personnes-mois des prescriptions *on-label*).

En cas de mésusage du médicament, la iatrogénie est d'autant plus regrettable qu'elle est alors évitable (Olivier-Abbal, 2016). Bien qu'il n'existe pas de définition univoque de l'évitabilité pour un effet indésirable (Cracowski et al., 2022), cette évitabilité était estimée entre 40% et 60% pour les accidents iatrogènes graves dans une étude française de 2003 (Michel et al., 2003). Une étude du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Tours portant sur les effets indésirables collectés sur une période d'un an retrouvait des effets indésirables totalement évitables (non-conformité de la prescription au RCP) chez 9% des cas et partiellement évitables (en cas de présence d'un autre facteur de risque ou autre hypothèse étiologique à la survenue

de l'effet indésirable) chez 8% des cas (Jonville-Béra et al., 2009). Cette évitabilité a été estimée à 16,1% chez les patients hospitalisés selon le rapport IATROSTAT, toujours selon une non-conformité au RCP par dose ou durée inappropriée (Association Française des Centres Régionaux et de Référence en Pharmacovigilance, 2022).

Les effets indésirables des médicaments sont une cause importante d'hospitalisations (Kongkaew et al., 2008; Sheldon, 2006). Dans une étude néerlandaise portant sur les hospitalisations non-planifiées, la moitié (46,1%) de celles liées à une iatrogénie médicamenteuse était évitable (Leendertse et al., 2008). Selon les données françaises de 2017 de l'assurance maladie, 130 000 hospitalisations (et donc 1,3 millions de journées d'hospitalisation) et 10 000 décès étaient liés à la iatrogénie (Assurance Maladie, 2017). Ses chiffres concernent particulièrement les populations fragiles, à l'image des sujets âgés concernés par les trois quarts de ces décès iatrogéniques.

La vulnérabilité des sujets âgés à la iatrogénie en cas de mésusage médicamenteux tient à plusieurs raisons (Garfinkel & Bilek, 2020; HAS: Haute Autorité de Santé, 2015b) :

- D'une part individuelle, inhérente au vieillissement : sensibilité accrue aux effets pharmacodynamiques des médicaments, modifications pharmacocinétiques des paramètres métaboliques et d'éliminations avec risque de surdosage ;
- D'autre part liée à la polymédication fréquente dans cette population : à l'origine d'interactions médicamenteuses, là aussi pharmacocinétiques comme pharmacodynamiques.

Au-delà des conséquences individuelles iatrogènes, le mésusage a également un impact collectif. Sur le plan sanitaire c'est par exemple le développement de souches bactériennes résistantes lié à la consommation massive (et donc potentiellement injustifiée) d'antibiotiques (Goossens et al., 2005). Sur le plan sociétal, c'est le coût sociétal généré du fait de dépenses de santé (coûts des hospitalisations, des complications, arrêts de travail, remboursements de traitements inadaptés, etc.), là-également, évitables (Nothelle et al., 2017). Les chiffres sont conséquents ; pour illustration, l'assurance maladie dans son rapport « améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses » de 2021 estime que 25 millions d'euros pourraient être économisés en mettant en place un grand plan sur la pertinence de la prescription des BZD (Assurance Maladie, 2021).

## II. Bon usage du médicament

Bien que plusieurs définitions aient été proposées pour définir le bon usage du médicament, il n'y a pas de définition consensuelle et acceptée de tous. Néanmoins, plusieurs caractéristiques dans les différentes élaborations de définition du bon usage sont récurrentes (Bégaud & Costagliola, 2013; Collège national de pharmacologie médicale & Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique, 2021). Ainsi, les éléments qui se dégagent pour garantir – pour un médicament – un usage avec des rapports bénéfice/risque et coût/efficacité optimisés sont :

- La prescription doit être justifiée : *L'usage de ce médicament est-il nécessaire et pourquoi celui-là plus qu'un autre ?* ce qui a pour préalable l'établissement d'un bon diagnostic ;
- Les particularismes du patient ont été pris en compte : *ce médicament convient-il au patient à qui je le destine* (insuffisance hépatique et/ou rénale, extrêmes d'âge et de poids, particularismes génétiques, comorbidités, co-médications, etc.) ? ;
- Les conditions d'utilisation (posologie, voie d'administration, durée de traitement, surveillance *ad hoc*, etc.) respectent au mieux les conditions de l'AMM et les recommandations des autorités compétentes (Haute Autorité de Santé (HAS), Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)) et sont au moins adaptées au contexte.

Ces caractéristiques du bon usage du médicament rejoignent la « règle des 5B » : *le Bon médicament pour le Bon patient, à la Bonne dose, administré par la Bonne voie pendant la Bonne durée*, énoncée par la HAS dans le guide de sécurisation et d'évaluation de l'administration des médicaments (HAS: Haute Autorité de Santé, 2016).

Ces conditions établissent donc un cadre d'utilisation défini *a priori* pour le médicament (ou la classe de médicaments) pouvant s'appliquer tant au niveau individuel que collectif et concernant tous les intervenants potentiels de l'usage du médicament. Comme est évoqué dans le rapport de Bégaud et Costagliola sur la promotion et la surveillance du bon usage du médicament : la qualification de bon usage (ou usage approprié) obéit donc à la satisfaction de toutes les conditions citées *supra* (Bégaud & Costagliola, 2013). L'usage inapproprié (ou mésusage) va se définir, par défaut, par le manquement à tout ou partie de ces conditions.

Il émerge ainsi que le mésusage va recouvrir des situations diverses qui ne peuvent pas toutes être mises au même niveau. Il apparaît assez facilement que ces situations de prescriptions liées à une erreur de prescription non-intentionnelle, de prescriptions erronées (par exemple d'une durée trop courte ou trop longue), de mésusages récréatifs (à des doses souvent plus élevées que celles prescrites) du traitement prescrit ou encore des prescriptions en l'absence de recommandations (absence d'AMM en pédiatrie, populations particulières, situations de résistance avec échec des traitements recommandés, etc.) ne peuvent être évaluées de la même façon. Pourtant, ces situations choient toutes dans le mésusage au sens large.

### III. Mésusage du médicament

Avant de poursuivre la réflexion sur le mésusage, il convient d'esquisser les caractéristiques du mésusage médicamenteux. La littérature est hétérogène sur la définition du mésusage médicamenteux. Une revue systématique de 2020 sur cette question retrouve 71 définitions différentes du mésusage sur une période de 2008 à 2020 (Singier et al., 2021).

#### A. Définitions françaises du mésusage

La définition inscrite dans le code de la Santé Publique est celle utilisée par le réseau français des CRPV (Légifrance, 2013; Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, 2020) :

« Un mésusage est une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. »

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) donne une définition sensiblement similaire (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2020b) :

« Usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, ATU, AIP), de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié »

Simple et construites en opposition au concept du bon usage, ces définitions permettent de distinguer le mésusage de l'erreur médicamenteuse non-intentionnelle et de l'usage récréatif.



Néanmoins, ces définitions « unicistes » qui définissent un usage réglementaire ne permettent pas de distinguer et appréhender les nuances des diverses autres situations apparentées au mésusage.

## B. Aspects contextuels : les listes d'usages inappropriés

En 1991, la recherche de critères explicites pour déterminer le mésusage de médicament pour les sujets âgés institutionnalisés a reposé sur le paradigme de l'emploi d'un médicament dont les risques dépassent les bénéfices attendus (Beers et al., 1991). Ces critères, appelés critères de Beers (qui seront mis à jour dans les années qui suivirent), furent soumis sous la forme d'affirmations relatives à un médicament (ou classe de médicament) et d'un usage contextuel à un panel de 14 experts (pharmacologues, psychopharmacologues, gériatres) sous la forme d'une méthode DELPHI. Il en a résulté 30 critères publiés sous la forme d'une liste (figure 1) associant un médicament (ou classe) à une recommandation d'usage (« ne pas dépasser telle durée », « ne pas dépasser telle dose », ...) ou de non-usage (« tout usage doit être évité »).

Pour permettre une transposabilité en France, en prenant en compte les particularités du système de soins français (disponibilités des molécules, pratiques cliniques, réglementations nationales en vigueur, niveau socio-économique), une liste similaire de médicaments potentiellement inappropriés pour les sujets de plus de 75 ans a été élaborée (Laroche et al., 2007).

Ces listes sont donc définies pour un certain nombre de médicaments dans des contextes précis et fournissent des recommandations au prescripteur à intégrer en amont de la décision de prescription. La recommandation de non-usage est parfois stricte « all use should be avoided » et l'alternative en cas de nécessité d'une thérapeutique pas toujours disponible. S'intéressant aux médicaments les plus courants et aux situations les plus fréquentes, une limitation évidente à l'emploi de ces listes est leur non-exhaustivité.

Table 3.—Criteria for Inappropriate Use*	
Drug Name or Class	Statement
<i>Sedative-hypnotics</i>	
Long-acting benzodiazepines: chlorthalidopexide, diazepam, flurazepam	All use should be avoided; use short-acting benzodiazepines if needed
Meprobamate	All use should be avoided, except in those already addicted
Oxazepam	Any single dose >30 mg should be avoided
Short-acting benzodiazepines: oxazepam, triazolam, alprazolam	Nightly use for >4 wk should be avoided
Short-duration barbiturates: pentobarbital, secobarbital	All use should be avoided, except in those already addicted; safer sedative-hypnotics are available
Triazolam	Any single dose >0.25 mg should be avoided
<i>Antidepressants</i>	
Amitriptyline	All use should be avoided; use less anticholinergic antidepressant if needed
Combination antidepressants-antipsychotics, eg, amitriptyline-perphenazine (Triavil)	All use should be avoided; if needed, prescribe individual components at proper geriatric doses; avoid amitriptyline
<i>Antipsychotics</i>	
Haloperidol	Doses >3 mg/d should be avoided; patients with known psychotic disorders may require higher doses
Thioridazine	Doses >30 mg/d should be avoided; patients with known psychotic disorders may require higher doses
<i>Antihypertensives</i>	
Hydrochlorothiazide	Doses >50 mg/d should be avoided
Methyldopa	All use should be avoided; safer antihypertensives are available
Propranolol	All use should be avoided, except if used to control violent behaviors; other $\beta$ -blockers offer less CNS penetration or more $\beta$ selectivity
Reserpine	All use should be avoided; safer antihypertensives are available
<i>NSAIDs</i>	
Indomethacin	All use should be avoided; other NSAIDs cause less CNS toxic reaction
Phenylbutazone	All use should be avoided; other NSAIDs are less toxic

Table 3.—Criteria for Inappropriate Use* (cont)	
Drug Name or Class	Statement
<i>Oral hypoglycemics</i>	
Chlorpropamide	All use should be avoided; other oral hypoglycemics have shorter half-lives and do not cause SIADH
<i>Analgesics</i>	
Propoxyphene	All use should be avoided; other analgesics are safer and more effective
Pentazocine	All use should be avoided; other narcotics are more effective and safer
<i>Dementia treatments</i>	
Cyclandelate	All use should be avoided; effectiveness is in doubt
Isoxsuprine	All use should be avoided; effectiveness is in doubt
<i>Platelet Inhibitors</i>	
Dipyridamole	All use should be avoided; effectiveness at low doses is in doubt; toxic reaction is high at higher doses; aspirin is safer alternative
<i>Histamine blockers</i>	
Cimetidine	Doses >900 mg/d and therapy beyond 12 wk should be avoided
Ranitidine	Doses >300 mg/d and therapy beyond 12 wk should be avoided
<i>Antibiotics</i>	
Oral antibiotics	Therapy >4 wk should be avoided except when treating osteomyelitis, prostatitis, tuberculosis, or endocarditis
<i>Decongestants</i>	
Oxymetazoline, phenylephrine, pseudoephedrine	Daily use for >2 wk should be avoided
Iron	Doses >325 mg/d should be avoided; they do not substantially increase iron absorption and increase side effects
<i>Muscle relaxants-antispasmodics</i>	
Cyclobenzaprine, orphenidrate, methocarbamol, carisoprodol	All use should be avoided; potential for toxic reaction is greater than potential benefit
<i>GI antispasmodics</i>	
GI antispasmodics	All long-term use should be avoided; potential for toxic reaction is greater than potential benefit
<i>Antiemetics</i>	
Trimethobenzamide	All use should be avoided

\*CNS indicates central nervous system; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; and GI, gastrointestinal.

Figure 1 : Critères de Beers d'usages inappropriés

### C. Vers un concept plus global de l'usage inapproprié

Au-delà d'un emploi dépassant le strict canevas d'un RCP et en l'absence de recommandations, comment positionner l'usage d'un médicament ? Dans un article d'opinion paru en 2021, des membres de l'ANSM décrivent le concept de mésusage du médicament comme recouvrant un continuum de situations devant être distinguées selon plusieurs paramètres : l'intentionnalité ou non et l'objectif thérapeutique (Vignot et al., 2021).

L'intégration de ces différents paramètres met en exergue la nécessité d'aller au-delà de la simple qualification d'un médicament inapproprié dans telle ou telle situation.

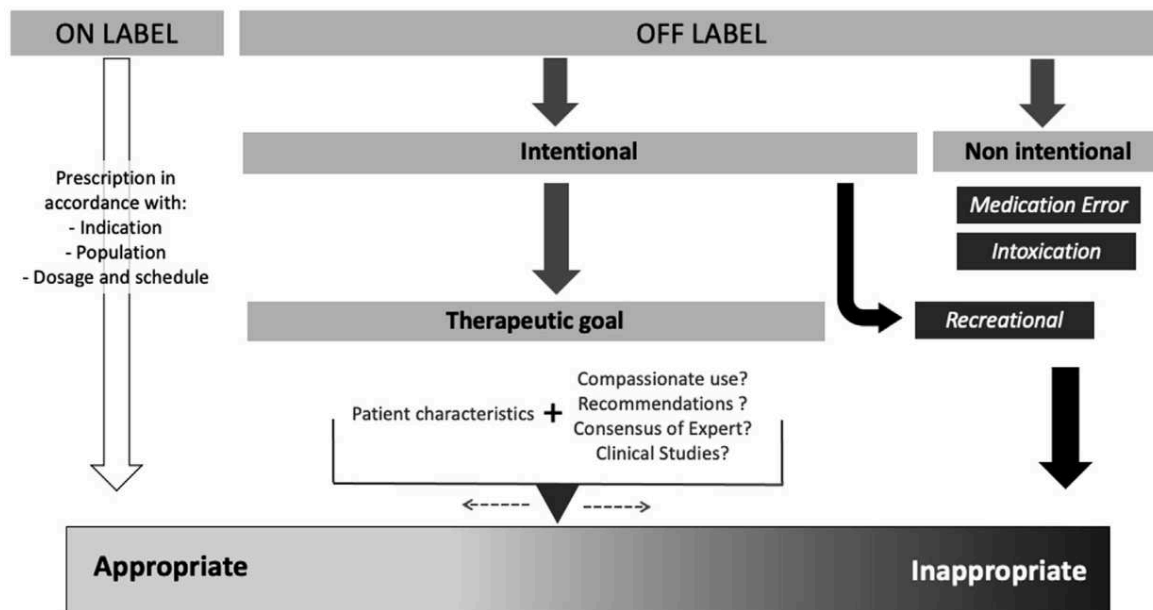


Figure 2 : Échelle d'usage approprié versus usage inapproprié (selon Vignot et al., 2021)

La figure 2 montre que si la prescription *on label* – conforme aux recommandations par la concordance de la prescription à l'indication du médicament, la population à laquelle appartient le patient, la dose et la durée – se situe sans ambiguïté du côté de l'usage approprié ; la prescription *off label* va englober différentes situations. L'usage d'un médicament à but récréatif reste clairement du côté de l'usage inapproprié. Reste un panel de situations où une prescription « *off label* » est réalisée de façon intentionnelle par le prescripteur, mais dont la finalité est thérapeutique. Ces prescriptions vont se situer dans un continuum allant de l'usage approprié à l'usage le plus inapproprié, sans nette démarcation entre l'un et l'autre. Dans cette zone grise, plusieurs éléments vont participer à positionner le curseur de la prescription d'un côté ou de l'autre : il s'agit des caractéristiques du patient mais également du rationnel de la prescription (l'emploi de ce médicament dans cette indication repose t'il sur des recommandations de sociétés savantes, un consensus d'experts ou sur des données d'études cliniques préalables ?). Ainsi, le prescripteur va mettre en balance les caractéristiques du patient (comorbidités, autres traitements, particularismes métaboliques, etc.) et les bénéfices potentiels attendus du traitement. L'évaluation individualisée des risques de survenue d'effets indésirables peut être difficile s'il n'y a au préalable que peu de données disponibles dans une situation similaire. Cela est le cas pour des effets indésirables qui n'auraient pas été détectés

dans les essais cliniques préalables à l'AMM de phase I à III de par leur trop faibles fréquences (rare (< 1/1 000) ou très rare (< 1 / 10 000)) ou par l'absence de données d'utilisation dans une population particulière.

## D. Classifications des mésusages

De toutes ces définitions, comme pour le bon usage, il ressort des éléments-clés pour cerner les caractéristiques du mésusage :

- L'initiateur (prescripteur, pharmacien, patient) ;
- L'intentionnalité (intentionnalité ou non de la prescription hors AMM) ;
- La finalité (thérapeutique ou non) ;
- Le contexte (application de recommandations ou non).

Suivant ces paramètres, plusieurs classifications des situations de mésusage ont été proposées. A titre d'illustrations, nous citons deux propositions récentes par des auteurs français (Cracowski et al., 2022; Singier et al., 2021). Celle proposée par Singier et al. en 2021, élaborée à partir des 71 définitions et 74 exemples de mésusages retrouvés dans leur revue systématique sur les définitions du mésusage médicamenteux et celle proposée par Cracowski et al. dans un article sur la prévention des risques associés aux prescriptions inappropriées (figures 3 et 4).

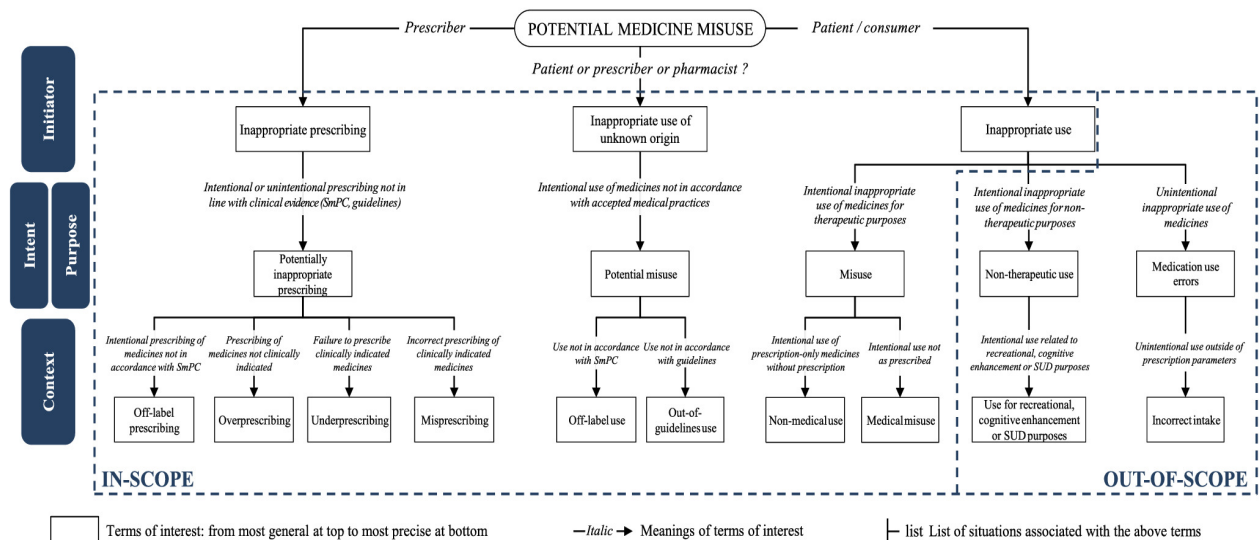


Figure 3: Classification des potentiels mésusages médicamenteux (selon Singier et al., 2021)

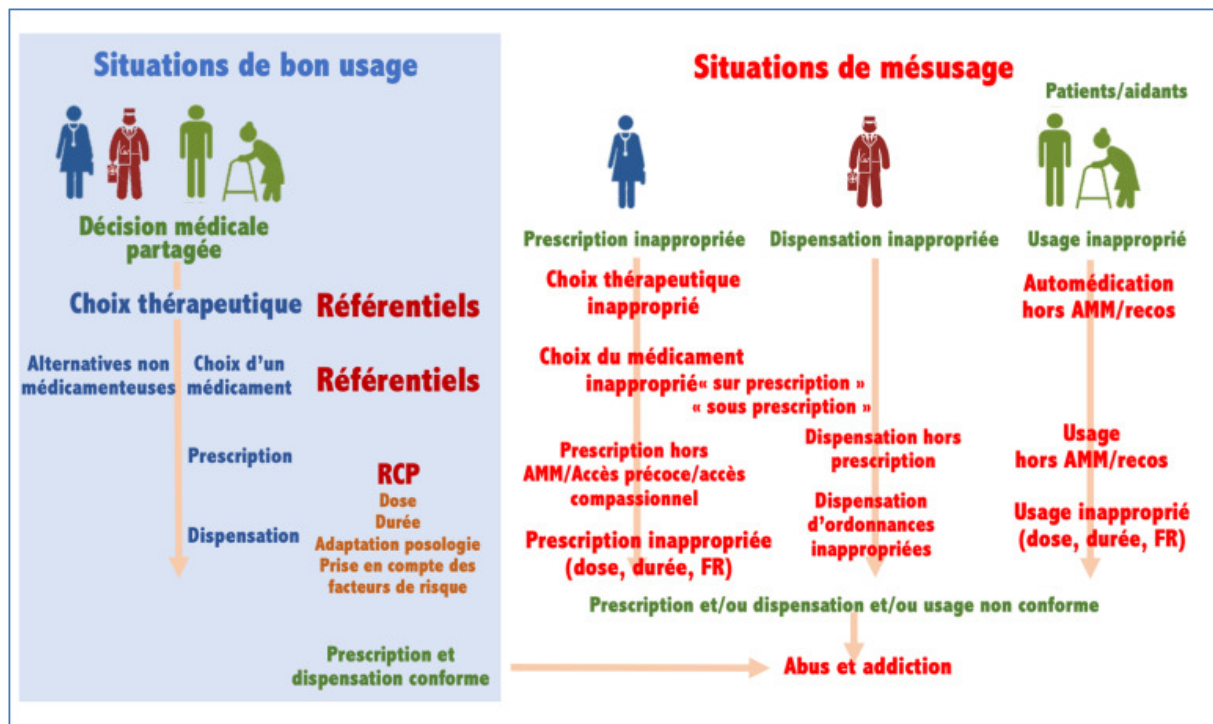


Figure 4 : Représentation graphique de la complexité des situations possibles de mésusage et des acteurs impliqués (selon Cracomski et al., 2022)

Dans ces classifications, nous voyons que le premier « carrefour » pour distinguer les mésusages est l'origine de celui-ci :

- du fait d'une prescription inappropriée (par le prescripteur),
- d'une dispensation inappropriée (par le pharmacien),
- d'un usage inapproprié (par le patient).

Dans la suite de notre travail, nous reprendrons cette classification pour classer les cas de mésusage en nous basant sur la dichotomie prescription-prescripteur / usage-patient<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Nous n'aborderons pas les mésusages du fait d'une dispensation inappropriée.

**Synthèse :**

L'acte de prescrire un médicament engage systématiquement un risque pour le patient. Le bon usage tend à fournir, pour l'emploi d'un médicament dans un contexte donné, une balance bénéfice/risque optimisée. Le mésusage médicamenteux recouvre un panel de situations fréquentes, mais hétérogènes.

Bien que répondant à des définitions hétérogènes, le mésusage intentionnel à visée thérapeutique peut survenir à tous les temps de la prescription médicamenteuse : traitement non conforme au cadre réglementaire ou aux recommandations, injustifié, non-adapté au patient, non surveillé ... et peut émaner de la prescription/du prescripteur comme du sujet recevant le traitement.

## Parvenir au bon usage : le modèle de la prescription rationnelle de l'OMS

Pour toute prescription, mais notamment quand toutes les conditions nécessaires au bon usage ne sont pas réunies (absence d'AMM dans une indication, dans une population, ou contre-indication au traitement de référence), le choix du prescripteur réside dans le rationnel visant à garantir au mieux un rapport bénéfice/risque optimisé à la situation du patient. Cette démarche va nécessiter l'implémentation de plusieurs paramètres dans le raisonnement avant, pendant et après la prescription.

Afin de faciliter l'enseignement de la prescription rationnelle, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié un manuel donnant les principes de cette prescription. Ce guide en six étapes, élaboré avec les enseignants de l'université de Groningen aux Pays-Bas, était à l'origine, en 1995, destiné aux étudiants en médecine (de Vries et al., 2012). Le guide « Bien prescrire les médicaments » a depuis été révisé à plusieurs reprises et est disponible librement en plusieurs langues dont le français (de Vries et al., 1997).

Les 6 étapes sont les suivantes et sont représentées [figure 5](#) :

- Étape 1 : Définir le problème du patient
- Étape 2 : Préciser l'objectif thérapeutique
- Étape 3a : Choisir le traitement standard
- Étape 3b : Vérifier la pertinence du traitement
- Étape 4 : Commencer le traitement
- Étape 5 : Donner des informations, des instructions et les mises en garde
- Étape 6 : Surveiller (et éventuellement arrêter) le traitement

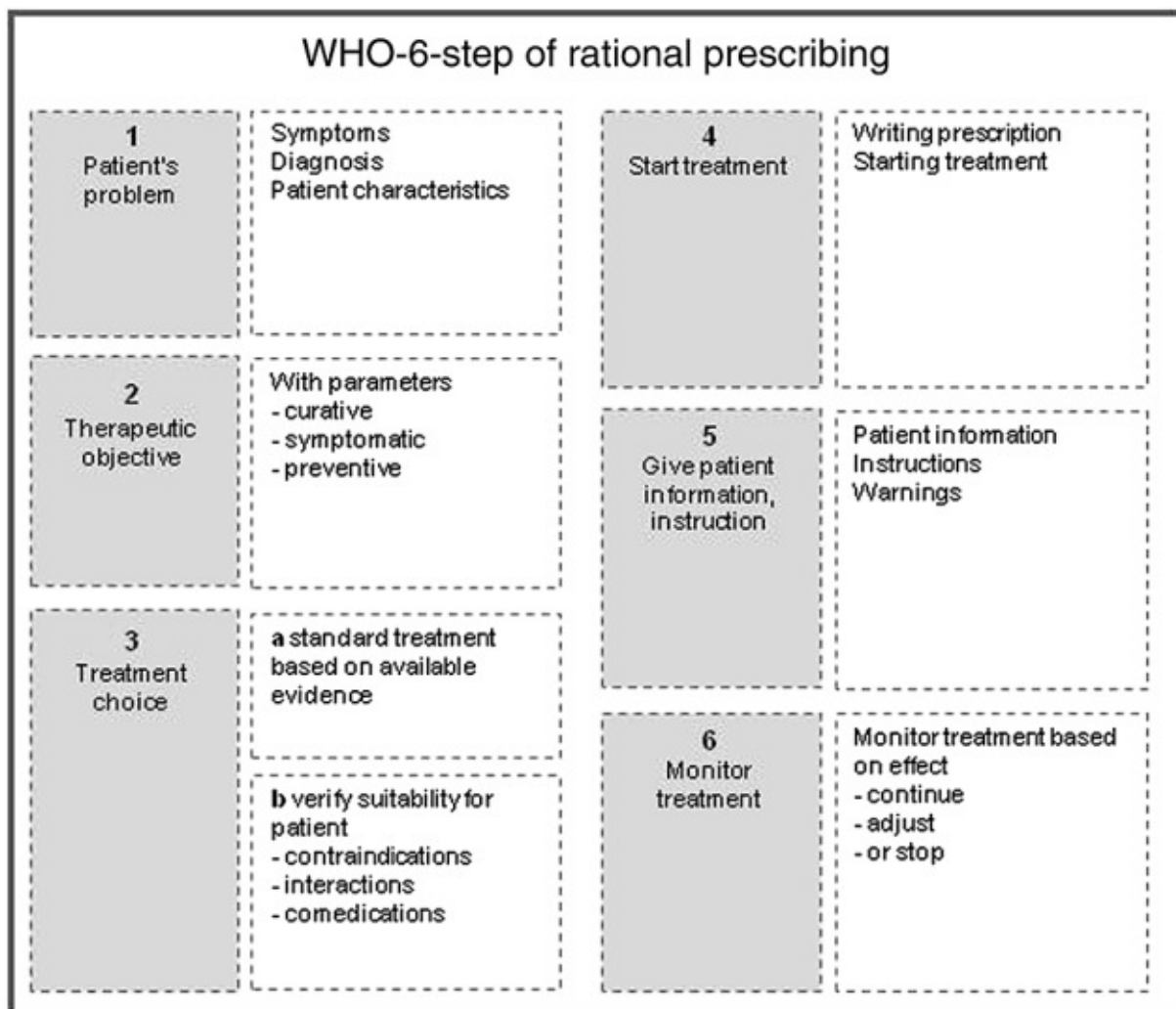


Figure 5 : Modèle en 6 étapes de la prescription rationnelle à partir du guide « bien prescrire les médicaments » (selon Keijsers et al., 2015)

L'étape 1 fait appel au raisonnement diagnostique. La 2<sup>ème</sup> étape fixe l'objectif thérapeutique à atteindre et va conditionner le choix du traitement (étape 3a) mais également sa surveillance

(étape 6). L'étape 3b vise à vérifier si le traitement choisi par le prescripteur est adapté au patient en question (comorbidité, co-médications, grossesse, allergies, etc.). La rédaction de la prescription (étape 4) sera nécessairement accompagnée d'une transmission des informations à donner au patient (modalités de prise, durée, effets indésirables, signes nécessitant une réévaluation médicale, etc.). L'étape 6 permet d'évaluer l'efficacité du traitement et de décider de sa reconduite, de l'ajustement posologique ou de son arrêt. Ces six étapes font appel à différentes compétences : cognitive, communicationnelle et motrice qui ensemble vont constituer le *savoir-faire thérapeutique*.

Dans la perspective d'un usage conforme – ou tout du moins tendant au bon usage du médicament –, chaque étape apparaît cruciale. Préalablement à la prescription, l'erreur diagnostique n'a que peu de chances d'aboutir à un traitement efficace (encore faut-il que le clinicien dispose des connaissances et outils nécessaires à l'établissement de celui-ci). La mauvaise définition de l'objectif thérapeutique va conduire par exemple à la prescription inutilement prolongée d'un traitement symptomatique, voire à un défaut de traitement curatif.

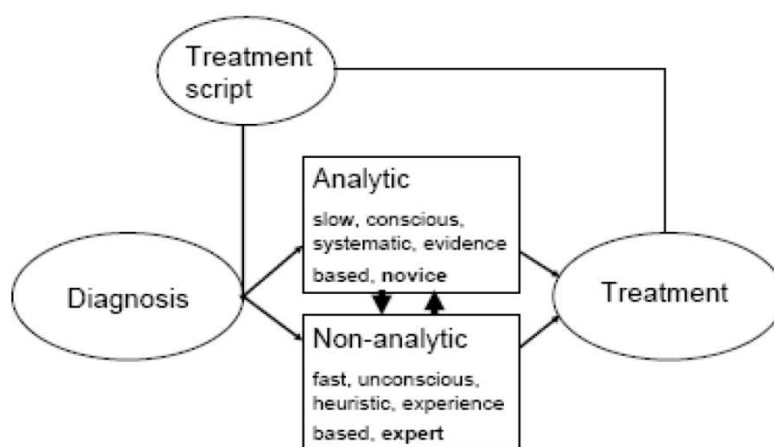
De façon générale, à l'issue de l'étape 2, plusieurs options pharmacologiques sont possibles (de 1,7 à 5 en moyenne selon de Vries et al., 2012). Par exemple, le traitement médicamenteux de première intention de la schizophrénie se choisit entre tous les antipsychotiques de seconde génération (AP2G) à l'exception de la clozapine (HAS: Haute Autorité de Santé, 2007a), le traitement du trouble bipolaire entre trois classes médicamenteuses différentes (sels de lithium, anticonvulsivants, AP2G) (HAS: Haute Autorité de Santé, 2017c) et le traitement de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité moyenne à sévère entre différentes classes d'antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), miansérine, mirtazapine, vortioxétine), certaines classes ayant plusieurs représentants (HAS: Haute Autorité de Santé, 2017a).

Face à cette pluralité de choix, le prescripteur va, par expérience, pour un diagnostic donné choisir un traitement ou un panel de traitements de prédilection comme traitement standard à l'étape 3a. Selon Denig, qui s'est attaché à décrire le processus de décision thérapeutique en pratique clinique, le traitement prescrit à l'étape 4 est choisi soit de façon non-raisonnée (routinière – habitude d'un traitement en particulier), soit de façon raisonnée (par évaluation des différentes options) (Denig, 1994; Denig & Haijjer-Ruskamp, 1992). Ces hypothèses rejoignent les résultats de la revue de littérature de Bissessur sur le raisonnement diagnostique



et thérapeutique distinguant le raisonnement analytique et non-analytique (Bissessur et al., 2009).

La [figure 6](#) montre qu'une fois le diagnostic posé, le prescripteur fait appel à un script de traitement stocké en mémoire. A la suite de cela un raisonnement analytique (consciencieux et basé sur les preuves) ou un raisonnement non-analytique (plus rapide, basé sur l'expérience), voire la combinaison des deux, va participer au choix final du traitement prescrit. Le risque du raisonnement non-analytique ou routinier est bien d'oublier l'étape 3b (vérification de la compatibilité du choix avec le patient) avant la prescription, et donc de prendre le risque d'un mésusage fort.



*Figure 6 : Modèle hypothétique du raisonnement thérapeutique (selon Bissessur et al., 2009)*

A l'étape 4, nous rajouterons que la prescription doit être conforme à la réglementation en vigueur. Certaines substances ont une modalité de prescription particulière, c'est le cas notamment des stupéfiants dont la prescription est rédigée sur une ordonnance sécurisée (théoriquement infalsifiable), écrite en toutes lettres (notamment les dosages et nombre de prises), avec une durée limitée de prescription à 28 jours, voire moins pour certains d'entre eux, sans chevauchement.

L'étape 5 mobilise les capacités communicationnelles du prescripteur. Elle introduit aussi le fait qu'une information non délivrée et non retenue par le malade peut donner lieu à du mésusage. L'étape 6 va impliquer pleinement, voire activement, le malade s'il y a des éléments de surveillance particuliers à mettre en œuvre (examens paracliniques, survenue d'effets indésirables) en sus de la réévaluation du prescripteur.

**Synthèse :**

Le guide de la prescription rationnelle élaboré par l'OMS fournit un modèle en 6 étapes permettant au médecin de prescrire avec un rapport bénéfice/risque optimisé. Le processus démarre dès l'examen du malade en faisant appel aux capacités diagnostiques pour définir l'objectif de la prescription. Le choix du traitement se fait ensuite en fonction des molécules disponibles selon les recommandations et dans un second temps à individualiser aux caractéristiques du patient. Enfin, une fois la prescription émise, la transmission de l'information au patient et la réévaluation du traitement sont également des étapes clés qui vont impacter l'implication du malade dans la garantie du bon usage.

Pour les parties suivantes, nous présenterons les aspects de surveillance et prévention du mésusage puis nous donnerons des exemples concrets de mésusage en distinguant deux grands types de situation :

- Le mésusage du fait de prescriptions non-conformes,
- Le mésusage du fait d'un usage inapproprié par le patient.

## Surveillance et prévention du mésusage : acteurs impliqués et moyens engagés

Si le potentiel de mésusage et ses risques peuvent être connus avant la mise à disposition d'un médicament à la vente (du fait de modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques renseignant sur les problèmes de tolérance et d'efficacité prévisibles notamment dans certaines situations particulières et des données provenant des essais cliniques), le constat du mésusage peut apparaître après sa mise sur le marché, notamment du fait d'une utilisation non-conforme au libellé du RCP (Nous verrons des exemples avec la durée excessive des prescriptions d'IPP et des BZD/Z), dans une population non étudiée dans les essais de phases I à III (qui incluent quelques milliers de patients, très sélectionnés quant à leurs caractéristiques et aux co-médications contrôlées), et de survenue d'un risque rare et/ou non documenté dans les études pré-cliniques (tératogénicité du valproate, dépendance du zolpidem) duquel le prescripteur peut ne pas avoir la connaissance initialement. Dans nombre de cas, ces signaux de mésusage ont amené à des mesures des autorités de santé. Dans la partie suivante, nous allons présenter les acteurs impliqués et lister les moyens à disposition pour limiter le mésusage.

Tout professionnel de santé est impliqué dans la pharmacosurveillance. Les médecins, les pharmaciens et également les patients peuvent (*doivent* pour les médecins et pharmaciens) déclarer un effet indésirable (indépendamment de sa sévérité et de son caractère connu ou non) et un mésusage d'un médicament au CRPV de référence qui est l'acteur régional de cette vigilance. Une des missions des CRPV est effectivement le recueil et l'enregistrement dans la base de données nationale des notifications de mésusages médicamenteux, en accord avec la directive européenne de 2010 sur la pharmacovigilance étendant la vigilance des effets indésirables aux effets survenant en dehors de l'utilisation du RCP (Journal officiel de l'Union européenne, 2010). Ces bases de données nationales sont en lien avec la base de données européenne (Eudravigilance) sous la responsabilité de l'EMA. Les CRPV sont également en charge de transmettre ces informations de mésusages constatés à l'ANSM. Pour le cas précis du potentiel d'abus, d'usage détourné et de pharmacodépendance des substances psychoactives (illicites comme licites, donc y compris les médicaments), cette surveillance incombe à l'addictovigilance portée par un réseau de CEIP-A qui, en plus de la notification spontanée, s'appuie sur des outils spécifiques : enquêtes OSIAP, OPPIDUM, DRAMES, etc. Les centres d'addictovigilance ont également un rôle de transmission à l'ANSM des signaux détectés d'abus et de dépendance. Ces centres (CRPV et CEIP-A) sont organisés en réseau avec un

maillage territorial et leurs missions inscrites dans le code de la Santé Publique ; leur tutelle est double : l'ANSM mais aussi la Direction Générale de Santé *via* les Agences Régionales de Santé. La principale force de ces centres est l'activité d'expertise des pharmacologues y travaillant en évaluant les dossiers de mésusages médicamenteux (que ce soit pour les effets indésirables ou la pharmacodépendance) et en conduisant les enquêtes de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Bien qu'à la base de la vigilance, la sous-notification par les professionnels de santé est une caractéristique commune à la pharmacovigilance et l'addictovigilance. En cas de signal de mésusage détecté, l'ANSM peut saisir ces centres afin de réaliser des enquêtes. Outre la détection, l'évaluation et la surveillance des situations de mésusage, ainsi que l'activité d'expertise, les CRPV et CEIP ont également comme missions l'activité de recherche scientifique et d'information auprès des professionnels de santé.

L'ANSM est donc l'acteur à l'échelon national de la vigilance des produits de santé. Établissement public français affilié au ministère de la santé, l'ANSM a notamment pour mission d'évaluer les risques sanitaires des médicaments et produits de santé destinés à l'être humain. Les autres agences nationales des états de l'Union Européenne et l'EMA participent, avec l'ANSM, à la vigilance au niveau européen. Parmi les mesures « de routine » qui encadrent le bon usage, le RCP des médicaments à destination des prescripteurs et la notice d'utilisation à destination des patients sont diffusés par l'ANSM qui les met à jour en fonction des données disponibles (nous en verrons des exemples avec le valproate et le zolpidem). L'ANSM peut également imposer des modifications sur le conditionnement des médicaments (pictogramme du valproate chez la femme enceinte ou en âge de procréer, du risque de surdosage du paracétamol), ainsi que modifier le statut (inscription sur la liste des stupéfiants) et les conditions de prescription (ordonnance sécurisée du zolpidem). Des mesures additionnelles de réduction de risques (MARR) peuvent aussi être mises en œuvre. Il s'agit de mesures de communication : alertes sanitaires, lettres aux professionnels de santé et documents (guides, brochures, kits, etc.) mis à disposition des professionnels et des patients, ainsi que des programmes d'accès restreints à certains médicaments (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2020c).

Certains médicaments peuvent ainsi faire l'objet d'une surveillance renforcée lorsqu'il est estimé que les informations issues des essais randomisés contrôlés pré-AMM fournies par le laboratoire ne sont pas suffisantes pour statuer sans ambiguïté sur la sécurité d'emploi dans la population de vie réelle. Un Plan de Gestion des Risques (PGR) peut être mis en place pour un

médicament après sa commercialisation (si demande d'extension d'AMM avec changement majeur ; à la demande du titulaire de l'AMM ou des autorités compétentes) ; il est requis lors de la demande de l'AMM pour les médicaments contenant une nouvelle substance active (ainsi que les biosimilaires et génériques avec existence de problèmes de sécurité pour le princeps). Un PGR peut comporter des MARR, être à l'origine d'une vigilance renforcée sur un risque particulier identifié et contribuer à ce que des études de sécurité d'emploi et/ou des études d'utilisation soient diligentées. Les études dites de phase IV se situent, comparativement aux études de phases I à III, après l'obtention de l'AMM d'un médicament (Cesana & Biganzoli, 2018). Elles permettent, entre autres, d'évaluer, en leur qualité d'études observationnelles, l'efficacité et la tolérance d'un médicament donné « en vie réelle », et donc son effectivité lorsque mis à disposition de l'entièreté de la population. Cela permet ainsi de détecter les effets indésirables rares ou graves, ou encore des interactions médicamenteuses inédites ; les effets survenant dans des populations non étudiées (comorbides, insuffisance hépatique ou rénale, ...) ou lorsque le médicament est prescrit en dehors des conditions de l'AMM (hors indication, durée excessive, ...) comme nous le verrons pour les IPP.

La HAS, quant à elle, est une instance indépendante à vocation scientifique ; ses missions sont définies par le code de la Sécurité Sociale. Parmi ses missions, on retient l'évaluation (et réévaluation en présence de données nouvelles) du rapport bénéfice/risque d'un médicament comme cela a été le cas pour la réévaluation des IPP (HAS: Haute Autorité de Santé, 2020b). Cela peut notamment avoir des conséquences sur le remboursement (et le cas échéant, le taux de celui-ci) d'un médicament. Un élément important pour le bon usage du médicament est l'établissement de recommandations de bonnes pratiques et des fiches de bon usage à destination des professionnels de santé et également à destination des patients. Nous en avons cité des exemples comme la prise en charge de l'EDC, l'arrêt des BZD/Z chez les sujets âgés, les fiches bon usage du médicament (BUM) des IPP, etc. (HAS: Haute Autorité de Santé, 2009, 2015a, 2017a). Ces recommandations fournissent donc des informations sur les options thérapeutiques disponibles une fois le diagnostic réalisé. La Commission de Transparence est une commission de la HAS participant également au bon usage des médicaments en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

## **Synthèse**

La surveillance du mésusage est une dynamique constante partant des patients et professionnels de santé jusqu'aux CRPV et CEIP-A qui feront remonter les signaux pertinents à l'ANSM. Cette instance nationale, qui dispose d'un rôle décisionnaire, peut alors diligenter des enquêtes pour renforcer la vigilance, mais également prendre des mesures réglementaires (modifications du RCP, de la prescription, du conditionnement et/ou de la délivrance). Ces mesures sont communiquées aux premiers acteurs par différents canaux (lettres aux professionnels de santé, communiqués de presse, etc.) pour optimiser le bon usage. Le rôle de la HAS est complémentaire : fournir des recommandations de bon usage fondées sur les données scientifiques actualisées.

# Exemples de mésusages médicamenteux

Pour les exemples de mésusage de médicament, nous allons évoquer le cas de mésusages principalement de médicaments psychotropes ainsi que deux cas de mésusages de traitements non psychotropes à titre comparatif.

## I. Le mésusage du fait de prescriptions non conformes

Ces dernières années, plusieurs signaux de situations d'usages médicamenteux à risque ont été identifiés. Ces signaux ont conduit les autorités de santé à mettre en place diverses mesures afin de réduire ces phénomènes.

### A. Mésusage des BZD/Z

#### 1. Indications et durées de traitement

Les BZD/Z sont une classe de médicaments massivement prescrite pour traiter les manifestations anxieuses et les troubles du sommeil (Pélissolo et al., 1996). En France, les indications des BZD/Z selon leur RCP sont limitées<sup>3</sup> :

- Pour les BZD anxiolytiques :
  - Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes,
  - Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.
- Pour les Z-drugs :
  - Le traitement à court terme des troubles sévères du sommeil chez l'adulte (insomnie occasionnelle, insomnie transitoire).

Les durées de prescription sont limitées à 12 semaines pour les BZD-anxiolytiques et 4 semaines pour les Z-drugs, le temps du sevrage étant inclus dans cette durée. Ces informations sont disponibles dans les RCP de chaque molécule (disponible sur <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) et régulièrement rappelées par la HAS (HAS: Haute Autorité de Santé, 2008, 2015a, 2017b, entre autres).

---

<sup>3</sup> Nous ne parlerons pas ici des benzodiazépines dont les indications sont limitées à l'épilepsie et la recherche d'une sédation rapide : clonazépam et midazolam.

Pour ces deux catégories de médicaments, une réduction de 50% de la posologie administrée est à envisager dans les populations particulières suivantes : les sujets âgés, ainsi que les insuffisants rénaux et hépatiques (seulement insuffisants rénaux pour l'oxazépam).

Sont également mentionnées dans le RCP les interactions avec d'autres médicaments et substances (opioïdes, dépresseurs du Système Nerveux Central (SNC), alcool, etc.)

## 2. Quelques données de consommation

La prévalence de la consommation de BZD/Z dans la population générale varie au niveau mondial entre 2,2 et 12,5% (Lagnaoui et al., 2004; López-Pelayo et al., 2019; Neutel, 2005; Ohayon & Lader, 2002; Olfson et al., 2015a). Une étude réalisée à partir des données de plus de 102 000 adultes ayant participé à la *National Survey on Drug Use and Health* de 2015-2016 retrouve un usage de BZD chez 12.5% des participants (Blanco et al., 2018). En France, le rapport de 2017 de l'ANSM sur l'état des lieux de la consommation des BZD pointe des chiffres importants (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017a). En effet, 13,4% des français avaient consommé au moins une fois dans l'année une BZD. Malgré une diminution constatée depuis les années 2000, la France se positionnait toujours au deuxième rang des pays européens les plus consommateurs de BZD/Z, derrière l'Espagne. Étant donné les durées limitées de prescription des BZD/Z, de tels chiffres de consommation peuvent surprendre.

Selon une revue systématique de la littérature de 2019, les BZD étaient considérées comme la troisième catégorie de médicaments la plus mésusée aux Etats-Unis avec un taux retrouvé de 2.2% de la population (Votaw et al., 2019), en cohérence avec les données mondiales.

## 3. Une population fragile surexposée

La distribution des consommations de BZD/Z n'est pas équivalente en fonction des tranches d'âges (figure 7). Effectivement, des prévalences plus importantes de prescriptions de BZD/Z sont retrouvées dans la population des sujets âgés de plus de 65 ans, que ce soit en France où, en 2015, il était considéré qu'1/3 des femmes de 65 ans et plus étaient consommatrices de benzodiazépines (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017a), ou à l'étranger (Alvarenga et al., 2008; Cheng et al., 2008; Windle et al., 2007). Le mésusage était retrouvé chez 17,1% des participants de la *National Survey on*



*Drug Use and Health* ayant un usage des BZD (Blanco et al., 2018). La catégorie d'âge la plus exposée était celle des 50 – 64 ans, devant les plus de 65 ans.

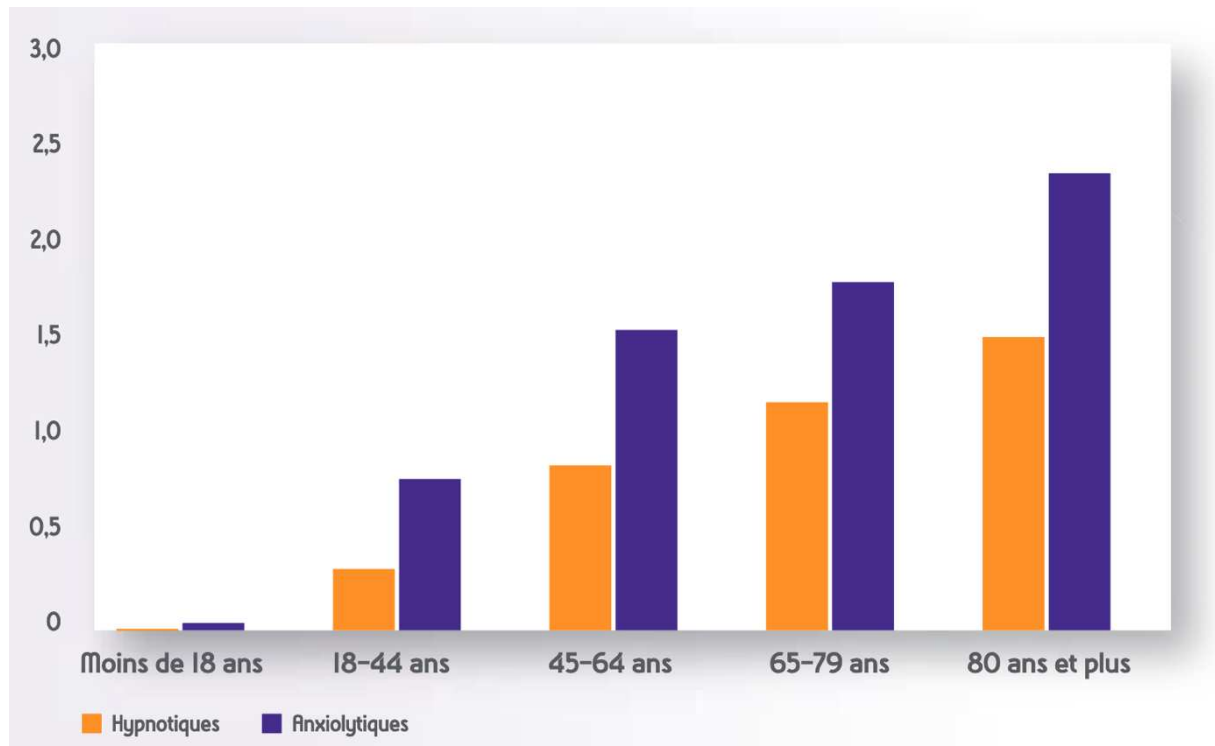


Figure 7 : Prévalence d'utilisation de benzodiazépine anxiolytique ou hypnotique selon l'âge en France en 2015 (selon ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017)

La forte exposition de cette population vulnérable expose à la survenue accrue d'évènements indésirables inhérents à la prescription de médicaments GABAergiques (Ritter et al., 2020; Stahl, 2021)). Ces effets indésirables peuvent être (entre autres) des troubles cognitifs (dont mnésiques), des troubles psychomoteurs et des altérations de la vigilance pour les effets survenant rapidement. La survenue de ces effets va favoriser le risque de chute (Pariente et al., 2008) et d'accidentologie (Orriols et al., 2009).

Ces éléments à l'origine d'une iatrogénie prévisible des BZD/Z dans cette population vont potentiellement déplacer le curseur de la prescription vers le pôle de l'usage inapproprié. Ceci est d'autant plus vrai en cas de prescription de BZD aux longues demi-vies.

Pour limiter le phénomène de sur-prescription, la HAS a recommandé dès 2007, et à plusieurs reprises depuis, d'éviter les BZD/Z à demi-vie longue chez les sujets âgés (HAS: Haute Autorité de Santé, 2007b, 2018), du fait du sur-risque iatrogénique, notamment par accumulation. Cette

recommandation rejoint celles des critères de Beers (Cf. [figure 1](#)) évoqués plus haut et de la liste Laroche de 2009 (Beers et al., 1991; Laroche et al., 2007). Des RBP ont été publiées par la HAS en 2008 pour préciser les modalités d'arrêt des BZD chez les sujets âgés (HAS: Haute Autorité de Santé, 2008). Ces RBP avaient pour objectif d'aider à la planification de l'arrêt à différents temps : l'instauration du traitement (annonce du caractère transitoire et de la modalité d'arrêt), le renouvellement (pertinence de la reconduite), au-delà de 30 jours de traitement et au moment d'entreprendre l'arrêt. En cas de mise en évidence d'une situation particulière présageant d'une difficulté à l'arrêt, une prise en charge spécialisée doit accompagner l'arrêt progressif qui peut s'étendre sur 10 semaines. Cette RBP a été concomitante d'un programme d'amélioration de la prescription des psychotropes chez les sujets âgés, incitant notamment les prescripteurs à réévaluer le diagnostic en cas de prescription et d'étudier les alternatives disponibles (rapport bénéfique/ risque d'une BZD de courte demi-vie à investiguer, molécules antihistaminiques déconseillées pour un report) (HAS: Haute Autorité de Santé, 2012). Dans cette optique, les médecins généralistes français ont été inclus dans un système *pay-for-performance* soutenu par le ministère de la santé et la fédération des médecins généralistes visant à améliorer les pratiques. Ce programme avait parmi ses indicateurs pouvant donner lieu à une rétribution financière pour les prescripteurs : la baisse de la proportion de patients par médecin continuant un traitement par BZD au-delà de 12 semaines sous 12% et celle des sujets de plus de 65 ans avec une prescription de BZD de longue demi-vie sous 5% (Arrêté Du 22 Septembre 2011 Portant Approbation de La Convention Nationale Des Médecins Généralistes et Spécialistes, 2011).

Les données françaises de 2015 montrent que le message semble avoir été partiellement entendu puisque la prescription des BZD à demi-vie longue avait tendance à diminuer à mesure que l'on progressait en classe d'âges ([figure 8](#)). A l'exception du bromazépam, la prévalence de la prescription chez les plus de 65 ans des autres BZD à demi-vie longue était inférieure à 1%. A l'inverse, l'utilisation des BZD à demi-vie courte tendait à augmenter avec l'âge : la prévalence de la prescription de l'oxazépam était multipliée par plus de deux entre 56-79 ans et > 80 ans et la principale molécule utilisée à ce moment chez les plus de 65 ans était le zolpidem (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017a). L'augmentation des prescriptions des BZD à demi-vie courte chez les plus de 65 ans était également retrouvée dans une étude évaluant l'efficacité de la mesure *pay-for-performance* à partir de données de l'assurance maladie (Rat et al., 2014). Cette augmentation était associée à une plus grande

fréquence des prescriptions de plus de 12 semaines des BZD à demi-vie courte chez les plus de 65 ans questionnant l'aspect potentiellement contre-productif de cette mesure.

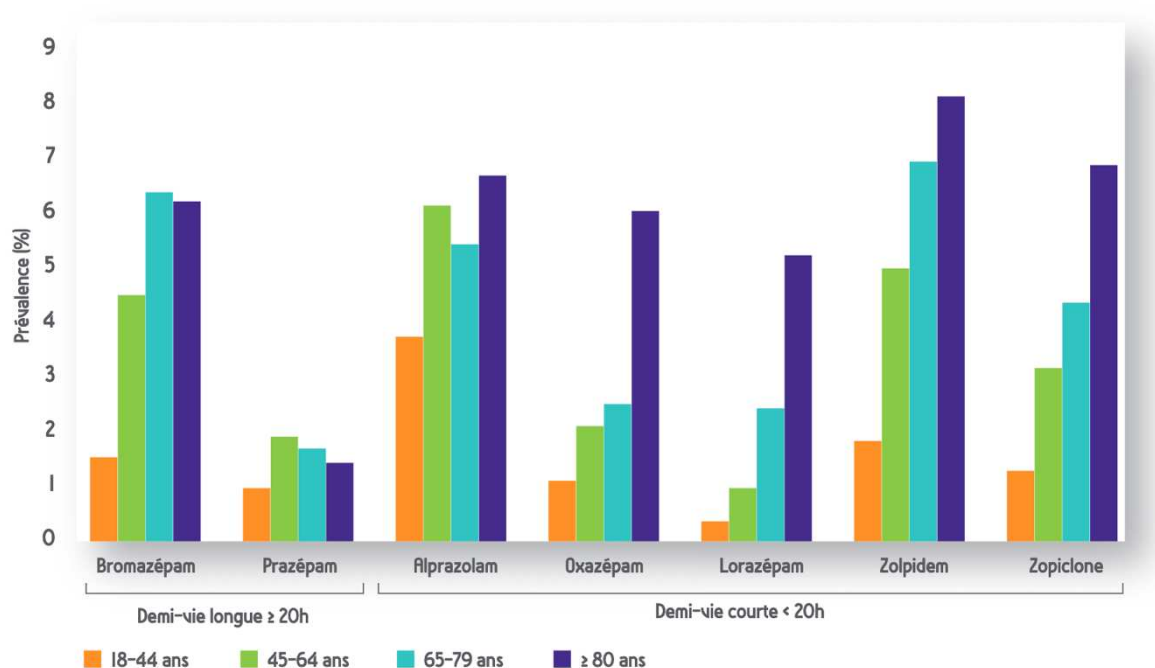


Figure 8 : Prévalence des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques les plus fréquemment utilisées en 2015 selon l'âge (≥18 ans) (selon ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017)

#### 4. Une prescription excessivement longue...

Dans le rapport de 2013 de l'ANSM sur la consommation de benzodiazépines (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2013), il était mentionné que 55% des consommateurs de BZD anxiolytiques en prenaient plus de 3 mois consécutifs, contrairement aux mentions du RCP. De façon surprenante, les Z-drugs, hypnotiques, étaient prescrites pour une durée moyenne plus importante que les BZD anxiolytiques (5 mois *versus* 4 mois) alors que si la perte d'efficacité avec le temps des molécules hypnotiques est connue (Holbrook et al., 2000; Morin et al., 1999), ce phénomène est moins consensuel pour les molécules anxiolytiques (Vinkers & Olivier, 2012). Dans ce rapport est mentionné de même le temps moyen d'exposition plus long pour les sujets âgés.

Ces durées de prescription questionnent un élément du bon usage, celui de la justification de la prescription. Si les manifestations anxieuses et les troubles du sommeil, transitoires comme il est précisé dans les RCP, ont été efficacement traités par le médicament, la poursuite de la prescription n'est alors plus justifiée. Dans le cas où ces manifestations perdurent au-delà de la

durée recommandée de prescription, il convient alors pour le prescripteur d'investiguer cliniquement la présence d'un trouble sous-jacent à l'origine de ces symptômes comme un épisode dépressif caractérisé ou un trouble anxieux caractérisé (HAS: Haute Autorité de Santé, 2008). Le diagnostic établi, le traitement justifié est un traitement curatif comme un antidépresseur (Bandelow et al., 2012; HAS: Haute Autorité de Santé, 2017a), et non un traitement symptomatique par BZD/Z (Bandelow et al., 2017; Simoni-Wastila & Yang, 2006). Deux fiches sur le BUM ont été réalisées par la HAS, rappelant les bénéfices et les risques des BZD et des hypnotiques, mais également ce qu'elles ne traitent pas dans les troubles anxieux et du sommeil (HAS: Haute Autorité de Santé, 2017b, 2018).

Si le rapport de 2017 de l'ANSM souligne que la consommation de BZD en France a modérément diminué depuis le rapport de 2013 (de façon plus prononcée pour les hypnotiques que pour les anxiolytiques), il pointe également que 14 à 15% des nouveaux utilisateurs de BZD/Z avaient un premier épisode de traitement d'une durée toujours non conforme avec les recommandations – dont 2% ayant eu un traitement de plus d'un an, surtout pour les BZD anxiolytiques (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017a).

## 5. ... et des complications associées

Un mésusage par durée excessive de traitement, d'autant plus dans une population vulnérable, peut exposer à des effets indésirables de survenue retardée dans le temps. Que ce soit dans des modèles animaux et humains, les benzodiazépines prises au long cours ont démontré leur impact négatif sur les fonctions cognitives, dont la mémoire (Beracochea, 2006; Lister, 1985). La participation des benzodiazépines chez les sujets âgés dans le développement d'une pathologie neuro-dégénérative type Alzheimer reste discutée. En effet, si l'association entre exposition aux benzodiazépines et survenue d'une démence est retrouvée dans cette population, comme l'ont montré sans ambiguïté les données de la cohorte PAQUID (Billioti de Gage et al., 2012) avec une augmentation de 50% des cas de démence pour les nouveaux usagers de BZD comparés aux non-usagers, la nature de cette association reste à caractériser : facteur causal ou biais protopathique – le traitement par BZD étant alors prescrit pour soulager des prodromes anxieux de la démence (Bocti et al., 2012; Carton et al., 2021; Gray et al., 2016; Zhong et al., 2015) ?

Un autre effet indésirable de survenue retardée et bien connu de cette classe de médicaments est la survenue de la dépendance. Les modèles animaux de rongeurs ont mis en évidence la survenue de manifestations de sevrage à l'arrêt et plus globalement de la pharmacodépendance aux BZD/Z (Gallager et al., 1986; Lader, 1994). Les RCP des différentes BZD/Z mentionnent clairement l'association entre la durée de la prescription et la survenue de la dépendance. Ainsi, l'existence connue *a priori* de ce risque impose la surveillance de celui-ci après la prescription pour être conforme au bon usage. Chez les sujets âgés, les recommandations d'usage des BZD de demi-vie courte peuvent, au regard du risque de dépendance, paraître conflictuelles. En effet, les BZD de demi-vie courte sont associées à de plus nombreuses prises quotidiennes, en plus du risque majoré de survenue d'un syndrome de sevrage (HAS: Haute Autorité de Santé, 2008, 2015a).

Malgré la connaissance du risque de dépendance, les données de « vie réelle » mesurant la prévalence de la dépendance sont rares. Dans une étude de Voyer et al. menée parmi 2785 sujets âgés canadiens de plus de 65 ans, 25% des interrogés consommaient des benzodiazépines et 9,5% satisfaisaient aux critères du DSM-IV-TR de la dépendance à une substance (Voyer et al., 2010). Nous présenterons dans ce travail des données françaises sur la prévalence aux benzodiazépines chez les consommateurs chroniques de plus de 3 mois dans la partie Résultats.

### **Synthèse**

Les données disponibles sur les BZD/Z semblent illustrer à plus d'un titre le mésusage du médicament.

Nous relevons effectivement plusieurs caractéristiques dans ce sens :

- Un traitement souvent non justifié ;
- Le non-respect des recommandations avec des durées de traitement excessives (à l'encontre du libellé du RCP) ;
- Une sur-prescription dans une population particulière et vulnérable (les sujets âgés) ;
- Une balance bénéfice/risque semblant en défaveur de leur emploi.

Devant l'importance du phénomène, la HAS a mis plusieurs moyens en œuvre (RBP, fiches BUM, etc.) pour aider le prescripteur et ainsi diminuer l'exposition aux BZD/Z. Malgré une dynamique sensible après ceux-ci, la problématique reste majeure.

## B. Mésusage du divalproate de sodium

La prescription de divalproate de sodium dans le cadre d'un trouble bipolaire est également illustrative du mésusage des médicaments psychotropes.

### 1. Un risque identifié

Le divalproate de sodium, qui est également indiqué sous sa forme valproate et acide valproïque dans le traitement de l'épilepsie, est associé à un risque identifié depuis les années 1980 de tératogénicité et un risque identifié depuis les années 2000 de retards développementaux et de troubles du spectre de l'autisme pour les enfants qui y ont été exposés *in utero* (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé & CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, 2016). Ce risque a donné lieu à plusieurs mesures de la part des autorités sanitaires, dont la contre-indication du divalproate de sodium comme traitement du trouble bipolaire chez la femme enceinte ou en âge de procréer (Casassus, 2017). L'indication, que ce soit dans le RCP ou le guide d'Affection Longue Durée (ALD) Troubles Bipolaires, est le traitement des épisodes maniaques en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sels de lithium avec poursuite envisageable en cas de stabilisation lors de l'épisode aigu (HAS: Haute Autorité de Santé, 2017c).

### 2. Données épidémiologiques des grossesses exposées

Malgré un risque fréquent (une naissance sur dix sous valproate est associée à une malformation et pour 30 à 40% à la survenue d'un trouble neurodéveloppemental (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2020a)) et connu, l'exposition de la population de femmes en âge de procréer est restée longtemps importante. L'ANSM et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) ont publié à plusieurs reprises les données épidémiologiques françaises sur l'exposition au valproate pendant la grossesse. Entre 2007 et 2014, étaient constatées près de 2 grossesses sur 1000 exposées avec une diminution de 42% au cours de la période observée (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé & CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, 2016). La dynamique de cette diminution apparaît liée à l'indication de la prescription.

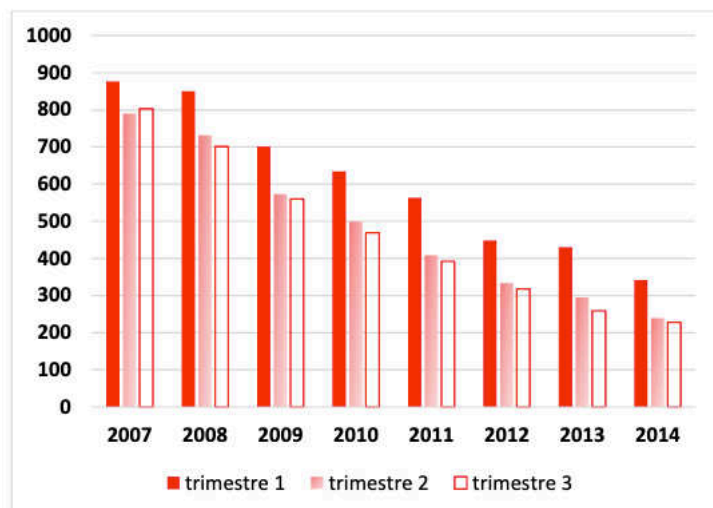


Figure 9 : Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés indiqués dans l'épilepsie selon le trimestre de grossesse et l'année de début de grossesse (grossesses se terminant par une naissance vivante) (selon ANSM et CNAMTS, 2016)

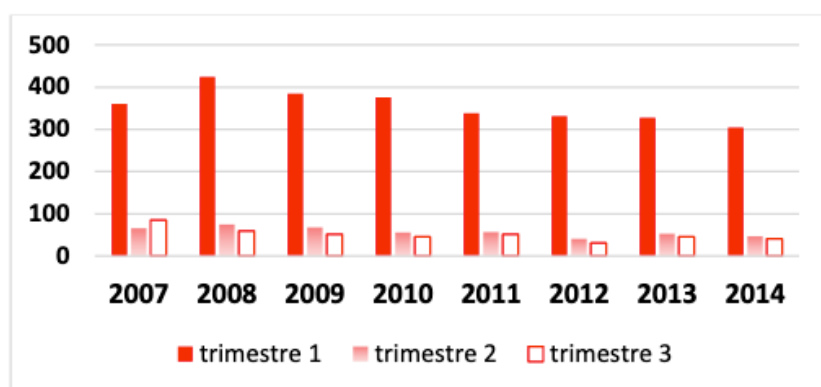


Figure 10: Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés indiqués dans le trouble bipolaire selon le trimestre de grossesse et l'année de début de grossesse (grossesses se terminant par une naissance vivante) (selon ANSM et CNAMTS, 2016)

Selon les figures *supra*, nous voyons effectivement que la baisse la plus importante de grossesses exposées se produit dans l'indication épilepsie (qui est l'indication la plus représentée) et ce à tous les trimestres sur la période observée (figure 9). Une légère diminution est constatée entre les différents trimestres par année. Dans l'indication trouble bipolaire, la prévalence d'exposition semble avoir peu varié sur la période d'observation (figure 10). Les chiffres au premier trimestre de 2007 à 2014 sont du même ordre de grandeur que ceux de 2014 pour l'indication épilepsie (environ 300). En revanche, les chiffres sont nettement plus bas pour les deuxièmes et troisièmes trimestres, là aussi indépendamment de l'année d'observation.

### 3. Une succession de mesures

Faisant suite à la réévaluation de la balance bénéfice/risque au niveau européen du valproate en 2015, l'ANSM a mis en place un programme de réduction des risques visant à réduire l'exposition au valproate chez les femmes en âge de procréer (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2015). Ce plan élaboré avec des professionnels de santé et des associations de patients a donné lieu à une modification des conditions de prescription et a été diffusé par l'ANSM sous forme notamment d'une lettre aux professionnels de santé. Cette lettre réinsiste sur les risques liés à la prescription et sur le devoir de ne pas prescrire – sauf en cas d'intolérance ou d'échec aux alternatives médicamenteuses de valproate et dérivés – « aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes ». Le programme introduit également qu'en cas de prescription dans cette population, une brochure d'information doit être remise, un accord de soins doit être signé par la patiente et la primo-prescription ainsi que le renouvellement annuel sont limités aux neurologues, psychiatres et pédiatres.

Toutefois, devant des chiffres épidémiologiques encore élevés d'exposition, l'ANSM prend la décision de contre-indiquer les spécialités Dépakote® et Dépamide® (soit celles utilisées dans le trouble bipolaire) dans cette population en 2017. La non contre-indication de toutes les spécialités dérivées du valproate tient à la différence d'indication. Les psychiatres consultés ont estimé que des alternatives au valproate de sodium étaient disponibles pour le traitement du trouble bipolaire, contrairement aux neurologues consultés pour l'indication épilepsie (Casassus, 2017). L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a également été saisie par l'ANSM afin d'étendre cette contre-indication au niveau européen. Suite à l'arbitrage de l'EMA qui entérine les décisions prises par l'ANSM, un communiqué est alors publié sur le site de l'ANSM pour annoncer les nouvelles mesures (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018a) : un pictogramme est imposé sur les boîtes de médicament ([figure 11](#)), ainsi que sur la carte devant être remise à la patiente et les AMM des différentes spécialités sont modifiées.





Figure 11 : Pictogramme figurant sur les boîtes de Dépakote®

Les RCP du Dépakote® et du Dépamide® sont mis à jour et mentionnent les conditions d'utilisation de ces spécialités sous l'intitulé « programme de prévention de la grossesse ». Pour le valproate de sodium, la prescription chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte ne s'envisage qu'en l'absence d'alternative thérapeutique et au respect des conditions suivantes <sup>4</sup>:

- Information de la patiente et compréhension de sa part concernant les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux en cas de grossesse avec exposition *in utero* au valproate ;
- Réalisation de tests de grossesse avant la mise sous traitement et pendant la durée du traitement ;
- Contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement ;
- Réévaluation annuelle de l'indication du traitement par un médecin spécialiste du trouble bipolaire ;
- Consultation médicale nécessaire préalablement à un projet de grossesse et en urgence si découverte de grossesse ;
- Implication de la patiente : brochure d'information et signature du formulaire annuel d'accord de soins.

Il appartient au prescripteur de s'assurer de la satisfaction de ces éléments.

---

<sup>4</sup> Selon le RCP du Dépakote®, accessible sur <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

#### 4. Effets des mesures sur le mésusage

Le suivi réalisé par le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE sur la période 2013 – 2018 montre une diminution des grossesses exposées de près de 80% (-76% dans l'épilepsie et -82% dans le trouble bipolaire), avec un fléchissement plus prononcé à partir de 2015, année de la mise en place du programme de réduction des risques (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2020a; Dray-Spira, 2020). Sur cette période, la dynamique est sensiblement la même quelle que soit l'indication (figure 12).

#### Evolution 2013-2018 (selon l'année de fin de grossesse)

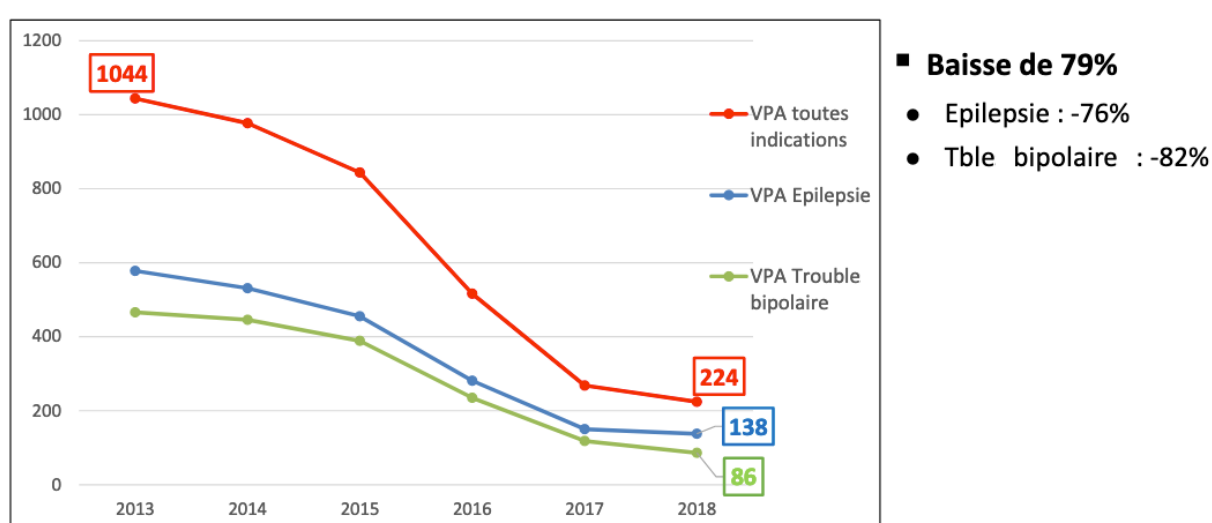


Figure 12 : Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque selon Dray-Spira, 2020)

#### C. La question des alternatives au valproate

Les réductions d'exposition témoignent de la réceptivité des prescripteurs aux mesures prises par les autorités. Les données épidémiologiques ne permettent pas de savoir si lors de la prescription de valproate chez une femme en âge de procréer, la conformité aux recommandations (pour rappel : en cas d'échec ou d'intolérance au lithium pour le trouble bipolaire) était rencontrée. Nous ne savons pas non plus si l'ensemble des conditions (accord de soins signé, test de grossesse préalable, etc.) étaient présentes. Néanmoins, l'écart d'exposition entre le premier trimestre et les suivants dans l'indication trouble bipolaire vu dans la figure 10 et moins présent dans l'indication épilepsie peut surprendre. Une hypothèse possible est que, dans l'indication Épilepsie, la substitution de ce traitement n'a pu se faire au regard de la balance bénéfice/risque – comme en témoigne la non contre-indication des dérivés

du valproate dans cette indication. A l'inverse, dans le trouble bipolaire, une substitution vers un autre traitement a pu se produire : soit vers les sels de lithium soit des AP2G (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone) ou encore la lamotrigine<sup>5</sup>.

Les sels de lithium bénéficient d'une mise en garde (et non d'une contre-indication) quant à son emploi chez les femmes en âge de procréer. La iatrogénie du lithium dans cette situation est essentiellement marquée dans les 60 premiers jours de la grossesse, période de l'organogénèse cardiaque, avec survenue de maladie d'Ebstein (Nora et al., 1974; Weinstein & Goldfield, 1975). Toutefois, les données récentes d'une cohorte suivant plus d'un million de femmes américaines entre 2000 et 2010 publiées dans le NEJM en 2017 confirment le risque de malformations cardiaques, mais le relativise, avec un risque relatif (RR) de 1,65 comparés aux grossesses non exposées (Patorno et al., 2017). Quant à l'efficacité du lithium, son AMM concerne toutes les phases du trouble bipolaire (à l'exception du traitement curatif de l'épisode dépressif bipolaire, mais indication que n'a pas non plus le valproate) et il a montré une efficacité significative dans la réduction du suicide contre placebo et une tendance globale supérieure comparée aux autres traitements du trouble bipolaire (Cipriani et al., 2013). Les AP2G sont d'emploi possible chez les femmes enceintes et en âge de procréer. Il est à noter que deux méta-analyses de 2011 (Cipriani et al., 2011; Yildiz et al., 2011) ont démontré une meilleure efficacité des AP2G, notamment la rispéridone et l'olanzapine, dans le traitement de l'épisode maniaque comparativement au valproate. Ces données populationnelles questionnent ainsi sur la justification (étape 3a de la prescription rationnelle de l'OMS : *pourquoi celui-ci et pas un autre ?*) et l'adaptabilité au patient (étape 3b: *ce traitement est-il adapté au patient à qui il est destiné ?*) de la prescription de valproate dans la population des femmes enceintes et en âge de procréer. En d'autres termes, si une balance bénéfice/risque en faveur d'un traitement autre que le valproate a permis l'arrêt du valproate à la découverte de la grossesse pour le trouble bipolaire, il est possible que cette balance ait déjà été en faveur de l'alternative au valproate avant la grossesse, tout du moins au moment de sa prescription.

---

<sup>5</sup> A choisir en fonction là aussi des caractéristiques de la patiente : polarité thymique prédominante, comorbidités, polymédication, ...

## **Synthèse**

La prescription de valproate de sodium pour un trouble bipolaire dans la population des femmes enceintes et en âge de procréer met en exergue là aussi des éléments de mésusage liés au contexte de prescription. La prise en compte des caractéristiques du patient dans ce cas détermine une balance bénéfice/risque *a priori* en défaveur de la prescription de ce traitement. Ici, les mesures prises par l'ANSM ont surtout visé à modifier le cadre réglementaire de prescription et de distribution (ici conditionnement) du médicament. Ces mesures ont eu un effet indéniable sur le taux de grossesses exposées à partir de 2015.

## D. Un mésusage par défaut d'emploi : la clozapine

### 1. Généralités sur la clozapine

La clozapine est un antipsychotique au caractère atypique à bien des points. Cette molécule est effectivement habituellement classée dans la catégorie des antipsychotiques atypiques ou AP2G, par opposition aux premières générations (AP1G) ou *neuroleptiques* (dénomination relative à leur effet indésirable principal – le syndrome extra-pyramidal dû à l'antagonisme sur les récepteurs D<sub>2</sub> du striatum – littéralement « qui prend le nerf ») qui furent les premières molécules mises sur le marché (entre les années 50 et 80). Cette propriété d'effets sous-corticaux était un des éléments essentiels à posséder selon Delay et Deniker pour qu'une molécule puisse être considérée comme ayant une activité antipsychotique ; il s'agit du *dogme français* des neuroleptiques (Llorca & Pere, 2004). D'un point de vue clinique, les AP2G se distinguent, non par une différence d'efficacité vis-à-vis de leurs prédécesseurs, mais par leur moindre propension à générer des syndromes extra-pyramidaux lors de leur utilisation. Cette atypicité des AP2G, d'un point de vue pharmacologique, est putativement liée à l'antagonisme sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> ; cet antagonisme favorisant la libération de dopamine (DA) dans le striatum (Stahl, 2021). La clozapine, pharmacologiquement, possède bien cet antagonisme 5-HT<sub>2A</sub>, mais également une affinité extrêmement faible pour le récepteur D<sub>2</sub> (Correll, 2010). Cliniquement cela se traduit, non pas par une simple diminution de fréquence de survenue et d'intensité, mais par une quasi-absence d'effets extra-pyramidaux lors de son utilisation (Huhn et al., 2019; Leucht et al., 2009, 2013). Cette propriété unique (à l'exception dans une moindre mesure de la quétiapine) rend son utilisation possible dans les manifestations psychotiques survenant dans la maladie de parkinson et les autres démences sous-corticales (démence à corps de Lewy, etc.). Par ces aspects de tolérance liés à son profil pharmacologique singulier, la clozapine est bien un atypique, allant même jusqu'à remettre en cause le dogme français des antipsychotiques. Il se démarque aussi des autres AP2G, si tant est que les autres AP2G constituent une classe homogène cliniquement et pharmacologiquement (Correll, 2010; Leucht et al., 2009; Stahl, 2021).

La clozapine ne fait pas partie des antipsychotiques les plus récents mis sur le marché. Elle a bénéficié d'une première période de mise à disposition à partir de 1970 dans le traitement de la schizophrénie, mais fut retirée suite à 16 cas d'agranulocytose (dont 8 mortels) survenus en Finlande en 1976 (Huguet et al., 2013). Le retour de la clozapine dans le traitement de la schizophrénie est dû à l'étude pivot de Kane en 1988, où fut montrée sa supériorité d'efficacité

dans la schizophrénie résistante (Kane et al., 1988). Ces résultats ont alors remis en cause le dogme anglo-saxon d'efficacité des antipsychotiques qui voulait que tous soient égaux (Llorca & Pere, 2004). Les études suivantes, jusqu'aux méta-analyses les plus récentes, confirmeront cette supériorité d'efficacité comparée aux autres antipsychotiques sur l'amélioration de différentes dimensions cliniques de la schizophrénie, la réduction de la mortalité (notamment par suicide) et le taux de ré-hospitalisations (Huhn et al., 2019; Leucht et al., 2013; Meltzer et al., 2003; Tiihonen et al., 2009, 2019).

## 2. Une prescription règlementée

En France, la clozapine bénéficie d'une AMM depuis 1991. Le problème de sécurité d'emploi de la clozapine (risque d'agranulocytose principalement, mais aussi de myocardite) a restreint son indication aux schizophrénies « résistantes », conformément aux conditions de l'étude de 1988. Le RCP de la clozapine mentionne dès ses premières lignes la limitation d'indication de la prescription, ainsi le risque d'agranulocytose imposant la réalisation de NFS hebdomadaires, puis mensuelles.

« Son utilisation doit être limitée aux patients :

- atteints de schizophrénie, qui ne répondent pas ou qui sont intolérants au traitement par les médicaments antipsychotiques et aux patients parkinsoniens présentant des troubles psychotiques lorsque d'autres stratégies thérapeutiques ont échoué
- qui, initialement, présentent une numération - formule leucocytaire normale (nombre de globules blancs  $\geq 3500/\text{mm}^3$  [ $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ] et un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles PNN  $\geq 2000/\text{mm}^3$  [ $2 \times 10^9/\text{l}$ ]) et
- chez lesquels le nombre de globules blancs et le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles pourront être déterminés régulièrement aux intervalles suivants : une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement et, ensuite, au moins toutes les 4 semaines durant toute la durée du traitement. Cette surveillance doit être poursuivie tout au long du traitement et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt complet de la clozapine. »

*Extrait du RCP de la clozapine*

### 3. Une prescription recommandée

Bien que la définition de la résistance ne soit pas consensuelle, toutes les RCP, ou presque, s'accordent sur la nécessité d'au moins 2 échecs de séquences d'antipsychotiques avant l'initiation de la clozapine (HAS: Haute Autorité de Santé, 2007a; Hasan et al., 2012; Keepers et al., 2020; NICE, 2014; Remington et al., 2017). La durée de ces séquences et le pourcentage de réduction du critère clinique pour affirmer l'échec de l'antipsychotique sont plus hétérogènes selon les données de la littérature et recommandations. Ainsi, la clozapine est pour ces recommandations le seul traitement de référence de la schizophrénie résistante, aucun autre traitement ni association de traitement ne lui étant comparable en termes d'efficacité dans cette indication (Dold & Leucht, 2014; Mustafa, 2013; Warnez & Alessi-Severini, 2014). Pour plusieurs auteurs constatant un nombre conséquent de lignes thérapeutiques avant l'introduction de la clozapine, les résultats de l'étude *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE)<sup>6</sup> appuient sur le fait que la clozapine doit être prescrite après 2 et non 3 échecs d'antipsychotiques pour les sujets ayant une schizophrénie (Bogers et al., 2016; Carpenter & Buchanan, 2008).

### 4. Un mésusage par sous-utilisation

Il est estimé que 20 à 30% des sujets avec schizophrénie souffrent d'une forme résistante et que dans l'indication de schizophrénie résistante, la clozapine est efficace pour 60% des sujets (Iqbal et al., 2003; Kronig et al., 1995; T. A. Moore et al., 2007; Schulte, 2003). A partir de ces données, Bogers et al. ont estimé que le taux théorique de prescription de clozapine pour les sujets avec schizophrénie devrait être de 12 à 18% (Bogers et al., 2016).

Or, ce taux de prescription de clozapine est loin d'être atteint, avec certaines disparités en fonction des pays. Aux Etats-Unis, il est estimé à 2% (Warnez & Alessi-Severini, 2014), et en France à 3% (Mouaffak et al., 2016). Également, quand prescrite, la clozapine arrive plus tardivement que cela est recommandé. En 2004, une étude rétrospective portant sur près de 2800 sujets avec schizophrénie des régions d'Auckland et du Northland en Nouvelle-Zélande retrouvait, pour 917 patients, un délai moyen de 9,7 ans et un nombre moyen de 3,5 antipsychotiques entre le début de la maladie et l'initiation de la clozapine (Wheeler, 2008). Dans une étude de Howes et al. en 2012, pour 149 patients britanniques, la durée moyenne

---

<sup>6</sup> Vaste étude menée aux Etats-Unis visant à comparer l'efficacité des différents antipsychotiques.

avant l'instauration de la prescription de clozapine était de 4 ans après avoir tenté plus de 5 autres séquences de traitement par antipsychotiques (Howes et al., 2012).

### **Synthèse**

Le bon usage de la clozapine quant à son indication est à l'interface entre une réglementation restrictive de sa prescription pour des questions de sécurité (deux échecs ou plus avec une surveillance hématologique) et une promotion de sa prescription par les recommandations de bonne pratique du fait de son efficacité (pas plus de deux séquences préalables). En cas de schizophrénie résistante, il s'agit du seul traitement recommandé. Les données disponibles font toutefois apparaître un mésusage par une sous-prescription ou une prescription trop tardive là où elle serait attendue.



## E. Le mésusage des IPP

### 1. Généralités sur les IPP

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments antiacides hautement efficaces. Leur efficacité s'est rapidement montrée meilleure que pour les molécules préalablement disponibles (anti-H2 et analogues des prostaglandines) tout en montrant un profil de tolérance acceptable (Colin-Jones, 1995; Savarino et al., 2017; Strand et al., 2017). En France, cinq IPP ont été mis à disposition sur le marché entre les années 1989 pour l'oméprazole et 2000 pour l'ésoméprazole (énantiomère S de l'oméprazole).

### 2. Indications et modalités d'emploi des IPP

Les différentes AMM des 5 IPP disponibles en France se répartissent en différentes catégories :

- Ulcère gastro-duodéal (UGD) :
  - Traitement de celui-ci qu'il soit associé ou non à une infection à *Helicobacter Pylori*,
  - Prévention de sa survenue, notamment lors d'un traitement par Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) chez des patients présentant des facteurs de risque.
- Reflux Gastro-Duodéal symptomatique (RGO) :
  - Traitement
  - Prévention
- Œsophagite par reflux
- Syndrome de Zollinger-Ellison

La durée de prescription va différer en fonction du type de lésion, de sa localisation et l'association ou non à *Helicobacter Pylori* allant de 10 jours à 8 semaines. Comme mentionné plus haut, la prescription d'IPP en cas de traitement par AINS n'est pas systématique et est conditionnée à des situations précises identifiées comme celles des « patients à risques ».

Ces patients à risques sont les suivants <sup>7</sup>:

---

<sup>7</sup> Notons tout de même une légère discordance, les recommandations de bon usage fixent un seuil à > 65 ans, tandis qu'il est de 60 ans dans le RCP des IPP.

- Âge > 65 ans,
- Avec antécédents d'ulcères gastriques et duodénaux,
- Avec traitement concomitant par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde.

La prévention de l'UGD lié aux AINS justifie la prescription d'un IPP pendant la durée du traitement anti-inflammatoire, donc de courte durée dans la majorité des cas. Aucun médicament n'a d'AMM pour le traitement préventif des lésions gastroduodénales dans les situations de stress en dehors de facteurs de risques.

### 3. Données de consommation

Selon le rapport des ventes de médicaments en France, les ventes d'IPP en France étaient de 80 millions de boîtes en 2013 avec une augmentation constatée de 20% entre 2010 et 2013 (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2014). Une étude conduite par l'ANSM en 2015, à partir de données du Système National des Données de Santé (SNDS) sur les prescriptions ambulatoires d'IPP, montre que les IPP étaient consommés au moins une fois par 16 millions de français (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018c, 2018d; Lassalle et al., 2020).

En 25 ans les IPP sont devenus un incontournable du panorama médicamenteux français et la dépense de santé liée au remboursement des IPP de ville s'élevait à 378 millions d'euros en 2018. Rapportée au nombre d'habitants et malgré les économies faites avec la mise à disposition des génériques, le coût des IPP en France reste supérieur à celui observé dans les autres pays (Bégaud & Costagliola, 2013). La progression constatée, au fur et à mesure des années, peut légitimement questionner du fait de l'absence de nouvelles indications de prescriptions pour ces médicaments et d'une consommation ayant dépassé la simple substitution des agents pharmacologiques préalablement disponibles comme les anti-H2 (Savarino et al., 2017).

### 4. Iatrogénie de la consommation des IPP :

Le meilleur profil de tolérance à court terme des IPP a été souligné (HAS: Haute Autorité de Santé, 2020a), néanmoins, comme tout médicament, leur emploi n'est pas dénué d'effets indésirables. Certains effets indésirables comme les céphalées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées et flatulences sont de survenue rapide après administration de l'IPP. Leur fréquence se situe entre 1 et 4% (Esteves et al., 2017; Martin et al., 2000).

En cas de polymédication, la prise d'IPP peut amener à des modifications de l'absorption de certains médicaments lorsque celle-ci est pH-dépendante et aboutir à des sous-dosages ou des surdosages (Durand et al., 2012). Les molécules oméprazole, ésoméprazole et lansoprazole ont montré une activité inhibitrice sur les cytochromes P450 2C19 (Drepper et al., 2012; Zvyaga et al., 2012). Si ces interactions pharmacocinétiques constatées *in vitro* sont débattues quant à leur pertinence en vie réelle (Drepper et al., 2012), le RCP du clopidogrel précise bien que, par mesure de précaution, l'association avec l'oméprazole et l'ésoméprazole est déconseillée ; le pantoprazole moins pourvoyeur d'interactions doit leur être préféré.

D'autres effets indésirables ont été observés dans des études de cohortes chez des patients traités par IPP au long cours. Les preuves les plus solides concernent le risque augmenté de colite à *Clostridium difficile* et de fracture de hanche chez les sujets âgés (Abraham, 2012). Des données sont également en faveur d'une augmentation des incidences d'hypomagnésémie, pneumonies communautaires, néphrites interstitielles, ostéoporoses, carcinomes gastriques, ... (Forgacs & Loganayagam, 2008; Savarino et al., 2016; Yang et al., 2006). Des données contradictoires existent sur un risque augmenté de survenue de cancer pancréatique chez des patients ayant reçu de fortes doses cumulées d'IPP (Bradley et al., 2012; Hicks et al., 2018; Lassalle et al., 2022; J. K. Lee et al., 2020). Bien que biologiquement plausibles (Sheen & Triadafilopoulos, 2011), ces événements sont rares et que la qualité des études faisant émerger ces signaux soit reconnue comme globalement faible (Savarino et al., 2016), la prescription massive des IPP ne doit pas faire négliger ce risque au long cours, spécialement dans les populations vulnérables (sujets âgés, dénutris, ...) (Sheen & Triadafilopoulos, 2011).

## 5. Le mésusage des IPP

### a. Quelques chiffres de mésusage

Dès 2000, dans une étude rétrospective sur 200 patients australiens hospitalisés, Naunton et al. retrouvent une prescription conforme aux recommandations nationales de l'époque pour seulement 37% de leur échantillon (Naunton et al., 2000). Ce phénomène important est aussi rapporté dans la revue de Naunton et al. sur 34 études internationales entre 2000 et 2016 concluent à un taux de prescriptions inappropriées (ambulatoires et hospitalières) d'IPP de 50% (Naunton et al., 2018). Deux moments clés de la prescription sont concernés : l'instauration et le renouvellement.

### b. Une prescription non conforme aux indications

Des prescriptions d'IPP chez des patients non-considérés comme « à risques » selon le RCP ont été repérées, au même titre que des prescriptions d'IPP pour des lésions chimio ou radio-induites de patients traités pour un cancer, ainsi que des prescriptions pour le traitement de manifestations extra-digestive de RGO (toux, douleur thoracique extracardiaque, etc.) (Scarpignato et al., 2016; Yadlapati & Kahrilas, 2017). En France, dans l'étude conduite par l'ANSM sur les données du SNDS national sur l'année 2015, plus de la moitié des consommateurs incidents (53%) avait une prescription d'IPP associée à un AINS ; cependant, parmi ces sujets, une large majorité (presque 80%) n'avait pas de facteurs de risque retrouvés qui auraient justifié d'une prophylaxie par IPP. Bien que les données manquantes inhérentes à l'utilisation du SNDS ne permettent pas d'affirmer le mésusage pour tous dans ces situations, les auteurs soulignent que les chiffres sont vraisemblablement sous-estimés (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018c, 2018d; Lassalle et al., 2020).

Bien que les médecins généralistes soient les principaux prescripteurs d'IPP, les prescriptions hospitalières sont aussi pourvoyeuses de mésusage des IPP (Forgacs & Loganayagam, 2008). Dans une revue de 7 études chez des patients hospitalisés, Durand et al. retrouvent un taux de prescriptions d'IPP inappropriées – pour mauvaise indication – de 50% avec des écarts allant de 25 à 70% (Durand et al., 2012), notamment pour la prévention des ulcères de stress. L'étude de Chia et al. sur plus de 1000 patients d'un hôpital de Singapour, retrouve que moins de la moitié des sujets traités (45%) justifiaient d'une prescription d'IPP et un tiers des prescriptions inappropriées avait pour motif une anémie sans saignement digestif haut (Chia et al., 2014).

### c. Une prescription dépassant la durée recommandée

Le renouvellement des prescriptions au-delà de la durée recommandée est également problématique. Dans l'étude française sur les données du SNDS (Lassalle et al., 2020), une prescription de plus de 6 mois concernait 4% des nouveaux consommateurs et 10% des sujets âgés de 65 ans et plus. Si les prescriptions émanaient majoritairement de médecins généralistes (69%), la prescription d'IPP en sortie d'hospitalisation ainsi que la transition entre le soin hospitalier et le relais ambulatoire étaient également des moments associés à une durée de prescription excessive. Si la prescription peut être justifiée dans certains ulcères de stress en soins intensifs (en cas de présence de facteurs de risque), pour 80% des 248 patients de l'étude de Murphy et al., la prescription était poursuivie à la sortie de l'unité (Murphy et al., 2008). La

poursuite des IPP à la sortie de l'hôpital a également été investiguée par Grant et al. chez des sujets néo-zélandais : 40% des sujets n'avaient pas d'indication justifiée d'IPP pendant l'hospitalisation, deux tiers de ceux-ci les continuaient à la sortie et encore six mois après (K. Grant et al., 2006).

#### d. Des facteurs liés aux patients ?

Dans l'étude de Muheim et al., la présence de maladie chronique était le facteur le plus prédictif d'une prescription inappropriée d'IPP (Muheim et al., 2021), l'âge élevé ainsi que l'emploi de médicament augmentant le risqué hémorragique également. Des études danoises (Haastrup et al., 2016), hollandaises (van Boxel et al., 2009) et canadiennes (Targownik et al., 2007) ont également retrouvé un lien entre une situation sociale défavorisée (et un bas niveau éducatif pour (van Boxel et al., 2009)) et une exposition prolongée aux IPP.

### 6. Les actions engagées contre le mésusage

#### a. En France

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a publié des RBP quant à l'usage des IPP dès 2007 (AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2007). L'usage doit être « raisonné », est-il précisé dans les principaux messages. Les indications et non-indications y sont mentionnées, de même que la démarche diagnostique avant de prescrire un IPP dans certaines situations : « si l'endoscopie peut être pratiquée dans un délai raisonnable, il n'y a pas lieu d'initier la prescription d'IPP avant celle-ci ». Il est également précisé que l'éradication d'*Helicobacter Pylori* dispense d'un antisécrétoire au long cours.

Une première fiche BUM a été publiée par la HAS en 2009 dans le contexte de la surconsommation d'IPP (HAS: Haute Autorité de Santé, 2009). Les durées de prescription sont rappelées, de même que les indications injustifiées suivantes :

- la dyspepsie fonctionnelle sauf si un RGO y est associé ;
- la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisées dans le cadre d'affections aiguës chez des patients ne présentant pas de critères de risques c'est-à-dire ayant moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde.

En 2020, le constat d'un usage toujours massif des IPP malgré la précédente fiche de bon usage de 2009 amène la HAS à entamer une mise à jour de la fiche BUM et à diffuser les bonnes pratiques de dé-prescription des IPP (HAS: Haute Autorité de Santé, 2020b).

Ciblant principalement les médecins généralistes, les pharmaciens d'officines et les patients, ainsi que secondairement les médecins spécialistes cardiologues, gastro-entérologues et rhumatologues du fait des co-prescriptions, les enjeux de cette mise à jour sont de :

- lutter contre le mésusage dans certaines situations cliniques, en particulier dans le cadre de co-prescription systématique non justifiée dans l'ulcère et en cardiologie ;
- encourager des posologies adaptées avec un raccourcissement des durées de traitement et un respect des doses minimales actives, notamment dans le RGO ;
- proposer des actions de dé-prescription en ciblant les renouvellements de prescription, tout particulièrement chez le sujet de plus de 65 ans, sur le modèle québécois<sup>8</sup>.

Cette démarche a été accompagnée d'un communiqué de presse de la HAS appelant à changer les pratiques professionnelles et les habitudes des patients (HAS: Haute Autorité de Santé, 2020a). Une dynamique de dé-prescription et une prescription rationnelle y sont appelées de façon urgente et prioritaire. Trois situations sont notamment ciblées :

- les prescriptions inutiles ;
- les prescriptions prolongées ;
- les prescriptions trop fréquentes aux personnes les plus âgées et aux nourrissons ou jeunes enfants.

### b. A l'étranger

Le modèle québécois évoqué *supra* fait référence aux mesures administratives prises dans la région de Québec où les durées de remboursement des IPP ont été encadrées avec un remboursement pour une durée maximale de 90 jours par an chez les sujets de 18 ans et plus (sauf exceptions).

---

<sup>8</sup> L'action basée sur le modèle québécois ne sera finalement pas retenue.

D'autres pays ont également engagé des campagnes de dé-prescription comme les Etats-Unis, avec le programme *Choosing Wisely*<sup>9</sup>, ou la Suisse (Cassel & Guest, 2012; Muheim et al., 2021). Toutefois, une revue systématique des essais contrôlés randomisés évaluant les programmes de dé-prescriptions en soins primaires retrouvent la classe des IPP (au même titre que 3 autres psychotropes : les benzodiazépines, les antidépresseurs et les antipsychotiques) comme classe résistante à ces programmes malgré des interventions intensives (Dills et al., 2018).

Concernant l'information relative aux complications potentielles des IPP, la FDA a rajouté le risque fracturaire comme information à délivrer au patient en cas de traitement prolongé et recommande la recherche de *Clostridium difficile* en cas de survenue de diarrhée sous IPP (Esteves et al., 2017).

### **Synthèse**

L'émergence rapide d'une consommation massive pour des IPP a révélé la question du mésusage pour bien des points. Comme pour les traitements psychotropes, nous voyons des similitudes sur les facteurs de ce mésusage : prescriptions injustifiées (hors des indications de l'AMM), prescriptions non adaptées au patient (sujets âgés, co-médications) et prescriptions anormalement longues.

Ce mésusage par des prescriptions excessivement longues en dehors du cadre préalablement défini et inscrit dans le RCP a vu émerger de nouvelles complications, indétectées préalablement.

Plusieurs mesures, notamment l'élaboration d'une fiche BUM, ont été émises par la HAS. La fiche BUM de 2009 ne semble avoir eu que peu d'effet sur la consommation, d'où sa réactualisation en 2020.

L'exemple des IPP illustre également qu'une perception potentiellement erronée du traitement (méconnaissance des effets indésirables et des indications) par le prescripteur va altérer la juste évaluation de la balance bénéfique/risque au moment de la prescription.

---

<sup>9</sup> Nous en dirons quelques mots dans la partie [Discussion](#).

## II. Le mésusage du fait d'un usage inapproprié (ou du fait du patient)

La partie précédente a illustré avec plusieurs spécialités médicamenteuses des cas de mésusage du fait de prescriptions injustifiées, excessives (ou au contraire absentes) ou encore non adaptées aux populations ciblées. La détection des signaux de mésusage liés à la prescription a pu amener à des actions de la part de la HAS et de l'ANSM pour corriger cela. Dans son communiqué de 2020 relatif aux IPP, la HAS appelle – en plus d'un changement des pratiques professionnelles – à un changement des habitudes des patients. Une fois le traitement prescrit, quel usage va en faire le patient ? Dans cette partie, nous allons donc nous intéresser aux problématiques de mésusage du côté des patients.

### A. Le problème de la pharmacodépendance : le cas du zolpidem

#### 1. Généralités du zolpidem

Parmi les BZD/Z, le zolpidem, un hypnotique de courte demi-vie, est un des plus consommés en France comme aux Etats-Unis avec un usage croissant depuis sa commercialisation à la fin des années 1980 (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2013; Morlock et al., 2006). Cette molécule possédant une affinité très forte pour la sous-unité alpha-1 du récepteur GABA<sub>A</sub> a longtemps été réputée pour ne pas induire de dépendance, sur la base d'une littérature pré-clinique ne mettant pas en évidence cet effet, contrairement aux benzodiazépines classiques (Holm & Goa, 2000).

En France, le zolpidem a obtenu une AMM en 1987. Les indications du RCP sont à l'image des benzodiazépines hypnotiques, limitées : traitement symptomatique de l'insomnie invalidante et transitoire. Limitée est également sa durée de prescription : 4 semaines, sevrage inclus. Une recommandation posologique est précisée pour les sujets âgés de plus de 65 ans : prescription à demi-dose.

Pourtant, nous l'avons vu précédemment dans la partie consacrée à l'exemple des BZD/Z, les données de consommation du zolpidem vont à l'encontre d'un usage qui serait restreint à des indications limitées, pour une durée limitée et faisant preuve de modération dans la population fragile des sujets âgés.

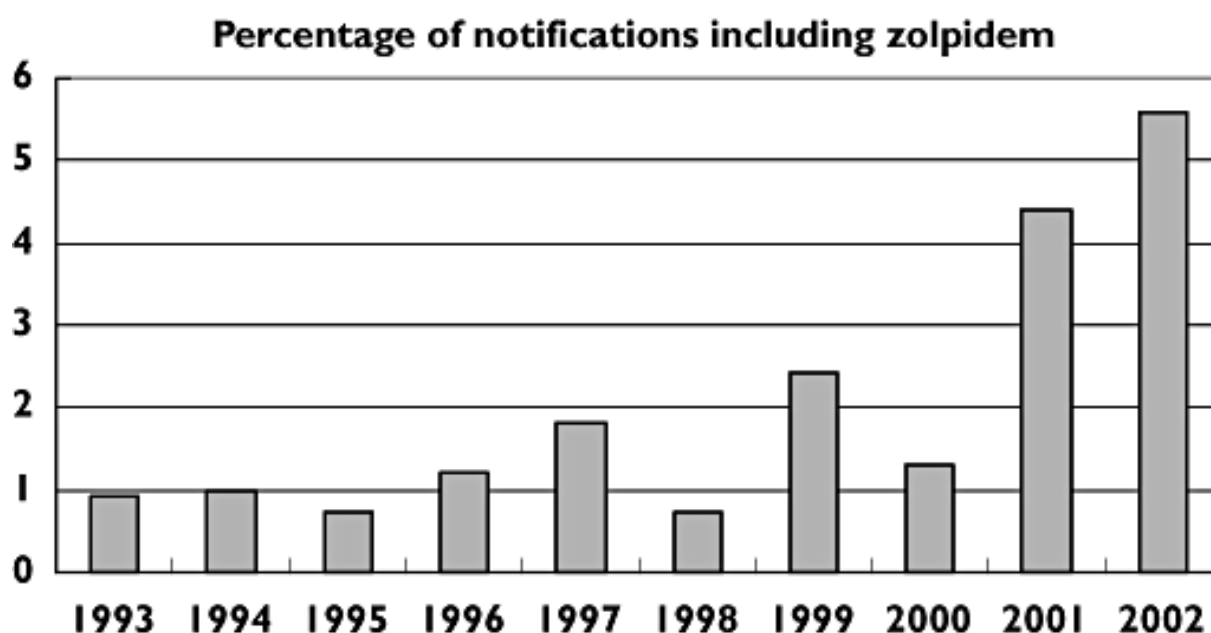


## 2. Le mésusage du zolpidem

Ce constat a questionné l'émergence d'un usage non-conforme pour le zolpidem qui n'était jusqu'ici pas décrit dans la littérature précédant sa commercialisation. Dès les premières années suivant sa commercialisation, sont apparus des signaux de mésusages à l'initiative du patient pour le zolpidem, que ce soit en France (Victorri-Vigneau, Dailly, et al., 2007; Victorri-Vigneau et al., 2013), comme à l'étranger (Ball & Albright, 2008).

Une première étude, à l'initiative de l'ANSM et réalisée par le CEIP-A de Nantes, rapporte les évolutions de différents indicateurs du potentiel de dépendance du zolpidem sur la période 1993 – 2002.

Les notifications spontanées de cas d'abus et de dépendance du zolpidem par les professionnels de santé au réseau d'addictovigilance ont connu une augmentation entre 1993 et 2002, prenant de plus en plus de place, en pourcentage, des notifications totales comme illustré sur la [figure 13](#) (Victorri-Vigneau, Dailly, et al., 2007). Cela atteste effectivement d'un mésusage croissant.



*Figure 13 : Pourcentage de notifications concernant le zolpidem signalées au réseau français des CEIP-A sur une période de 10 ans (selon Victorri-Vigneau, Dailly, et al., 2007)*

Également, l'enquête épidémiologique OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible) a montré une augmentation croissante de la part du zolpidem parmi les ordonnances

falsifiées notifiées sur la période de 1995 à 2002 (figure 14). De plus, le zolpidem est passé de la 6<sup>ème</sup> médication la plus fréquente dans l'enquête OSIAP à la première en 2004. Cette donnée suggère la participation active du consommateur, *via* le détournement de l'ordonnance, au mésusage du médicament.

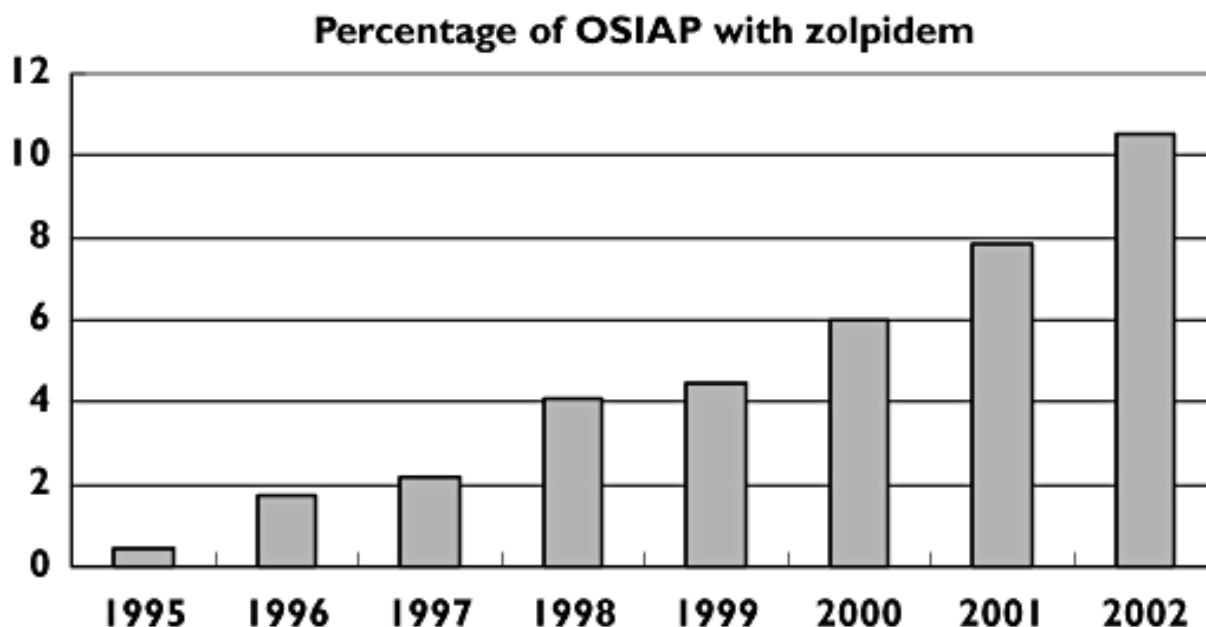


Figure 14 : Pourcentage de prescriptions falsifiées ou contrefaites concernant le zolpidem signalées au réseau français des CEIP-A (selon Victorri-Vigneau, Dailly, et al., 2007).

Les données de l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) montrent aussi, ce qui était également constaté dans les notifications, un mésusage par détournement de la voie d'administration indiquée par le RCP avec des prises de zolpidem par voie intra-veineuse.

Enfin, avec l'appui des données des cas cliniques d'abus et dépendances, ce premier rapport permet la caractérisation des consommateurs ayant un mésusage du zolpidem et fait apparaître deux profils distincts : l'un prenant bien le traitement à visée hypnotique, mais augmentant rapidement les doses au-delà des 10 mg recommandés par le RCP et multipliant les prises du fait du phénomène de tolérance à l'effet hypnotique et de la demi-vie courte du médicament ; le second profil, caractérisé par des patients plus jeunes, se démarque par un usage à visée récréative, *via* les effets stimulants paradoxaux de type amphétaminiques du zolpidem, avec des prises survenant tout au long de la journée et des doses totales journalières nettement plus élevées (300 mg/jour en moyenne) (Victorri-Vigneau, Dailly, et al., 2007).

Il est intéressant de noter que l'évaluation comparative entre la zopiclone et le zolpidem, au niveau pharmacoépidémiologique sur les bases de données de remboursement de l'assurance maladie (Victorri-Vigneau et al., 2013), ainsi que l'évaluation de la sévérité de la consommation des cas répertoriés dans les notifications spontanées, montre une différence entre les deux produits (Rousselet et al., 2017). La zopiclone, pourtant très proche du zolpidem et possédant strictement les mêmes indications et modalités d'usage selon leur RCP respectif, montre un potentiel de dépendance bien inférieur au zolpidem et n'est pas associé à la présence des deux typologies de consommateurs décrits pour le zolpidem.

### 3. Des premières mesures réglementaires inefficaces

En 2004, le RCP du zolpidem est mis à jour avec la mention explicite « une pharmacodépendance peut se matérialiser même à des doses thérapeutiques, et/ou pour des sujets qui ne présentent pas de facteur de risque individualisé ». Cette mesure met ainsi en garde le prescripteur au moment de choisir le traitement sur les risques que cela comporte, indistinctement du profil du patient.

Toutefois, l'efficacité de cette mesure peut légitimement être questionnée. Effectivement, le second rapport du CEIP-A de Nantes sur la période 2003 – 2010 retrouvait une augmentation du nombre de notifications spontanées liées au zolpidem comparée à la précédente période, une augmentation du pourcentage d'ordonnances falsifiées (figure 15) liées au zolpidem et la persistance de recherche d'effets détournés (euphorisants) pour des consommations de hautes doses de zolpidem (Victorri-Vigneau et al., 2014). L'analyse des ordonnances falsifiées de 2014 à 2017 a fait ressortir nettement en première position le zolpidem sur ces années (figure 16) (Lapeyre Mestre et al., 2017).

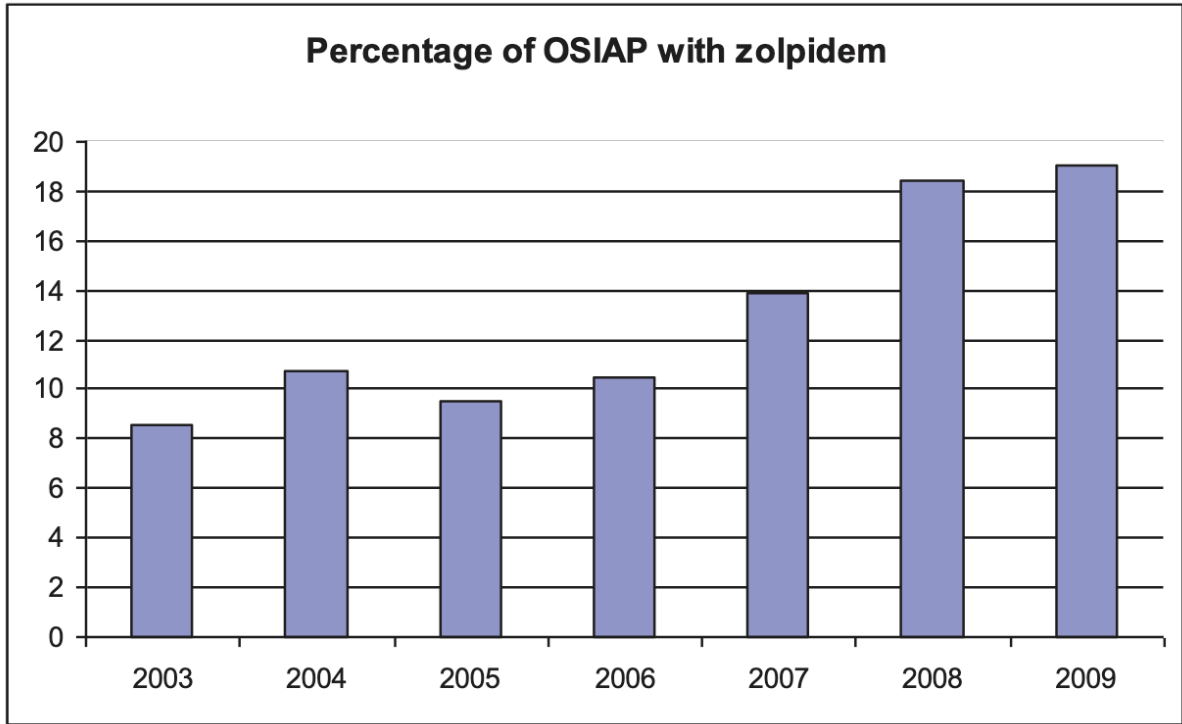


Figure 15 : Pourcentage d'OSIAP incluant du zolpidem déclarés au réseau des CEIP-A au cours du temps (selon Victorri-Vigneau et al., 2014)

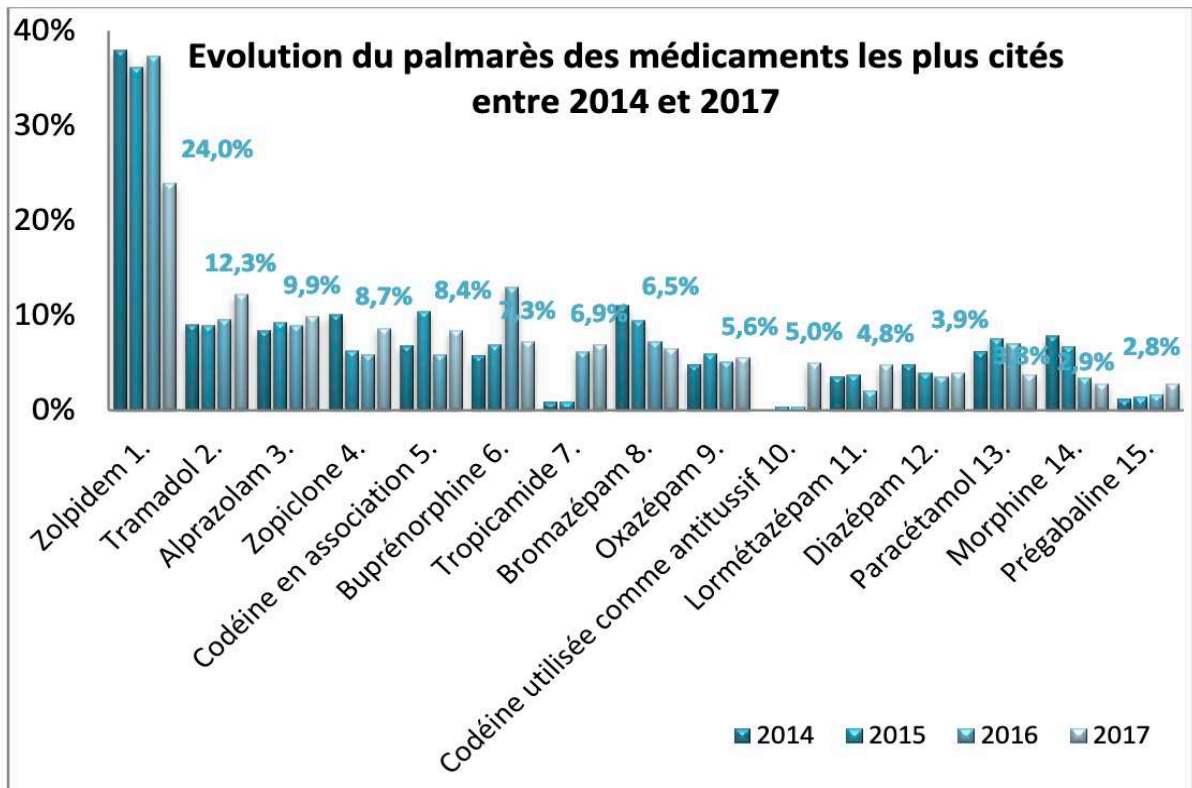


Figure 16 : Représentation des 15 médicaments figurant le plus sur les ordonnances falsifiées de 2014 à 2017 (selon Lapeyre Mestre et al., 2017)

A l'étranger également, différentes actions ont été entreprises devant le mésusage du zolpidem. Citons l'alerte de l'OMS sur le risque de dépendance du zolpidem dès 2001 et qui fut une des premières actions sur ce sujet (World Health Organization, 2001). En 2013, la FDA a émis deux communications sur la sécurité des médicaments relatives au zolpidem avec notamment le rappel des recommandations de prises au moment du coucher, de commencer à de faibles doses, ainsi que la vigilance liée à la conduite automobile le lendemain de la prise (Food and Drug Administration, 2013a, 2013b). L'une de ces campagnes a été accompagnée d'un fort relais médiatique, l'autre non ; également les messages clés de ces campagnes n'ont été fidèlement retranscrits dans les médias que par la moitié des médias (Woloshin et al., 2017).

#### 4. La réglementation française de 2017

En Janvier 2017, l'ANSM a modifié la réglementation sur les conditions de la prescription de zolpidem. Depuis avril de cette année-là, la prescription de zolpidem se fait sur une ordonnance sécurisée, avec mention de la posologie manuscrite et non renouvelable au-delà de 28 jours. L'ANSM justifie cette prise de position forte par la nécessité de « promouvoir le bon usage » et de « limiter les risques d'abus et de pharmacodépendance du zolpidem (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017b). Nous verrons différentes mesures (et leurs résultats) de l'impact de cette réglementation de 2017 dans la partie Résultats.

##### **Synthèse**

Le cas du zolpidem illustre la situation d'un mésusage à l'initiative du patient.

L'étude de son potentiel de dépendance avec les outils spécifiques de l'addictovigilance a permis la caractérisation de phénomènes de transgression (détournement de la voie d'administration, surdosage volontaire avec un usage éloigné de l'intention thérapeutique, falsification d'ordonnance, etc.) de la part du patient vis-à-vis de la prescription.

Cette étude a également permis la caractérisation clinique de profils de sujets avec des typologies distinctes de mésusage.

Les mesures successives prises par les autorités ont été peu efficaces amenant l'ANSM à modifier le cadre de prescription en 2017.

## B. La problématique de l'observance : le cas des antidépresseurs

Nous avons vu précédemment que pour bon nombre de patients consommant des BZD de façon chronique, la prescription d'un traitement de fond *ad hoc* comme d'un antidépresseur pour un EDC ou un trouble anxieux caractérisé serait attendue en lieu et place de benzodiazépines n'ayant plus d'indications au-delà de 12 semaines (HAS: Haute Autorité de Santé, 2008, 2017a). Dans l'enquête nationale de Santé Mentale comportant plus de 35 000 sujets interrogés entre 1999 et 2003, la consommation de BZD concernait effectivement 19,4% des sujets (Grolleau et al., 2008). Les antidépresseurs se positionnaient juste derrière avec 11,6% de la population. Or, seul un peu moins d'un tiers des sujets avec un diagnostic d'EDC bénéficiaient d'un traitement par antidépresseur. Si la prescription d'antidépresseurs ne doit pas suivre de façon systématique un diagnostic d'EDC<sup>10</sup> selon les recommandations HAS de 2017 (HAS: Haute Autorité de Santé, 2017a), dans cet échantillon les sujets étaient plus nombreux (37,2%) à bénéficier d'anxiolytiques. D'un autre côté, nous avons mentionné plus haut que les antidépresseurs faisaient partie des classes thérapeutiques qui étaient les plus « résistantes » aux campagnes de dé-prescription en médecine générale (Dills et al., 2018).

Si ces paramètres sont liés à la prescription – la bonne indication et la justification du renouvellement – il est légitime de s'intéresser aux écarts du bon usage du fait du patient pour cette catégorie de traitement. Le zolpidem illustre une consommation par excès à l'initiative du patient, qu'en est-il des consommations par défaut et donc de l'(in)observance ?

### 1. Le défi de l'observance

L'observance du patient est un paramètre essentiel pour le bon usage du médicament et donc le succès de la thérapeutique entreprise. Celle-ci se définit par un comportement caractérisé par la fidélité entre le traitement pris par le patient et le traitement prescrit par le médecin (Sabaté, 2001). Si les chiffres d'observance peuvent être très hétérogènes dans la littérature, de 3 à 88% en fonction des méthodologies employées (Drotar, 2000), il apparaît clair que l'inobservance constitue un frein majeur au bon usage du médicament. L'OMS a d'ailleurs déclaré que résoudre la problématique de l'inobservance serait bien plus efficace que n'importe

---

<sup>10</sup> Antidépresseurs non recommandés dans l'EDC d'intensité faible, possibles dans l'EDC d'intensité moyenne, systématiques dans l'EDC d'intensité sévère.

quel progrès médical (Sabaté et al., 2003). Les antidépresseurs ne font pas exception à la règle sur ce sujet (Solmi et al., 2020).

## 2. La durée de traitement par antidépresseurs

Les différents RCP des antidépresseurs, ainsi que les recommandations de la HAS de 2017, précisent que le traitement doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après obtention de l'euthymie pour le traitement d'un épisode dépressif (HAS: Haute Autorité de Santé, 2017a). Cette durée de traitement mentionnée est moins précise pour les troubles anxieux, les RCP parlant de « durée suffisante » mais ajoutant que cela peut se compter en mois. Parmi les conséquences d'un arrêt prématuré ou précoce du traitement antidépresseur, citons l'absence de rémission de l'épisode dépressif (Lingam & Scott, 2002) et la rechute si la rémission a été obtenue (Solmi et al., 2020; Solomon et al., 2000). Ainsi, le défaut d'observance par le patient aboutira à un mésusage.

## 3. Données d'observance des antidépresseurs

Dans la revue de littérature de Lingam et Scott sur la non-adhérence aux traitements des troubles de l'humeur à partir d'études publiées entre 1976 et 2001, les auteurs retrouvent un taux moyen d'arrêt des antidépresseurs de 30% lors du premier mois et jusqu'à 60% dans les trois mois suivant la primo-prescription (Lingam & Scott, 2002). Des données plus récentes sur l'analyse de plus de 170 000 sujets américains ayant eu un diagnostic de dépression et une primo-prescription d'antidépresseurs entre 2010 et 2012 retrouvent une bonne observance chez 71% de leurs sujets à 180 jours (Rossom et al., 2016). Toutefois, dans cette étude, la bonne observance était affirmée si le patient retournait à la pharmacie pour une nouvelle délivrance de traitement dans les 6 mois, une boîte ne pouvant contenir que 100 jours de traitement au maximum aux Etats-Unis.

Dans les essais cliniques pré-AMM, la mesure du taux d'abandon au cours de l'essai est citée comme un « proxy » de l'observance. Un taux d'abandon entre 20 à 40% est mentionné dans la littérature pour les antidépresseurs (Demyttenaere et al., 2001), avec la particularité que la mesure du taux d'abandon se fait généralement en même temps que le critère de jugement principal d'efficacité, à savoir entre 4 et 8 semaines, soit bien avant la fin théorique d'un traitement correctement conduit et que la tolérance est la principale raison d'abandon invoquée par les participants.

### a. Un problème de tolérance ?

Dans une étude menée en 2006 sur 110 patients hollandais initiant un traitement par antidépresseur, le fait de se voir prescrire un « nouvel » antidépresseur (à l'époque un ISRS) était significativement associé à une meilleure observance du traitement comparée aux antidépresseurs tricycliques (van Geffen et al., 2010). Cette donnée rejoint l'idée que si la tolérance est le principal élément cité comme raison d'abandon de traitement par les patients en début de traitement, l'apparition ISRS, IRSNa ainsi que de la miansérine, la mirtazapine et la vortioxétine, moins pourvoyeurs d'effets indésirables – notamment atropiniques – devrait grandement améliorer l'observance initiale (Demyttenaere, 2001). Cette hypothèse a effectivement été vérifiée dans un échantillon de 4860 nouveaux sujets danois démarrant un traitement antidépresseur avec un plus fort taux d'arrêt précoce de traitement pour les tricycliques (56.4%) que pour les ISRS (33.6%) à 6 mois (Hansen et al., 2004). La prescription d'antidépresseurs plus récents était également associée à une meilleure observance du traitement dans l'étude plus récente de Rossom et al. (Rossom et al., 2016).

### b. L'(in)efficacité en question

Si les antidépresseurs de nouvelle génération ont apporté un gain sur la tolérance, l'efficacité est, elle, restée la même (HAS: Haute Autorité de Santé, 2017a). Dès les premières publications sur l'iproniazide à la fin des années 50, est apparue la notion que la réponse clinique n'était obtenue que pour une partie des patients seulement et la nécessité d'attendre plusieurs semaines avant de constater cette efficacité (Rees & Benaim, 1960). Cette efficacité retardée, ne pouvant être évaluée qu'après 4 à 8 semaines pour un taux de répondeurs de 55 à 65% est toujours d'actualité avec les nouveaux agents antidépresseurs (HAS: Haute Autorité de Santé, 2017a).

Les premières études naturalistiques sur l'observance ont montré des taux d'abandon de traitement plus élevés que les études pré-commercialisation (Demyttenaere et al., 2001). Un taux d'inobservance de 50 à 60% avec une mesure plus tardive (10 semaines) est mentionné dans l'étude de Demyttenaere sur 272 patients. Si la mesure plus tardive de l'observance est un élément potentiellement explicatif de ce taux supérieur, le principal motif d'arrêt déclaré était l'amélioration clinique pour 55% des patients, tandis que les effets indésirables comptaient pour 23% et le manque d'efficacité n'était cité que pour 10%. A noter que dans cette étude, 24% des patients n'avaient pas informé leur médecin de l'arrêt du médicament. Dans une étude qualitative sur les raisons d'arrêt et de poursuite des ISRS menée chez 16 sujets hollandais, le



fait de « se sentir bien » était effectivement mentionné comme une raison d'arrêt précoce mais, également, pour d'autres sujets comme une raison de poursuivre le traitement au-delà du délai recommandé avec la crainte de la rechute en cas d'arrêt (Verbeek-Heida & Mathot, 2006).

### c. La sévérité et l'insight de la maladie

Si la bonne efficacité semble être un motif d'inobservance, qu'en est-il de la sévérité de la maladie et de la conscience du trouble par le malade ? Comparant l'observance au traitement antidépresseur de 2400 patients avec l'aide de registres de pharmacie suivis soit par leur médecin traitant soit par leur psychiatre, Simons et al. ont constaté une observance supérieure (figure 17) chez les patients traités par un psychiatre comparés à ceux traités par leur généraliste (Simon et al., 1993). La prescription par un psychiatre comparativement à un généraliste était également associée à une meilleure observance dans l'étude de Rossom et al. (Rossom et al., 2016).

La question de la sévérité peut alors se poser, les patients suivis en psychiatrie étant possiblement plus sévères et donc peut-être plus conscients de nécessité d'un traitement médicamenteux. L'association entre un meilleur insight et la sévérité de la dépression a effectivement été retrouvée dans une étude sur 76 patients ambulatoires coréens, néanmoins ce meilleur insight des patients sévères n'était pas associé à une meilleure observance du traitement (M.-S. Lee et al., 2010).

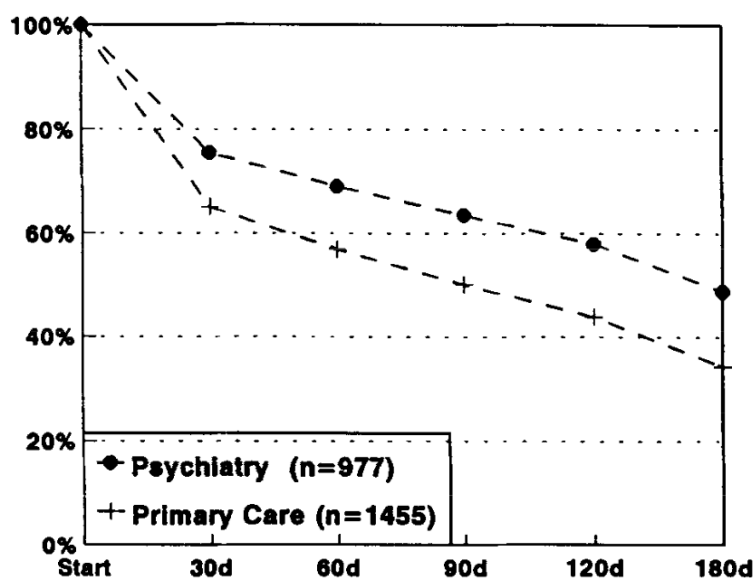


Figure 17: Probabilité de poursuite des antidépresseurs après la prescription initiale au fur et à mesure du temps (en jours) en fonction de la spécialité du prescripteur (selon Simon et al., 1993)

#### d. Autres paramètres

Plusieurs auteurs ont également souligné le rôle des facteurs sociodémographiques (comme un bas niveau socio-économique) dans l'arrêt prématuré des traitements antidépresseurs, tandis que les résultats sur le sexe et l'âge étaient contradictoires (Burton et al., 2012; Hansen et al., 2004). Enfin, dans une étude qualitative menée auprès de 29 patients écossais initiant un traitement antidépresseur et investiguant les perceptions des patients sur leurs traitements et leur avis sur un arrêt précoce, trois concepts ressortaient comme protecteurs face à un arrêt précoce : l'appropriation du traitement, la connaissance de celui-ci et le support par le médecin. Les auteurs notaient également que les patients ayant participé conjointement avec leur médecin au choix du traitement avaient une meilleure perception de celui-ci, ainsi qu'un moindre arrêt prématuré (Jaffray et al., 2014).

Au total, plusieurs motifs sont impliqués dans la non-observance des antidépresseurs par les patients. Cependant, comme le soulignent les résultats de l'étude de Demyttenaere et al, tous n'ont pas la même temporalité après la prescription. Si les effets indésirables et le manque d'efficacité sont impliqués dans les arrêts précoces (après 6 à 7 semaines de traitement en moyenne), le fait de se sentir mieux et la notion de devoir continuer à aller mieux par soi-même intervenaient plus tardivement (après 11 semaines de traitement en moyenne) (Demyttenaere et al., 2001). Le délai d'action des antidépresseurs, les effets gastro-intestinaux transitoires et bénins du début de traitement sérotoninergique sont des informations importantes à transmettre au patient, au même titre que la nécessité de prolonger le traitement au-delà de l'euthymie. Les meilleurs taux d'observance pour les prescriptions émanant d'un spécialiste, semble-t-il indépendamment de la sévérité de la maladie, appuient en ce sens. Ainsi, la qualité de l'échange entre le médecin et le malade lors de la prescription semble essentielle pour limiter le mésusage.

#### **Synthèse**

Le mésusage des antidépresseurs par une prise par le patient ne respectant pas les durées préconisées a pour conséquence potentielle l'échec du traitement et l'aggravation du trouble. Néanmoins, la latence d'action, le taux de rémission incomplet, les effets indésirables initiaux bénins et transitoires liés aux ISRS sont des paramètres connus. Il apparaît alors essentiel que ces informations soient clairement délivrées au patient au moment de la prescription d'un antidépresseur.

## C. Un défaut de surveillance : antipsychotiques et surveillance de la tolérance

Comme vu dans le modèle de prescription rationnelle de l'OMS (de Vries et al., 2012), une fois la prescription émise et l'information transmise au patient, celui-ci peut également être amené à participer au bon usage en effectuant les examens complémentaires requis pour s'assurer de la tolérance du médicament.

L'arrivée des AP2G sur le marché a modifié le panorama des prescriptions pour les troubles psychotiques dont la schizophrénie, mais également celui des troubles bipolaires. L'extension de l'AMM des AP2G dans cette indication a vu diminuer la prescription du *gold standard* des thymorégulateurs : le lithium (Bégaud & Costagliola, 2013). La prévalence d'exposition aux antipsychotiques au long cours en France est estimée à 2% de la population, un taux comparable à celui des Etats-Unis (Désaméricq et al., 2015; Olfson et al., 2015b).

Si nous avons discuté de leur meilleure tolérance neurologique comparée aux AP1G, ces molécules ne sont pas dénuées d'effets indésirables. Les antagonismes des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et H<sub>1</sub> vont participer à la prise de poids et aux modifications des paramètres glucido-lipidiques (Stahl, 2021). Ces effets indésirables vont à moyen et long termes se traduire par un syndrome métabolique et une augmentation du risque cardio-vasculaire propres aux AP2G. En cohérence avec les standards internationaux, l'Afssaps a publié en mars 2010 une mise au point sur le suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques (AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2010). Parmi les mesures recommandées, des examens biologiques : glycémie et bilan lipidique (cholestérol total, cholestérol LDL, HDL, triglycérides) doivent être réalisés avant l'instauration d'un traitement puis à 3 mois, 12 mois et annuellement pour la glycémie et tous les 5 ans si normalité initiale du bilan lipidique.

Les données sur la réalisation de ces examens montrent des chiffres éloignés des recommandations. Les glycémies préalables à l'initiation de traitement ont été retrouvées chez 20 à 30% des patients et les bilans lipidiques pour 10% entre 2008 et 2010 (De Hert et al., 2011; Haupt et al., 2009; Morrato et al., 2008). Des taux plus élevés ont été retrouvés dans une méta-analyse de 2011 sur plus de 290 000 sujets avec une réalisation des glycémies pour 56% et du bilan lipidique pour 29% (Mitchell et al., 2012). Une étude sur les données du SNDS Pays de la Loire pour la période 2013 – 2017 a mesuré la réalisation des examens glucidiques et lipidiques sur un an pour des patients bénéficiant d'une exposition d'au moins un an par

antipsychotique (Bulteau et al., 2020). Pour les 2,5% de la population ayant eu une telle exposition, la réalisation de tous les examens attendus dans les délais attendus (à l'initiation puis à 3 et 12 mois) pendant l'année n'était retrouvée que pour 2,9% des sujets. Ces taux remontaient à 50,6% lorsque le critère de jugement était dévalué à 1 ou 2 examens réalisés. Ces résultats ont donné lieu à une communication de l'ANSM rappelant les mesures de surveillance nécessaires chez ces patients (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018b).

### **Synthèse**

Pour les patients recevant des antipsychotiques, une surveillance cardio-métabolique comprenant des examens biologiques est nécessaire à l'initiation et durant le suivi. Pourtant nous retrouvons un mésusage très fréquent du fait de l'absence de réalisation de cette surveillance.

## D. Une médication indépendante du prescripteur : paracétamol et automédication

Dans l'article d'opinion des membres de l'ANSM sur les risques liés aux prescriptions inappropriées, les auteurs évoquent la question de l'automédication par le patient comme pouvant favoriser, voire être directement à l'origine d'un usage inapproprié du médicament prescrit (Vignot et al., 2021). Postérieur à la prescription et/ou non déclaré au prescripteur, le médicament ainsi pris à l'insu du prescripteur va donner lieu à de potentielles interactions. L'automédication inappropriée fait d'ailleurs partie des situations propres aux patients qui comptait pour 11,6% des motifs d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux dans l'étude IATROSTAT (Association Française des Centres Régionaux et de Référence en Pharmacovigilance, 2022). Ce phénomène souligne le rôle entier et actif que va avoir le patient recevant le médicament dans l'usage approprié ou inapproprié de celui-ci.

Pour illustrer cette problématique et mettre en exergue la question de l'automédication, nous prendrons l'exemple du paracétamol. En effet les antalgiques sont – la douleur était un problème très fréquent – parmi les médicaments les plus consommés et notamment en automédication (Perrot et al., 2019; Turunen et al., 2005).

### 1. Données de vente

Dans l'analyse par l'ANSM des tendances de consommation d'antalgiques sur la période 2006 – 2015, réalisée à partir des données de vente des laboratoires pharmaceutiques, est montrée une augmentation constante sur ces années de la vente du paracétamol et confirme sa position d'antalgique le plus vendu (Hider-Mlynarz et al., 2018). Sur l'année 2015, avec plus de 60 DDD pour 1000 habitants par jour, la France se situe comme le pays consommant le plus de paracétamol parmi 6 autres pays européens : Allemagne, Danemark, Espagne, Italie, Royaume-Uni et Suède. S'il est impossible à partir de ces données d'évaluer la part de ventes « over the counter », c'est à dire en vente libre sans ordonnance, Moore et al. estiment que le paracétamol sur ordonnance représente 84% de la vente totale de paracétamol (N. Moore et al., 2013). Cela peut laisser paraître une part marginale pour l'automédication, mais rapportée à l'importance de cette consommation, cette quantité ne peut être négligeable.

De plus, les auteurs de cette surveillance épidémiologique constatent une augmentation importante des ventes de paracétamol de formulation à 1000mg (figure 18). Bien qu'il s'agisse de boîtes vendues et non consommées, ne pouvant éliminer un biais de surestimation, cette

augmentation alerte sur les possibilités d'un mésusage au-delà des doses recommandées et donc à des risques de toxicités hépatiques.

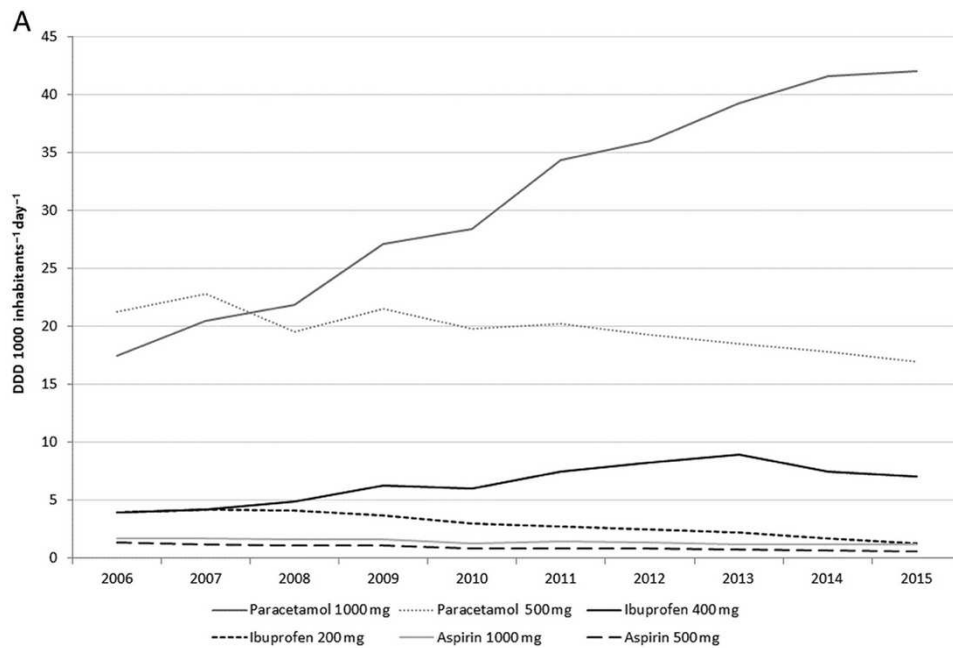


Figure 18 : Consommation des antalgiques non opiacés en vente libre et en prescription, selon la substance et la dose (selon Hider-Mlynarz et al., 2018)

## 2. Mésusage et risque hépatique

Le paracétamol est presque le seul médicament directement hépatotoxique pouvant aboutir à une insuffisance hépatique aigüe pour des posologies proches de celles employées en thérapeutiques (Larson et al., 2005) et le mésusage du paracétamol (dont la moitié sont des surdosages involontaires) est la première cause de greffe hépatique médicamenteuse (Gulmez et al., 2015; Larson et al., 2005).

Ces données ont conduit l'ANSM à demander aux fabricants de spécialités contenant du paracétamol de sensibiliser les consommateurs aux risques via l'ajout d'un pictogramme sur les boîtes vendues avec la mention « surdosage = danger » ainsi que le risque hépatique et la vigilance quant à l'association avec d'autres spécialités contenant du paracétamol. Une mesure encadrant la vente de paracétamol en pharmacie a également été mise en place : le paracétamol doit être présenté derrière le comptoir du pharmacien (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2019). L'ANSM indique dans le communiqué encadrant cette mesure que cela vise à favoriser le bon usage et rappelle également certaines recommandations relatives à ce bon usage :

- La dose la plus faible, le moins longtemps possible ;
- Respecter la dose maximale quotidienne et la durée de traitement recommandée ;
- Vérifier la présence de paracétamol dans les autres médicaments (Utilisés pour douleurs, fièvre, allergies, symptômes du rhume ou état grippal) ;
- Alerter les populations particulières (-50kg, insuffisance hépatique légère à modérée, insuffisance rénale sévère, alcoolisme chronique...).

### **Synthèse**

De façon générale, l'automédication peut amener à plusieurs problématiques. La prise d'un médicament hors de son indication et ses règles d'administrations (surdosage, mauvaise voie, ...) peut amener à des situations de toxicité. De plus, lorsqu'elle n'est pas déclarée au médecin, elle peut amener à des interactions médicamenteuses en cas de prescriptions médicamenteuses concomitantes, celles-ci pouvant impacter l'efficacité comme la tolérance du traitement prescrit, contribuant ainsi au mésusage.

### III. Synthèse des exemples de mésusage médicamenteux

A ce stade, nous avons vu que le mésusage des médicaments concerne de nombreux médicaments : sur ordonnance comme en vente libre, psychotropes comme somatiques, d'usage spécialisé comme d'usage courant. Nous aurions pu citer bien d'autres exemples de mésusages fréquents : antibiotiques, pilules contraceptives orales, vaccination contre l'hépatite B, etc. (Bégaud & Costagliola, 2013) Néanmoins, lorsque bien employés, ces médicaments présentent un rapport bénéfice/risque favorable comme il a été souligné à propos des antalgiques et des IPP (HAS: Haute Autorité de Santé, 2020b; Perrot et al., 2019).

Les exemples vus nous ont permis de classer ces mésusages en fonction de la provenance (prescription/patient) et de les caractériser :

- Mésusage dû à une prescription non-conforme à l'AMM ou aux RBP (prescription inappropriée), les écarts pouvant être :
  - Une mauvaise indication (IPP, BZD, zolpidem),
  - Un défaut (absence de prescription ou prescription trop tardive) du traitement attendu (clozapine),
  - Un traitement non adapté aux conditions du patient (valproate),
  - Une durée excessive de prescription (BZD/Z, IPP) ;
- Mésusage à l'initiative du consommateur du médicament (usage inapproprié), du fait :
  - D'un arrêt de traitement précoce ou inobservance (antidépresseurs),
  - D'une prise ne respectant pas la posologie de l'ordonnance et/ou prise pour un motif détourné de l'indication et/ou de la voie d'administration (zolpidem),
  - De la non-réalisation de la surveillance nécessaire (antipsychotiques),
  - D'une prise non-déclarée au médecin (paracétamol).

En reprenant le guide de la prescription rationnelle de l'OMS (de Vries et al., 2012), nous pouvons voir que ces situations de mésusages pour prescriptions non-conformes de nos exemples pourraient être évitées – du moins limitées – par l'application de ce raisonnement. Les mauvaises indications de traitement quant à leurs objectifs et au choix de molécule (en excès ou à défaut) sont questionnées dans les phases 2 et 3a ; l'adéquation du traitement choisi aux conditions du patient est évaluée dans la phase 3b. Les durées de prescriptions excessives sont possiblement liées à l'absence de réévaluation du traitement dans la phase 6.



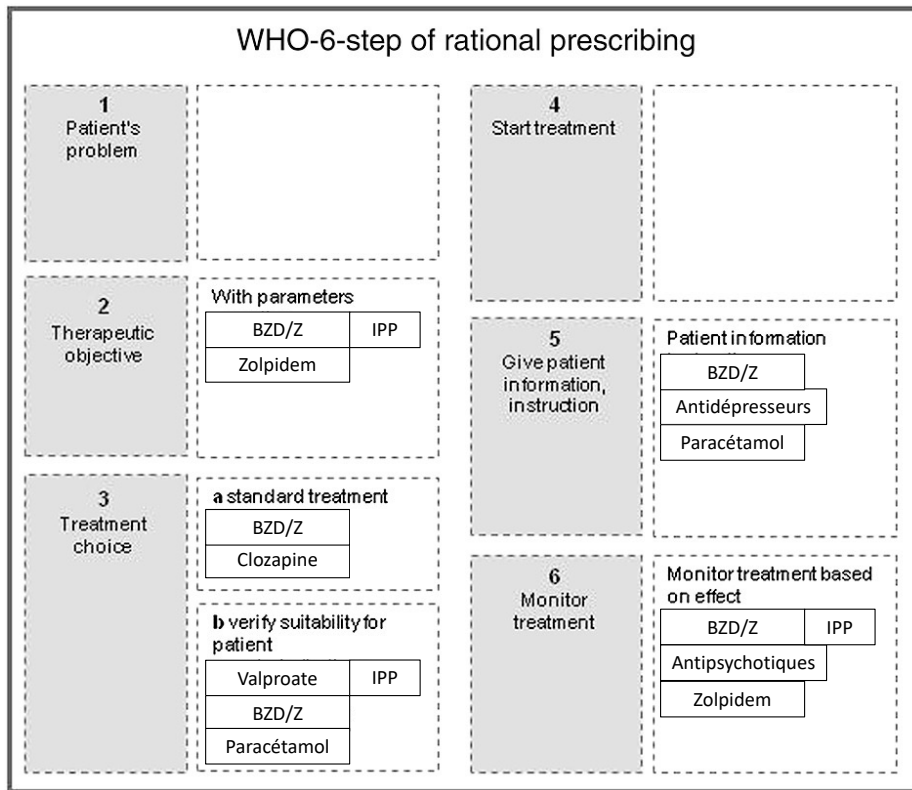


Figure 19 : Différents exemples de mésusage en fonction des étapes de la prescription rationnelle de l'OMS

Les écarts au bon usage du fait de prescriptions non-conformes peuvent surprendre. Les conditions d'utilisation d'un médicament sont règlementées par le RCP, et lorsqu'un signal de mésusage est constaté, nous avons vu que les autorités de santé (ANSM, HAS) ont souvent mis en place des actions diverses afin de favoriser le bon usage. Il en est de même pour le mésusage par inadéquation du traitement choisi avec le terrain du patient, là aussi, dans bien des cas, les réglementations et RBP orientent le choix du prescripteur.

Il est intéressant de voir que les usages inappropriés (à l'initiative du patient) peuvent être anticipés par ce raisonnement. Lors de la phase 5, le prescripteur informe le patient sur les effets attendus, leur temporalité et donc la nécessité de l'observance. Ce moment est aussi celui des mises en garde sur les complications au long cours comme la dépendance et les risques liés à l'automédication. Enfin, c'est en phase 5 que le prescripteur programme les examens qui seront à réaliser pour la surveillance de la phase 6. Là également, une information correctement transmise et l'évaluation de la participation du patient dans la surveillance de son traitement doivent garantir le bon usage. C'est dans cette logique que la prévention du trouble de l'usage et des surdoses d'opioïdes est – pour la première fois – à la charge du prescripteur selon les dernières recommandations de la HAS sur le bon usage des médicaments opioïdes (HAS: Haute

Autorité de Santé, 2022). Cette prévention d'une complication passe par un repérage en amont des comorbidités et facteurs de risques du patient, la « juste » prescription du traitement à réévaluer lors des renouvellements et le dépistage d'un trouble de l'usage durant le traitement à l'aide d'une évaluation clinique et si besoin à l'aide d'échelles consacrées voire d'examen biologiques (recherches urinaires).

Dans la [figure 19](#), nous plaçons ces différents exemples vus au sein de ces différentes étapes.

Après avoir classé et caractérisé différents mésusages médicamenteux, dans la prochaine partie, nous allons investiguer les hypothèses quant aux raisons de ces mésusages :

- Du côté de la prescription : les recommandations et réglementations sont-elles appliquées et quels sont les obstacles à leur application ?
- Et des patients : comment est communiquée l'information sur le médicament aux patients ? Quel est le rôle de la dépendance ?

## Raisons du mésusage : analyse de la littérature

### I. Une prescription non-conforme : les obstacles des prescripteurs à l'application des réglementations et recommandations

#### A. Les recommandations de bonnes pratiques cliniques

Les RBP et leur élaboration (aussi appelées *guidelines*) apparaissent avec l'avènement de l'*Evidence Based Medicine* dans les années 1980 (Bosse et al., 2006; Graham, 2014). Le paradigme de ce modèle est de pouvoir fournir des soins de haute qualité – tant en termes d'efficacité que de sécurité – basés sur les données scientifiques existantes (Hakkennes & Dodd, 2008). En France, la HAS émet de telles recommandations. Elles peuvent également émaner de sociétés savantes nationales et internationales. Selon la HAS, ces RBP sont « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données » (HAS: Haute Autorité de Santé, 2013). Elles reposent sur une synthèse rigoureuse de l'état de l'art et des données de la science et peuvent proposer une hiérarchisation dans le classement des différentes options thérapeutiques en fonction de la qualité de ces données. Cela permet au clinicien qui s'y réfère de se baser sur une information objective, à la différence d'une décision qui ne serait tributaire que d'une expérience empirique forcément subjective (Bissessur et al., 2009).

#### B. Quelques données sur l'adhésion aux recommandations

Dès 1993, Grimshaw et Russel ont évalué l'efficacité des *guidelines* émises dans différents domaines (soins généraux comme spécialisés) au travers de 59 publications et ont conclu à l'amélioration de la qualité des soins dans une majorité des cas (55/59) lorsque les recommandations sont utilisées (Grimshaw & Russell, 1993). Néanmoins, assez vite émerge le constat qu'en dépit de cette amélioration, ces *guidelines* ne sont pas forcément suivies par les praticiens. En 2003, deux études citées par Grol et Grimshaw ont retrouvé aux Etats-Unis et aux Pays-Bas, des soins non-conformes aux données de la science pour 30 à 40% des patients, et des soins inutiles, voire dangereux dans 20 à 25% des cas (Grol & Grimshaw, 2003). Selon McGlynn et al. dans une étude américaine, seulement 55% des patients recevaient des soins conformes aux recommandations (McGlynn et al., 2003).

## C. L'identification de barrières à l'application des recommandations

En 1999, Cabana et al. ont publié dans le JAMA une revue de 76 publications sur les barrières à l'application des recommandations par les cliniciens (Cabana et al., 1999). Ils ont identifié 7 catégories de barrières :

- Le manque de connaissance,
- Le manque de familiarité,
- Le manque d'accord,
- Le manque de capacité à mettre en œuvre la recommandation,
- Le manque de bénéfice attendu,
- L'inertie des pratiques antérieures,
- Les barrières extérieures.

Au sein de ces différentes catégories, les taux n'étaient pas homogènes. A titre d'illustration pour le manque de connaissance, si les recommandations de l'*United States Preventive Services Task Force* n'étaient pas connues pour 84% des interrogés d'une étude citée par cette revue, celles de l'asthme ne l'étaient pas pour moins de 1% des interrogés dans une autre étude. De même, si 89% des interrogés n'étaient pas familiers des guidelines de l'*American College of Physicians exercise stress testing*, 0% de ceux interrogés sur les guidelines de l'asthme l'étaient.

Pour la catégorie des barrières extérieures étaient mentionnées le caractère contraignant de celles-ci, non adaptées aux patients ou impossibles à utiliser. Les auteurs précisait également qu'une formule unique pour améliorer leur application ne pouvait être généralisable étant donné les différences d'applications d'une discipline à une autre.

Dans la perspective de modifier les habitudes de prescription, les auteurs ont décrit trois éléments cruciaux chez le prescripteur pour parvenir à une meilleure adhésion aux recommandations : connaissance / attitude / comportement. Les sept catégories de barrières peuvent être associées à ces trois éléments interconnectés comme représenté dans la [figure 20](#).

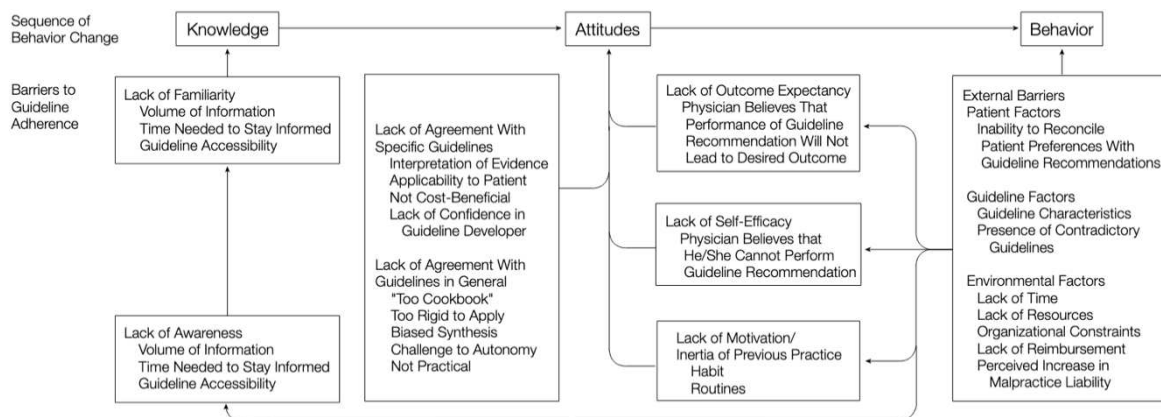


Figure 20 : Barrières à l'adhésion du médecin aux recommandations en relation avec le changement de comportement (selon Cabana et al., 1999)

Pour la suite de cette partie, nous allons présenter des données issues de travaux chez les médecins généralistes et les psychiatres sur les barrières à l'emploi des recommandations, ainsi que pour des médicaments précis.

## D. Données chez les médecins généralistes

### 1. Le manque de connaissance

La non-connaissance des recommandations était retrouvée pour 46% des 30 médecins généralistes hollandais participant à un *focus group* sur les raisons de ne pas adhérer à 56 recommandations clés se basant sur les barrières de Cabana (Lugtenberg et al., 2009). Néanmoins, dans une étude américaine chez 420 médecins généralistes sur les programmes de prescription de traitement, la majorité des médecins étaient bien au courant de l'existence du programme évalué, mais éprouaient des difficultés à trouver les informations pratiques relatives à celui-ci (Rutkow et al., 2015).

### 2. Le manque de familiarité

Au-delà de la connaissance simple de la recommandation, faut-il encore qu'elle soit comprise. La non-familiarité était rapportée dans l'étude de Lugtenberg et al. de 2009 sous la remarque « manque de clarté » ou « caractère ambigu des recommandations » pour 43% des participants (Lugtenberg et al., 2009). Le manque de familiarité peut tenir à la difficulté de se servir des instruments requis pour l'application des recommandations, cela peut être le cas avec l'utilisation d'échelles pour le diagnostic de troubles dépressifs se transposant difficilement à l'emploi en médecine générale (Baik et al., 2010).

### 3. Le manque d'accord

Le manque d'accord avec les recommandations était la principale barrière évoquée pour 68% des participants dans le focus groupe de médecins généralistes hollandais (Lugtenberg et al., 2009). Dans une autre étude menée par Lugtenberg et al., étaient interrogés 264 médecins généralistes sur 4 guidelines différentes : inflammation oculaire, accident vasculaire cérébral, infection urinaire et dysthyroïdie (Lugtenberg et al., 2011). Le pourcentage d'adhésion perçue de ces médecins aux guidelines était différent en fonction de la recommandation : de 83% pour l'inflammation oculaire à 69% pour l'accident vasculaire cérébral.

### 4. Le manque de capacité à mettre en œuvre une recommandation

Le manque de capacité à mettre en œuvre une recommandation était cité pour 22% des médecins dans cette même étude de 2011 et une difficulté à modifier ses habitudes a également été mentionnée pour 35% d'entre eux. Dans un *focus group* de médecins hollandais sur la recommandation du traitement de l'infection urinaire non-complicquée, la possibilité de mise en pratique des recommandations paraissait problématique, notamment quant à la disponibilité des traitements suggérés en pharmacie (Lugtenberg et al., 2010).

### 5. Barrières extérieures

Les barrières extérieures sont abondamment citées dans la littérature. Parmi ces barrières, nous distinguerons celles liées à la transposition de la recommandation au malade de celles liées à la participation du malade à la thérapeutique.

Dans l'étude hollandaise de 2011, la transposition des guidelines à un niveau individuel du patient était citée comme barrière à leur application pour 25% des participants (Lugtenberg et al., 2011). Dans cette optique, la question des comorbidités des patients peut paraître problématique. Cela a effectivement été mis en évidence comme une barrière à l'application des recommandations dans plusieurs études (Davis & Taylor-Vaisey, 1997; Francke et al., 2008; Lugtenberg et al., 2009; Smith et al., 2004). En cas de plusieurs pathologies avec recommandations correspondantes, vont-elles entrer en compétition et générer une iatrogénie par interaction médicamenteuse ? A ce titre citons la publication de Boyd et al. qui a évalué l'application virtuelle de recommandations de 15 pathologies chroniques pour une patiente hypothétique de 79 ans souffrant de broncho-pneumopathie obstructive, d'hypertension, de diabète de type 2, d'ostéoporose et d'arthrose (Boyd et al., 2005). Cette simulation a confirmé

que certaines de ces recommandations n'intégraient pas la question de la comorbidité et de la polymédication, pouvaient être contradictoires entre elles, voire pouvaient donner lieu à des interactions médicamenteuses et des mises en danger.

Pour ce qui est de la participation du patient, il s'agit d'une des principales barrières identifiées par Lugtenberg en 2011 : 23% des médecins ont cité les capacités des patients, leurs comportements ainsi que leurs préférences comme frein à l'application des recommandations (Lugtenberg et al., 2011). Dans une étude menée parmi 754 médecins généralistes provenant de 5 pays d'Europe différents (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni et Suède) sur l'adhésion aux recommandations de la maladie coronarienne, ce paramètre est cité comme facteur limitant la mise en œuvre des recommandations pour 17% des interrogés (Hobbs & Erhardt, 2002).

Une autre barrière extérieure récurrente est celle des contraintes organisationnelles, citée par 52% du *focus group* de 2009 et le manque de temps était la principale raison pour 28% des médecins interrogés sur la maladie coronarienne (Hobbs & Erhardt, 2002).

## E. Données chez les psychiatres

Dans une étude de Samalin et al. menée chez 111 psychiatres hospitaliers et libéraux de la région Auvergne entre 2007 et 2008 sur leur adhésion aux recommandations nationales et internationales du trouble bipolaire, les recommandations nationales étaient citées par seulement 17% des participants comme principal facteur influençant le choix de traitement, les recommandations internationales étaient citées pour 12% d'entre eux – le principal facteur cité était l'expérience personnelle du psychiatre pour 41% des interrogés (Samalin et al., 2011). Les raisons évoquées pour ne pas suivre les recommandations d'experts étaient premièrement culturelles avec l'idée que les recommandations anglo-saxonnes ne pouvaient s'appliquer à un exercice français (pour 56,7% des interrogés). Venait ensuite la perception que les recommandations étaient élaborées par des experts n'ayant pas d'activité clinique auprès de patients (32%), puis la perception que les recommandations étaient biaisées (27%) et le manque de temps (16,2%). En dernier lieu venait la perception que les recommandations ne correspondaient pas aux types de patients vus par le prescripteur (10,8%).

Pour 26 psychiatres issus de deux cliniques suédoises et interrogés dans une étude de Forsner, c'était le manque de familiarité qui était évoqué du fait d'une charge de travail excessive empêchant de s'approprier ces recommandations (Forsner et al., 2010).

## F. Données pour certains médicaments

### 1. Les antidépresseurs et la connaissance de leurs indications

Dans une étude qualitative interrogeant 56 médecins généralistes français sur leurs prescriptions des antidépresseurs, ceux-ci déclaraient premièrement que leurs prescriptions d'antidépresseurs n'étaient que très rarement motivées pour des indications en dehors des recommandations (Mercier et al., 2011). Or, ces mêmes médecins mentionnaient aussi 24 indications non psychiatriques (intestin irritable, migraine, ...) ainsi que des symptômes isolés (insomnie, etc.) justifiant selon eux d'un traitement par antidépresseur.

### 2. Clozapine

Dans le cas particulier de la clozapine, une étude a évalué l'attitude de 144 psychiatres londoniens quant à ce médicament dans la schizophrénie (Gee et al., 2014). Une majorité d'entre eux (plus de 80%) se considéraient comme familiers avec les recommandations nationales (NICE) sur l'initiation de la clozapine et plus de 70% affirmaient que leurs patients se trouvaient eux-mêmes plus satisfaits sous clozapine. Lorsque questionnés sur les raisons pouvant amener à un retard d'initiation de la clozapine, les raisons les plus fréquemment citées par les prescripteurs étaient relatives au patient et notamment à leur réticence à accepter / mettre en œuvre la surveillance hématologique (figure 21).



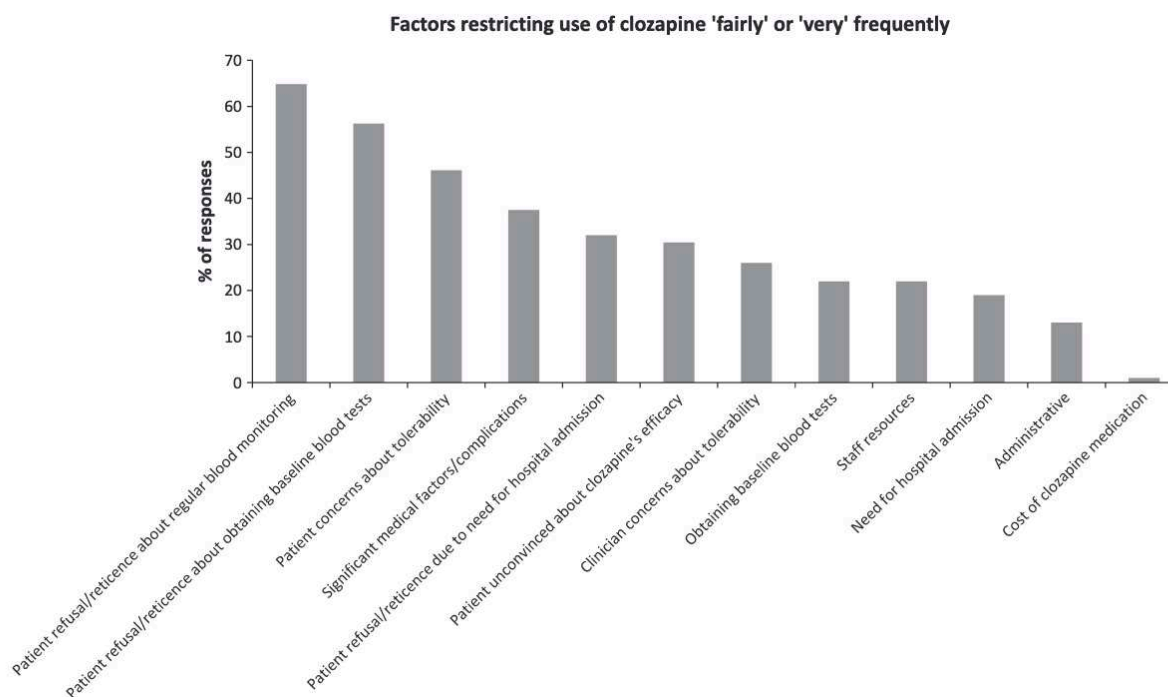


Figure 21: Fréquence des réponses sur les facteurs retardant l'initiation de clozapine pour des patients éligibles selon (Gee et al., 2014)

La surveillance biologique de la clozapine est également retrouvée dans la revue systématique de Verdoux et al. comme une barrière fréquente pour les prescripteurs à l'initiation de la clozapine (Verdoux et al., 2018). Dans cette revue, se dégage également que le manque d'expérience pratique des professionnels vis à vis de ce traitement est associé à sa sous-utilisation, quand bien même la connaissance de son efficacité ne semble pas être un frein à son emploi.

Dans un cadre différent, cette moindre expérience du médicament par les médecins a été retrouvée comme associée à une moindre compliance sur les recommandations de l'hypertension artérielle dans une étude sud-africaine (Adedeji et al., 2015).

### 3. Les IPP et la perception de la balance bénéfique/ risque

Nous avons vu qu'un des motifs récurrents de prescription inappropriée d'IPP à l'hôpital était la prophylaxie injustifiée de l'ulcère de stress. Une enquête anonyme parmi des praticiens d'un hôpital universitaire du Massachussetts (mais ne prenant pas en charge de patients de soins intensifs/réanimation) retrouve pour les 150 répondants deux facteurs significativement associés à une forte prescription d'AINS : la crainte d'une hémorragie digestive (odd-ratio (OR) : 2,7) mais également la crainte d'une répercussion légale en cas de non-prescription

(OR : 3,2). *A contrario*, la connaissance des bonnes indications de la prophylaxie et la préoccupation quant aux effets indésirables des effets secondaires étaient significativement associées à un plus faible taux de prescription d'IPP (Hussain et al., 2010). La mauvaise connaissance des effets indésirables des IPP était retrouvée dans une étude indienne investiguant l'attitude et les connaissances des médecins urgentistes par rapport à cette classe (Padhy et al., 2014). Dans un article de 2016 paru dans l'*European Journal of Internal Medicine*, Savarino et al. évoquent le fait que trop souvent les IPP sont perçus par les prescripteurs comme des médicaments sans risques, relativement peu chers et comme une protection essentielle contre une iatrogénie digestive d'un autre médicament que le patient pourrait rencontrer (Savarino et al., 2016). Toutefois, les auteurs ne sourcent pas cette affirmation à propos de la perception des médecins.

### **Synthèse**

A la lecture de ces données, il convient d'insister sur la rareté des études d'ampleur sur les freins à l'utilisation des recommandations. Il s'agit la plupart du temps de petits groupes de médecins généralistes (dont *focus group*) interrogés selon des méthodologies différentes et sur des thématiques bien souvent très précises. Quelques points saillants ressortent quant aux barrières perçues par les prescripteurs : certains ont trait à la perception que les médecins ont des recommandations (non connue, non familière, pas d'accord), d'autres à la transposition d'une (ou plusieurs) recommandation(s) généralisée(s) au malade notamment comorbide<sup>11</sup>. Ainsi, des questions vont émerger :

- Comment la perception d'une recommandation par le médecin peut-elle impacter sa prescription ?
- Les recommandations sont-elles adaptées à la complexité des malades ?

Nous évoquerons dans la partie suivante quelques hypothèses sur les raisons du mésusage par un usage inapproprié du fait du malade (que les prescripteurs ont évoqué quelque peu dans cette partie).

---

<sup>11</sup> Nous n'aborderons pas dans la suite de ce travail, les obstacles organisationnels (pourtant très cités par les médecins) à l'application des recommandations comme la surcharge de travail, le manque de temps, etc.

## II. Un usage inapproprié par les patients

### A. Un changement de paradigme dans la relation médecin-malade

Parmi les facteurs cités *supra* comme freins à l'application des recommandations, les préférences du patient, ainsi que sa capacité à accepter / être compliant aux soins recommandés ont été évoquées. L'implication du patient dans le choix et la mise en œuvre de la thérapeutique médicamenteuse correspond à un changement de paradigme dans la relation médecin-malade comparativement au modèle historique du « paternalisme médical ».

Le modèle du paternalisme médical correspond à un modèle où le médecin doit fournir les meilleurs soins pour la santé et le bien-être du patient (Emanuel & Emanuel, 1992). Il fait référence au modèle des cultures patriarcales où le père de famille était responsable de la bonne santé et du bien-être des différents membres de la famille, ainsi que des personnes qui dépendaient de lui (Fernández-Ballesteros et al., 2019). Dans ce modèle, le médecin est alors perçu comme un protecteur, articulant les différents éléments de la prise en charge qu'il pense être les meilleurs, avec une attitude dominante de supériorité vis-à-vis du sujet soigné (Emanuel & Emanuel, 1992; Fernández-Ballesteros et al., 2019). Il est alors le seul détenteur de l'information, « we know, you don't » selon l'expression de Gallagher cité par Fernández-Ballesteros et al. (Fernández-Ballesteros et al., 2019; Gallagher, 1998), quand bien même il ne serait pas plus au fait de la situation d'un malade que l'infirmier(e) ou un membre de la famille (Tuckett, 2006). De façon inhérente au modèle paternaliste, le sujet en position de recevoir des soins se voyait, du moins partiellement, dénier son autonomie et son droit à participer aux décisions le concernant (Rodriguez-Osorio & Dominguez-Cherit, 2008). Il est même considéré, au maximum de ce modèle, qu'en cas de désaccord avec le médecin, le patient finira par être reconnaissant des choix faits à son insu (Emanuel & Emanuel, 1992). Le médecin délivre alors dans certains cas une information réduite à ce qu'il estime strictement nécessaire, ce qui est notamment constaté plus volontiers avec les sujets âgés et/ou fragiles qui vont alors se retrouver infantilisés (Tuckett, 2006).

Depuis plusieurs décennies, les patients ont manifesté le souhait d'avoir plus d'autonomie dans la gestion de leur santé et d'être impliqués dans les décisions (Meijers et al., 2019). Un nouveau paradigme de relation médicale a alors émergé : celui de la décision médicale partagée (Qaseem et al., 2016). Ce concept se définit comme un processus collaboratif impliquant le médecin et

le patient et où les décisions sont prises au regard du savoir médical apporté par le médecin mais également des valeurs et priorités du patient (Borysowski et al., 2021). Le patient doit donc être informé et connaître sa pathologie, le traitement reçu avec son rapport bénéfices / risques pour y adhérer. La communication de l'information au malade est une étape à part entière (étape 5 dans le guide de l'OMS, entre la rédaction de la prescription et sa surveillance) requérant un savoir-faire consacré (de Vries et al., 2012). En France figure dans le code de Déontologie Médicale (i) le devoir du médecin vis-à-vis du patient de délivrer une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose et (ii) la recherche en tous les cas du consentement de la personne examinée ou soignée (Code de la santé publique, 2012).

Il est aisé de comprendre qu'en cas de communication défaillante, l'adhésion au traitement et donc l'observance et la participation du patient à la surveillance vont être compromises (de Vries et al., 2012).

## **B. Une pathologie singulière : la pharmacodépendance**

Nous avons abordé cette problématique avec la question des BZD/Z et notamment du zolpidem. La consommation d'une substance psychoactive va, par les actions pharmacologiques sur le SNC, modifier les perceptions, les sensations, l'humeur et le comportement d'un sujet (Richard et al., 2006). La perception d'un état positif ou de bien-être par le consommateur (par exemple, une anxiolyse ou le rehaussement d'une humeur dépressive) va amener à la répétition de cette consommation et donc à une prise de la substance à des doses ou durées supérieures à ce qui était initialement prévu. Pour certains produits, l'exposition répétée à une substance engendre le phénomène de tolérance (la même quantité prise produit un effet moindre ou il est nécessaire de prendre une dose plus importante pour avoir le même effet). En cas de prescription d'un hypnotique ou d'un antalgique, les sujets peuvent ainsi être amenés à augmenter d'eux-mêmes la dose indiquée sur l'ordonnance. La consommation prolongée d'une substance peut aussi exposer à la survenue d'un sevrage lors des arrêts ou diminutions de doses, l'arrêt devient alors inenvisageable par le patient en raison de son inconfort ou de son caractère douloureux. Pour certains patients, se procurer la substance est alors indispensable et peut amener à des comportements de transgression pour obtenir celle-ci (Reynaud et al., 2016). En addictologie est décrit le conditionnement opérant comme facteur favorisant la répétition des prises d'un produit et la possible installation d'un trouble addictif, avec ces deux valences : le renforcement positif « je prends ce produit parce que qu'il me fait

me sentir bien » et le renforcement négatif « je prends ce produit pour fuir un état désagréable (comme les symptômes de sevrage) » ; ces schémas cognitivo-comportementaux ont été associés à des corrélats neurobiologiques dans les modèles animaux (Koob, 2003; Koob & Le Moal, 1997). Bien sûr, cette consommation excessive et continue va exposer aux effets indésirables à court et long termes liés au mode d'action des substances (sommolence, troubles cognitifs pour les BZD par exemple), mais également à des conséquences négatives relationnelles, sociales et professionnelles. Ainsi la dépendance, à savoir l'impossible arrêt de cette consommation malgré la conscience des effets délétères et de la souffrance induite par cette consommation aboutit à la perte de la liberté de s'abstenir. Tous les sujets consommant des produits à potentiels d'abus et de dépendance ne développeront pas un mésusage suggérant la place de facteurs individuels aux patients.

Le psychiatre Claude Olievenstein a formulé les toxicomanies comme « la rencontre d'un produit, d'une personnalité et d'un moment socio-culturel » (cité par Reynaud et al., 2016). Cette formulation rend compte qu'au-delà des propriétés pharmacologiques et ses modalités de consommation, le risque de transformation d'une consommation en dépendance pour un produit (pour ce qui nous intéresse, le médicament) va être tributaire de son exposition liée au contexte et à la vulnérabilité propre de l'individu. L'exposition à un médicament peut être appréciée à la fréquence de sa prescription, la modalité de celle-ci (ordonnance sécurisée non renouvelable par exemple) et de dispensation. Pour ce qui est des facteurs de vulnérabilité individuels, il peut s'agir de facteurs physiques, psychologiques comme familiaux dans lequel la consommation va s'inscrire et prédisposant à la survenue d'une dépendance. Cette vulnérabilité s'illustre dans la grande fréquence retrouvée des comorbidités psychiatriques dans les troubles liés à l'usage de substances (B. F. Grant et al., 2016). Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer la fréquence de ces pathologies duelles (présence conjointe d'un trouble addictif avec une comorbidité psychiatrique), de l'automédication du trouble psychiatrique par le produit, le déclenchement du trouble psychiatrique par la consommation ou encore le partage de facteurs de vulnérabilités communs à l'émergence des deux troubles (Kessler, 2004; Mueser et al., 1998).

Si le DSM-5 a fait disparaître les diagnostics d'abus et de dépendance au profit du diagnostic unique trouble lié à l'usage de substances (de sévérité faible, modérée ou sévère en fonction du nombre de critères présents) (American Psychiatric Association, 2013), la notion de dépendance nous semble mettre en exergue d'autres facteurs propres aux patients à l'origine de

mésusages médicamenteux. Les recommandations de 2022 sur le bon usage des médicaments opioïdes intègrent cette dimension en inscrivant la recherche d'une situation de vulnérabilité du sujet (psychologique, socio-judiciaire, environnementale) comme faisant partie intégrante de l'évaluation du sujet à qui va être prescrit un traitement opioïdes, ceci afin de prévenir la survenue d'un trouble lié à l'usage du traitement (HAS: Haute Autorité de Santé, 2022).

### **Synthèse**

Les usages médicamenteux inappropriés par le patient illustre l'importance de la relation médecin malade. Le changement de paradigme de la relation médecin-malade met en exergue deux paramètres essentiels au bon usage : la communication au patient et la participation du malade recevant le médicament prescrit. Le phénomène de dépendance met également en exergue des facteurs de vulnérabilité neurocognitifs, psychologiques et comportementaux propres aux patients pouvant donner lieu au mésusage.

## Positionnement du problème

Dans l'introduction, nous avons souligné l'importance du mésusage du médicament ainsi que ses conséquences individuelles et collectives. Bien que soumis à quelques variations culturelles, le mésusage est universel et la France ne fait pas exception à la règle. Au travers des exemples choisis pour documenter cette problématique, nous avons vu que les écarts au bon usage peuvent concerner les médicaments d'usages les plus courants comme les plus spécialisés. Nous avons pu classer ces exemples selon qu'ils concernaient une prescription non-conforme ou un usage inapproprié par le patient. La caractérisation des exemples de mésusages pour prescriptions non-conformes aux recommandations / à la réglementation a mis en évidence des motifs divers, que ce soit à l'instauration du traitement (indication, adaptation au patient ; le dogme du « bon traitement au bon patient ...») ou à la réévaluation de cette prescription (durée trop courte ou excessive de prise ; «... pour la bonne durée », défaut de surveillance). Les exemples médicamenteux choisis montrent que les psychotropes sont particulièrement concernés par le mésusage et partagent des similitudes avec les traitements dits somatiques mais ont également des singularités (dépendance). De plus, la France étant un pays massivement consommateur de psychotropes, cela souligne l'importance de cette problématique.

L'ampleur du mésusage peut surprendre car les situations à risque d'usages inappropriés sont la plupart du temps connues. Les conditions d'utilisation d'un médicament sont détaillées dans son RCP ou les RBP. Également, en cas d'émergence de signaux de mésusage, les autorités de santé peuvent être amenées à modifier le cadre réglementaire et à émettre des plans d'action auprès des différents acteurs de santé afin de rétablir le bon usage. Toutefois, ces actions n'ont pas toujours eu les répercussions escomptées, avec des poursuites massives du mésusage. Ces éléments nous amènent à questionner les raisons de ce mésusage associé à la prescription alors qu'il existe des recommandations et réglementations précises et pourquoi un mésusage lié à une utilisation inadaptée des médicaments ?

En effet, s'il existe déjà des données de la littérature sur les barrières à l'emploi par les prescripteurs des recommandations, les études publiées se réfèrent à des méthodologies hétérogènes et présentent souvent des données issues de pratiques généralistes et donc délicates à extrapoler à des situations précises. Les données spécifiques aux traitements psychotropes sont peu documentées. Dans les raisons évoquées du côté des prescripteurs, nous avons pu cependant esquisser des barrières récurrentes évoquées par ceux-ci : des recommandations mal

perçues (non connues, non familières ou encore en désaccord), et des recommandations standardisées difficilement transposables à la situation parfois complexe du patient (comorbidité, polymédication, hétérogénéité clinique, etc.). Les prescripteurs évoquaient également des barrières liées aux choix et attitudes des patients quant au traitement et nous avons souligné l'importance de la communication médecin/malade lors du processus de prescription.

L'objectif de ce travail de thèse était donc d'investiguer les facteurs associés au mésusage des psychotropes en s'intéressant aux raisons de la non-conformité des prescriptions (par le prescripteur) et aux raisons d'un usage inapproprié (par les patients).

Pour investiguer ces raisons, nous avons souhaité vérifier trois hypothèses formulées à partir de notre revue de la littérature sur les raisons du mésusage.

- Pour les mésusages du fait de prescriptions non-conformes aux recommandations / réglementations :
  - Le mésusage est lié à une **mauvaise perception** par les prescripteurs des recommandations de bonne pratique et réglementations ;
  - Le mésusage est lié à une **application difficile** des recommandations standardisées en raison de l'hétérogénéité des malades ;
- Pour les mésusages par usages inappropriés par les patients :
  - Le mésusage est lié à un **manque d'information** du patient ainsi qu'à un défaut de **compliance à la surveillance**.

Ces investigations pour les psychotropes se feront au travers d'exemples de médicaments psychotropes. Nous avons choisi des médicaments de prescriptions excessives : les benzodiazépines et apparentés, et spécifiquement le zolpidem ; ainsi qu'un traitement sous-utilisé : la clozapine.

Pour vérifier la première hypothèse, nous évaluerons la perception des médecins généralistes prescripteurs de zolpidem quant à la réglementation de 2017 relative à ce médicament, ainsi que l'impact de cette perception sur leurs habitudes de prescription (article 1).

Pour vérifier la deuxième hypothèse, nous questionnerons **(i)** l'hétérogénéité des caractéristiques des patients comme facteur associé à d'un défaut d'usage de traitement, à une



persistance de mésusage et à une inefficience des mesures règlementaires. Nous évaluerons si la diversité des parcours médicamenteux de patients ayant une même pathologie (la schizophrénie) peut expliquer le retard d'application d'une recommandation d'un bon traitement (la clozapine) au bon moment (article 2) ; **(ii)** l'hétérogénéité clinique des patients comme facteur d'entretien du mésusage, notamment la présence de troubles de l'usage (dépendance) ainsi que ses différentes typologies dans la population des consommateurs chroniques de BZD/Z de plus de 65 ans (article 3) et les caractéristiques individuelles associées aux patients présentant des manifestations de sevrage lors des tentatives d'arrêt (article 4). Nous évaluerons de ce fait **(iii)** les différences d'impact d'une réglementation visant à limiter le mésusage dans deux populations distinctes de consommateurs à risques de zolpidem (article 5).

Enfin, la troisième hypothèse sera investiguée en deux temps : **(i)** l'information sur le médicament, par la connaissance de l'indication d'un traitement par BZD/Z chez des sujets âgés consommateurs chroniques (article 6) ; **(ii)** la participation du patient à la surveillance du traitement, par la compliance des patients en mesurant la bonne réalisation des hémogrammes chez des sujets bénéficiant d'une introduction de clozapine (article 7).

L'évaluation de la problématique de notre sujet va comporter des données cliniques individuelles rapportées directement par les populations visées : médecins généralistes prescripteurs de zolpidem (article 1), patients âgés consommateurs de BZD/Z (articles 3, 4 et 6) et patients consommateurs problématiques de zolpidem (article 5) ; et des données de pharmaco-épidémiologie issues du SNDS : données de remboursement de traitements antipsychotiques avant l'introduction de clozapine (article 2) et données de remboursement d'hémogrammes lors de l'instauration de clozapine (article 7).

Un récapitulatif des trois hypothèses et travaux associés est proposé [figure 22](#).

## Situations de mésusage de traitements psychotropes

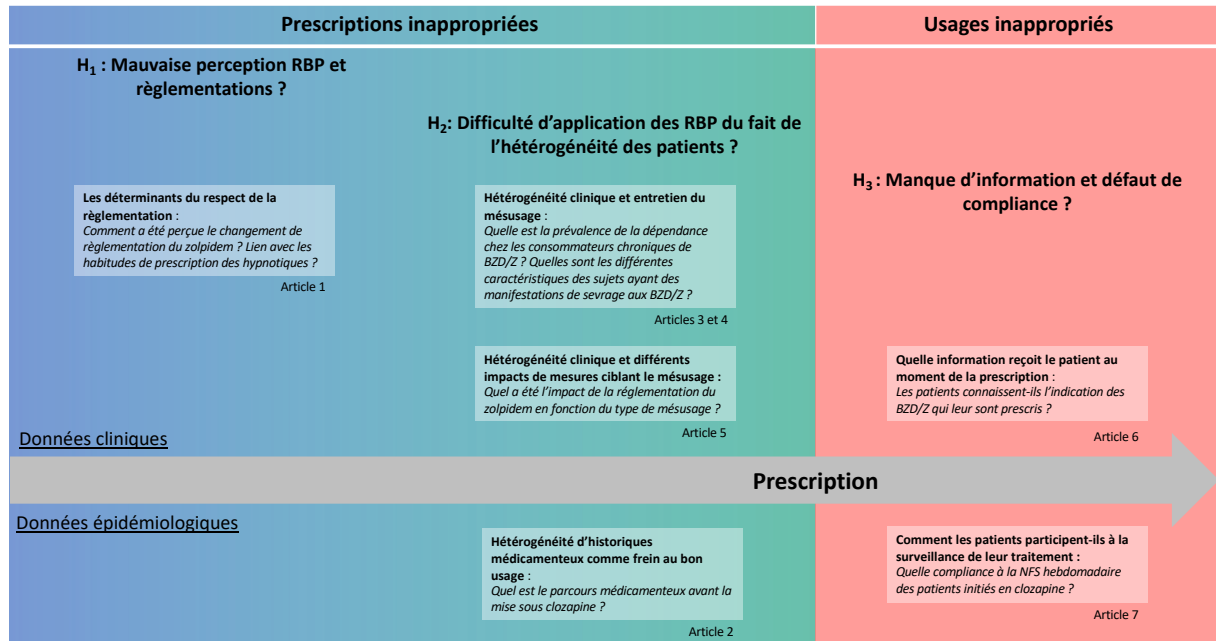


Figure 22 : Récapitulatif des hypothèses de recherche et des travaux de thèse en rapport

# Travail de thèse

# Matériels et méthodes

## I. Contexte de la thèse

Les travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent en cohérence avec ma pratique médicale dans le service de **pharmacologie clinique** du CHU de Nantes. La pharmacologie clinique est une discipline vaste dont une des missions est la promotion de l'usage rationnel des médicaments (Coleman et al., 2019). Je suis plus particulièrement affilié au Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A). Arrivé dans le service en 2018, je me suis intégré à l'activité de recherche en participant à l'analyse des données et la valorisation de deux projets portés par le CEIP-A de Nantes : l'étude ZORRO (pour ZOlpidem and the Reinforcement of the Regulation of prescription Orders) (articles 1 et 5) et le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) évaluation des consommations problématiques de benzodiazépines et apparentés chez les sujets âgés en France (articles 3,4 et 6). L'équipe de recherche **UMR 1246 SPHERE (methodS in Patient-centered outcomes & HEalth ResEarch)** au sein de laquelle j'ai réalisé mon master 2 de Recherche Clinique, puis mon doctorat d'Université, s'intéresse particulièrement à l'évaluation du sujet « en vie réelle » notamment *via* deux axes de recherche portant sur (i) les données rapportées par le patient (Patient-Related Outcomes) ainsi que (ii) la définition, la sélection, la validation et l'évaluation de nouveaux *outcomes*. J'ai également une activité clinique à hauteur de deux demi-journées de consultations où j'assure l'évaluation médicale et pharmacologique de patients présentant un trouble addictif complexe dans le service d'addictologie du CHU de Nantes.

La pharmacologie nantaise travaille depuis de nombreuses années avec le Service médical de l'Assurance Maladie avec lequel elle a des liens étroits. De nombreux travaux ont pu être menés notamment sur la pharmacodépendance médicamenteuse. Du fait de ma formation initiale de psychiatre, j'ai un intérêt particulier pour les psychotropes dont la clozapine, antipsychotique si particulier – peut-être le seul réellement « atypique ». C'est autour de ce médicament que j'ai mis en œuvre un projet collaboratif élaboré à partir de 2019 entre le service de Pharmacologie Clinique du CHU de Nantes et la Direction régionale du **Service Médical de l'Assurance Maladie des Pays de la Loire**. Ce projet pharmaco-épidémiologique a trois volets : (i) mesure de la bonne réalisation des hémogrammes chez les sujets schizophrènes et parkinsoniens bénéficiant d'une initiation d'un traitement par clozapine, (ii) description des trajectoires médicamenteuses des sujets schizophrènes avant l'introduction de clozapine et (iii)

comparaison de l'état de santé des sujets schizophrènes recevant de la clozapine comparativement à ceux n'en recevant pas ; des données issues des deux premiers volets seront présentées ici (articles 2 et 7).

## II. Données cliniques

L'investigation des questions où l'exemple de la réglementation du zolpidem a été choisi (perception des médecins généralistes, évolution de la consommation chez les consommateurs problématiques (articles 1 et 5)) a été réalisée avec les données de l'étude ZORRO. L'investigation des questions prenant exemple sur la consommation excessive de BZD/Z (prévalence de la dépendance et caractérisation des sujets, manifestations de sevrage, connaissance de l'indication du traitement (articles 3, 4 et 6) a été réalisée avec les données de l'étude sur l'évaluation des consommations problématiques de BZD/Z chez les sujets âgés.

### A. Étude ZORRO

#### 1. Présentation

L'étude ZORRO avait pour but d'évaluer l'impact global de la nouvelle réglementation de prescription du zolpidem promulguée par l'ANSM en janvier 2017 et effective en avril 2017. Pour permettre une évaluation globale de l'impact de la nouvelle réglementation, l'étude ZORRO a combiné une approche clinique et une étude épidémiologique afin de pouvoir être multimodale. L'évaluation de l'impact de cette nouvelle réglementation s'est faite selon 3 axes majeurs : l'évolution du nombre de consommateurs, l'évolution du type de consommation (problématique ou non) et l'évolution de la consommation d'autres molécules sédatives.

Ce projet était coordonné par le CEIP-A de Nantes. Le projet ZORRO a bénéficié d'un financement de l'ANSM (AAP-2017-027) et a été approuvé par le Comité de Protection de la Population (CPP) en juin 2018 (2018-A01070-55), par le Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé (GNEDS) en mars 2018 et le Comité d'Expertise en Recherche, Études et Évaluations dans le Domaine de la Santé (CEREES) en avril 2018. Enfin, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a rendu un avis favorable quant au recueil, stockage et exploitation des données. L'étude a été enregistrée sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) : NCT03584542. Un schéma récapitulatif du projet ZORRO est présenté [figure 23](#).

# Etude ZORRO : Une évaluation d'impact globale

CEIP-A des Pays de la Loire

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

➤ **Financement ANSM**

## 3 axes d'évaluation d'impact

GERARDIN et al., 2018  
DOI: [10.1136/bmjopen-2018-027443](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027443)

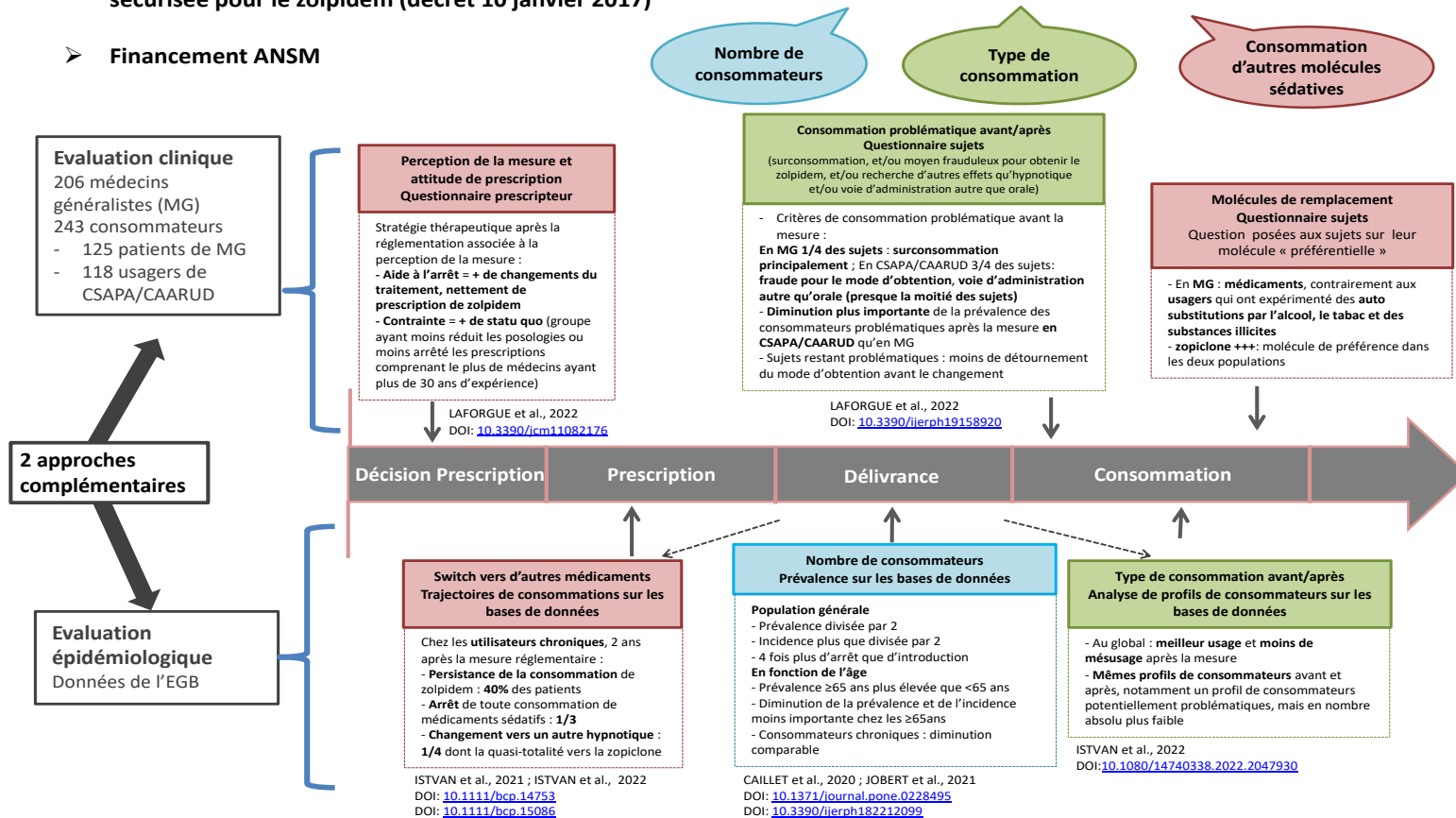


Figure 23 : Vue d'ensemble de l'étude ZORRO et de ses axes d'évaluation

Le volet clinique qui nous intéresse pour vérifier nos hypothèses de travail a concerné deux populations cibles : les médecins généralistes prescripteurs de zolpidem pour évaluer leur perception de la réglementation (article 1) et les consommateurs problématiques de zolpidem pour évaluer l'impact de la réglementation en fonction de leur typologie initiale de consommation (article 5).

## 2. Population des médecins généralistes et variables recueillies

Des médecins généralistes français tirés au sort dans l'annuaire des professionnels de santé ont été contactés par téléphone. Pour être inclus, ceux-ci devaient être en exercice durant la période changement de réglementation du zolpidem. Un consentement oral de participation était recueilli en début d'entretien téléphonique.

Les variables suivantes étaient collectées :

- Données sociodémographiques ;
- Perception de la réglementation :
  - La question suivante était posée* « parmi les propositions suivantes, laquelle représente le mieux votre état d'esprit au moment du changement de la réglementation ? » ; *les réponses possibles étaient* « une aide à l'arrêt du zolpidem », « une difficulté supplémentaire », « une sensibilisation aux risques du zolpidem », « une sensibilisation aux risques des hypnotiques ».
- Stratégie employée de prescription après la réglementation :
  - La question suivante était posée* « parmi les stratégies suivantes, pour quel pourcentage de vos patients estimez-vous avoir choisi telle ou telle stratégie de prescription ? » ; *les réponses possibles étaient* « pas de modification de la prescription », « arrêt du zolpidem avec remplacement par une autre molécule », « réduction de la posologie du zolpidem », « arrêt du zolpidem sans remplacement ».
- Raison de choisir telle ou telle stratégie.

### 3. Populations des consommateurs problématiques de zolpidem et variables recueillies

Deux populations de consommateurs problématiques ont été recrutées par deux canaux : soit au cabinet de médecine générale, soit en Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie et Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CSAPA/CAARUD). Après avoir identifié les patients consommateurs problématiques de zolpidem - selon le DSM pour les médecins en MG ; se présentant pour une consommation de zolpidem au CSAPA/CAARUD -, les professionnels de ces deux canaux donnaient un auto-questionnaire identique.

Les données suivantes étaient renseignées par les patients/sujets :

- Données sociodémographiques ;
- Connaissance du changement des règles de prescription du zolpidem ;
- Évolution de leur consommation de zolpidem depuis le changement de réglementation ;
- Caractéristiques de leur consommation de zolpidem avant le changement de réglementation ;
- Caractéristiques de leur consommation de zolpidem depuis le changement de réglementation ;
- Molécule de substitution pour remplacer le zolpidem, le cas échéant ;
- Consommation d'autres substances psychoactives.

## B. Étude sur l'évaluation des consommations problématiques de BZD/Z chez les sujets âgés en France

### 1. Présentation

L'évaluation des consommations problématiques de BZD/Z des sujets âgés était une étude observationnelle prospective conduite par le réseau français d'addictovigilance (FAN). L'objectif principal était l'évaluation de la prévalence de la dépendance selon les critères du DSM-IV-TR aux BZD/Z chez des sujets âgés et un des objectifs secondaires était de caractériser différentes typologies de sujets parmi les dépendants (article 3). Une première étude ancillaire de ce projet a évalué la prévalence des sujets présentant des manifestations de sevrage lors des tentatives d'arrêt ou de diminution du traitement et les caractéristiques de ces sujets (article 4). Une seconde a évalué la connaissance de l'indication du traitement par BZD/Z par



ces sujets et identifié et caractérisé les variables associées à une bonne connaissance de l'indication (article 6).

Coordonnée par le CEIP-A de Nantes, cette étude a été financée par le PHRC national (PHRC 2010 DGOS 20 – 07) et été suivie par un comité de pilotage pluridisciplinaire. Elle a été approuvée par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Tous les participants ont fourni un consentement éclairé écrit conformément à la Déclaration d'Helsinki. L'étude est enregistrée sur [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) : NCT01920581.

## 2. Population d'étude et variables recueillies

Les patients étaient recrutés par leur pharmacien au moment de leur renouvellement d'ordonnance. Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 65 ans et plus et être consommateurs chroniques<sup>12</sup>. Les patients présentant des troubles cognitifs majeurs et/ou présentant des difficultés d'expression en français étaient exclus. Le consentement oral était recueilli au début de l'appel téléphonique effectué par un technicien d'étude clinique quelques jours plus tard.

Les variables recueillies étaient :

- Données sociodémographiques ;
- Consommation de substance psychoactives ;
- Données relatives aux traitements non BZD/Z ;
- Données relatives aux traitements par BZD/Z ;
- Présence de critères de dépendance pour chaque molécule BZD/Z (selon les items du DSM-IV-TR) ;
- Indication déclarée pour chaque molécule BZD/Z :  
*La question suivante était posée « Pouvez-vous me dire pourquoi vous prenez ce traitement ? » ;*
- Présence d'un essai de limitation par le médecin traitant de la prescription de BZD et apparentés ;

---

<sup>12</sup> La chronicité a été définie par une consommation de plus de 3 mois, durée maximale d'un traitement par benzodiazépine en France.

- Présence de manifestation de sevrage lors d'une tentative d'arrêt ou de diminution du traitement par BZD/Z ;
- Présence d'un contournement de la prescription pour obtenir des benzodiazépines et apparentés ;
- Présence de conséquences négatives socio-affectives liées à la prise de benzodiazépines et apparentés ;
- Présence d'un désir d'arrêter les benzodiazépines et apparentés.

### III. Données pharmaco-épidémiologiques

Pour décrire les parcours médicamenteux préalablement à l'introduction de clozapine des patients schizophrènes (article 2) et mesurer la bonne participation à la surveillance hématologiques des patients schizophrènes et parkinsoniens, nous avons utilisé les données pharmaco-épidémiologiques du SNDS (article 7).

#### A. Présentation du SNDS

Le SNDS est un dispositif français unique permettant d'analyser et améliorer l'état de santé à une échelle populationnelle (Système national des données de santé, 2022). Créé en 2016, le SNDS a permis de relier différentes bases de données à celle préexistante du Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) via un numéro unique d'identification personnel. L'accès aux données du SNDS est possible depuis 2017 afin de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation présentant un intérêt public (Scailteux et al., 2019). Cet accès est néanmoins règlementé et soumis à une autorisation de la CNIL.

Les bases intégrées dans le SNDS sont les suivantes :

- Les données de l'Assurance Maladie (base du Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)) ;
- Les données des hôpitaux (base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)) ;
- Les causes médicales de décès ;
- Les données relatives au handicap ;
- Un échantillon de données en provenance des organismes d'Assurance Maladie complémentaire.

Le SNIIRAM contient les données ambulatoires des sujets français relatives à leurs caractéristiques socio-démographiques (date de naissance et de décès, sexe), aux dépenses de santé (demandes de remboursements de traitements, d'actes biologiques et d'actes paramédicaux) et à l'attribution d'une ALD (date de déclaration, motif). Le chaînage des données du SNIIRAM avec celles du PMSI permet de compléter les données pour un sujet avec les dates d'admission en hospitalisation ainsi que la durée et les cotations diagnostics CIM-10 relatives aux séjours hospitaliers. Les données sont anonymes et couvrent 99% de la population française de la naissance (ou immigration) jusqu'à la mort (ou émigration) (Bezin et al., 2017; Scailteux et al., 2019). Pour la région Pays de la Loire, la composante régionale du SNDS couvre ainsi 3,7 millions d'habitants.

## B. Justification du choix du SNDS pour les données relatives à la clozapine

La clozapine est le traitement de référence de la schizophrénie résistante. La prévalence de la schizophrénie est estimée à 1% de la population et la schizophrénie résistante représenterait 20% des sujets schizophrènes. Seulement, en France, la prévalence de sujets schizophrènes traités par clozapine est bien inférieure à ce qui est attendu (Mouaffak et al., 2016). Pour cette raison, nous avons privilégié l'exploitation des *données individuelles exhaustives bénéficiaires* du SNDS à celles de l'Échantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) qui est un échantillonnage à 1/97<sup>ème</sup> de la population. Ainsi, bien qu'ayant plus de profondeur historique de données que les données exhaustives du SNDS régional<sup>13</sup>, le choix de l'EGB aurait exposé au risque d'avoir trop peu de données.

## C. Populations et variables recueillies

A partir des données du SNDS, nous avons pu identifier les sujets ayant eu demande de remboursement pour une délivrance ambulatoire de clozapine et ayant un diagnostic renseigné de schizophrénie (code CIM-10 : F20), de trouble schizo-affectif (code CIM-10 : F25) ou de maladie de Parkinson (code CIM-10 : G20) par la déclaration d'une ALD correspondante dans le SNIIRAM ou dans un diagnostic correspondant dans le PMSI.

Les variables recueillies communes aux deux études étaient :

---

<sup>13</sup> L'historique maximal est de 3 ans pour les données individuelles exhaustives bénéficiaires et de 20 pour les données échantillonnées de l'EGB.

- Données individuelles : âge, sexe, présence de la Couverture maladie universelle complémentaire (CMUc), enregistrement sur la liste des ALD et date d'enregistrement de celle-ci le cas échéant ;
- Date de la première délivrance ambulatoire de clozapine ;
- Présence d'une hospitalisation et sa durée le cas échéant.

Les variables spécifiques à l'étude des trajectoires médicamenteuses étaient :

- Données relatives au traitement : demandes de remboursement des délivrances de traitement psychotropes (molécule avec dosage, nombre de médicaments délivrés, date de la délivrance) ;
- Caractéristiques du prescripteur : nombre de prescripteurs différents sur la période de recueil, type (hospitalier ou libéral)

Les variables spécifiques à la surveillance hématologique de la clozapine étaient :

- Nombre et dates de remboursement pour une numération formule sanguine (NFS) ;
- Nombre et dates de remboursement de clozapine ;
- Caractéristiques du prescripteur : type (hospitalier ou libéral).

## IV. Analyses statistiques

### A. Détermination du taux de réalisation des hémogrammes

La mesure de la compliance par les sujets à la surveillance hématologique de clozapine a été réalisée par division du nombre de remboursements pour une NFS sur le nombre de NFS attendues dans une fenêtre temporelle de 2 semaines avant la date d'initiation de la clozapine jusqu'à 18 semaines après. Le nombre maximum de NFS attendues par patient était de 19 (1 avant le début et 1 par semaine de traitement pendant les 18 premières semaines). Un taux de réalisation des NFS attendues par patient est ainsi obtenu (article 7).

### B. Analyses descriptives

Les analyses descriptives ont été réalisées pour toutes les variables recueillies. Les variables catégorielles ont été exprimées sous forme de pourcentages et de fréquences. Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyenne (écart-type), ou de médiane (intervalle interquartile (IQR)) pour les distributions non normales.

Les médecins généralistes ont été regroupés en fonction de leur réponse majoritaire à la perception de la réglementation et comparés selon leurs variables sociodémographiques et stratégies thérapeutiques employées (article 1).

Les tests de Chi2 ou de Fischer ont été utilisés pour les comparaisons de groupes entre eux pour les variables catégorielles (articles 1, 2, 6, 7).

La comparaison de l'évolution de la consommation problématique de zolpidem avant/après réglementation pour un même groupe de sujets a été réalisée avec un test de McNemar (article 5).

### C. Analyses univariées

L'identification des variables distinctes individuelles associées à la survenue de manifestations de sevrage lors d'une diminution ou arrêt d'un traitement par BZD/Z, d'une bonne connaissance de l'indication du traitement par BZD/Z ainsi qu'à une bonne réalisation des hémogrammes après instauration de clozapine a été réalisée par analyse univariée (articles 4, 6 et 7). Chaque variable est testée avec le test statistique correspondant (paramétrique, non-paramétrique, Chi2) quant à l'existence d'une relation entre celle-ci et le caractère d'intérêt (antécédent de manifestations de sevrage, bonne connaissance de l'indication, bonne réalisation de la surveillance hématologique).

### D. Analyses multivariées

Les variables identifiées comme associées au caractère d'intérêt (au seuil de  $p < .02$ ) lors de l'analyse univariée sont intégrées dans un modèle de **régression logistique** afin de mesurer l'association entre le caractère d'intérêt (antécédent de manifestations de sevrage, bonne connaissance de l'indication, bonne réalisation de la surveillance hématologique) et les variables explicatives. Les analyses multivariées permettent ainsi de prédire la présence ou l'absence d'un caractère en déterminant des rapports de vraisemblance. L'utilisation d'une procédure descendante pas à pas permet d'identifier les facteurs prédictifs du caractère les plus importants. La validité du modèle proposé est attestée par un test d'Hosmer-Lemeshow et sa capacité prédictive par la mesure de l'aire sous la courbe ROC.

L'identification de sous-populations de sujets présentant une dépendance aux benzodiazépines et apparentés est réalisée avec une **analyse en classes latentes** (article 3).

L'analyse de classe latente permet de déterminer le plus petit nombre de groupe décrivant au mieux l'association de plusieurs variables entre elles. Cette analyse produit deux facteurs : la probabilité pour un sujet d'appartenir à telle ou telle classe (et donc associé à un groupe de variables) et la probabilité pour un individu de présenter chaque variable au sein d'une même classe. Dans notre étude BZD chez les sujets âgés, les sept items du DSM-IV de la dépendance aux substances ont été utilisés comme variables. Le modèle retenu est celui ayant la plus faible valeur de *Bayesian Information Criterion* (BIC).

L'identification de différences de trajectoires médicamenteuses avant une initiation de clozapine a été réalisée par une **méthode d'analyse de séquences d'états** (article 2). L'analyse de séquences d'états est une méthode exploratoire et descriptive d'analyse de données longitudinales au niveau individuel à partir de trajectoires d'événements de santé consistant en une succession d'états et de transitions (tels que successions de remboursements de médicaments identiques, hospitalisations, etc.). Elle fut à l'origine utilisée en sciences sociales pour décrire sous forme de schémas longitudinaux des parcours de vie (Piccarreta & Lior, 2010), avant d'être employée en médecine pour la représentation de parcours de soins en vie réelle (Vanasse et al., 2020). Cette méthode permet également une représentation graphique par des diagrammes de distribution d'états donnant un aperçu visuel complet et instinctif des données transversales. L'analyse de la séquence d'état a été réalisée à l'aide du package TraMineR R v2.0-12.

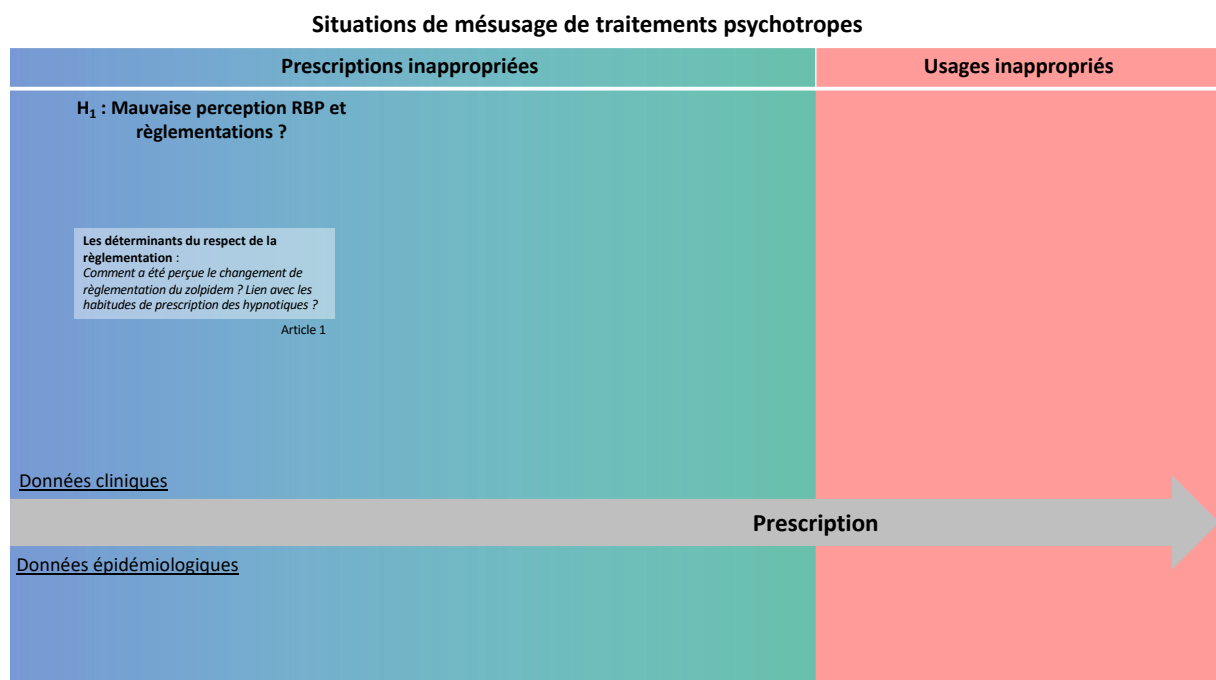
La recherche de clusters distincts de trajectoires médicamenteuses aux séquences similaires a été réalisée à l'aide d'un **clustering hiérarchique** agglomératif avec la méthode de Ward. Le nombre de clusters a été choisi en utilisant la chute de l'inertie et deux critères de qualité : la largeur moyenne pondérée de la silhouette (ASWw) et l'indice C d'Hubert (HC).

# Résultats

## I. Première hypothèse : le mésusage est lié à une mauvaise perception par les prescripteurs des recommandations de bonne pratique et réglementations

« Ce n'est pas un art de peu d'importance que de prescrire correctement des médicaments, mais c'est un art d'une bien plus grande difficulté que de savoir quand les arrêter ou ne pas les prescrire. »

Philippe Pinel



### A. Perception de la réglementation du zolpidem et modification des habitudes de prescription

#### 1. Rappel du contexte et des objectifs

Une mauvaise perception des recommandations de bonne pratique est souvent évoquée par les prescripteurs comme freins à l'application de celles-ci. Nous avons vu dans les exemples de mésusage que les hypnotiques et notamment le zolpidem sont notoirement associés au mésusage, notamment du fait de prescriptions non-conformes par durées excessives, et à

l'origine de dépendances. Malgré les différentes mesures mises en place (inscription dans le RCP de son potentiel de pharmacodépendance, plans d'action pour la dé-prescription chez les sujets âgés, etc.), les signaux d'abus et de dépendance se sont amplifiés pour le zolpidem entre les deux rapports rendus par le CEIP-A de Nantes (Victorri-Vigneau, Dailly, et al., 2007; Victorri-Vigneau et al., 2014). En 2017, l'ANSM a modifié la réglementation relative à la prescription du zolpidem et imposé aux prescripteurs l'ordonnance sécurisée rédigée en toutes lettres pour sa prescription afin de promouvoir le bon usage de ce médicament et d'en limiter les risques d'abus et de pharmacodépendance (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017c). Les données pharmaco-épidémiologiques de l'étude ZORRO ont montré une diminution du nombre de consommateurs incidents de zolpidem et du nombre de consommateurs chroniques dans les mois suivant la nouvelle réglementation (Caillet et al., 2020; Istvan et al., 2021). Cette mesure a atteint son objectif là où d'autres avaient échoué. Devant ce constat, il est légitime de se demander comment les prescripteurs avaient perçu cette nouvelle réglementation et comment celle-ci avait pu modifier leurs habitudes et ainsi le mésusage lié à la prescription.

L'article 1 présente les résultats du volet clinique de l'étude ZORRO dans la population des médecins généralistes prescripteurs de zolpidem au moment du changement de sa réglementation. Les objectifs étaient de décrire (i) la perception de la réglementation et (ii) la stratégie de prescription de ces médecins suite à la nouvelle réglementation en fonction de leur perception de cette dernière.

## 2. Résultats

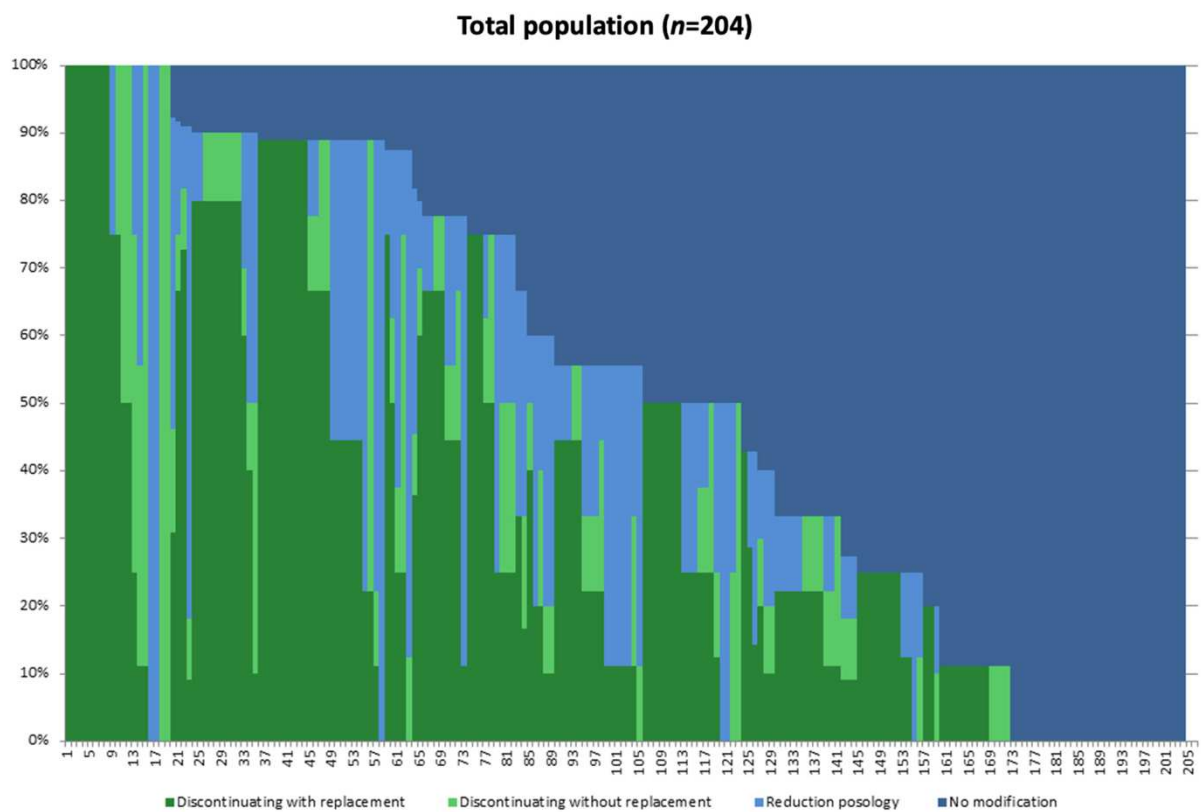
Pour les 204 médecins généralistes inclus et ayant répondu au questionnaire, les deux perceptions majoritaires de la nouvelle réglementation étaient une *aide à l'arrêt* mentionnée par 60,7% (n = 125) des participants, et une *difficulté supplémentaire* par 55% (n = 114)<sup>14</sup>. Les participants ont également mentionné avoir perçu la réglementation comme une *sensibilisation aux risques du zolpidem* pour 17,5% (n = 36), et une *sensibilisation aux risques des hypnotiques* pour 12,6% (n = 26). Une minorité des participants a répondu que *ça n'a rien changé* pour eux (5,4%, n = 11).

---

<sup>14</sup> Pour cette question, plusieurs réponses étaient possibles.



En ce qui concerne les stratégies rapportées comme employées par les prescripteurs (n = 204), la stratégie *pas de modification* concernait environ la moitié de toutes les décisions stratégiques pour l'ensemble des médecins, suivie de la stratégie *arrêt du zolpidem avec remplacement*, puis *réduction de la posologie du zolpidem* et enfin *arrêt du zolpidem sans remplacement*. La stratégie *pas de modification* était la seule stratégie employée par seulement 16% (n = 32) des médecins, et 40% (n = 81) appliquaient cette stratégie pour plus de la moitié de leurs patients. La [figure 24](#) illustre pour chaque médecin la proportion de chaque stratégie.



*Figure 24: Pourcentages de la population de patients concernés par chaque stratégie pour chaque médecin*

**Légende :** Les médecins sont représentés individuellement sur l'axe des abscisses (une ligne verticale représente un médecin), les proportions de patients concernés par les différentes stratégies sont représentées sur l'axe des ordonnées. A titre d'exemple : le médecin<sub>41</sub> a déclaré employer la stratégie arrêt du zolpidem avec remplacement pour 80% de ces patients (en vert foncé) et n'a pas changé de stratégie de prescription pour 20% de ces patients (en bleu foncé).

En fonction des réponses majoritaires à la question sur la perception de la réglementation, nous avons regroupé 192 médecins de l'échantillon en 4 groupes :

- *Aide à l'arrêt* (uniquement), n = 54.
- *Difficulté* (uniquement), n = 51.
- *Sensibilisation aux risques du zolpidem et/ou des hypnotiques* (et autres réponses associées), n = 45.
- *Aide à l'arrêt ET difficulté*, n = 42.

La description de ces quatre groupes aux perceptions différentes met en évidence une différence de stratégie de prescription en fonction de la perception de la réglementation. En effet, la proportion de médecins ayant déclaré la stratégie *pas de modification* pour plus de la moitié de leurs patients était significativement différente ( $p < .001$ ) entre les quatre groupes : 60,8% (n = 31) pour le groupe *difficulté* (uniquement) ; 42,9% (n = 18) pour le groupe *aide à l'arrêt ET difficulté* ; 26,7% (n = 12) pour le groupe *sensibilisation aux risques du zolpidem et/ou des hypnotiques* et 20% pour le groupe *aide à l'arrêt* (uniquement).

La comparaison détaillée des deux groupes les plus opposés quant à leur perception de la réglementation, l'un ayant une perception favorable (*aide à l'arrêt* (uniquement)), l'autre défavorable (*difficulté* (uniquement)) montre que la perception favorable de la réglementation est associée à une modification des habitudes de prescription dans le sens prôné par la réglementation – à l'inverse le groupe ayant une perception défavorable emploie majoritairement une stratégie conservatrice. Le détail des stratégies employées par ces deux groupes est représenté dans les [figures 25a et 25b](#). Ces deux groupes présentent également des différences socio-démographiques en termes d'ancienneté d'exercice avec plus de médecins de plus de 30 ans de pratique dans le groupe *difficulté* (uniquement) (47,1% (n = 24) vs. 18,5% (n = 10)) et moins de médecins de moins de 5 ans de pratique dans le groupe *aide à l'arrêt* (uniquement) (5,9% (n = 3) vs. 29,6% (n = 16)).

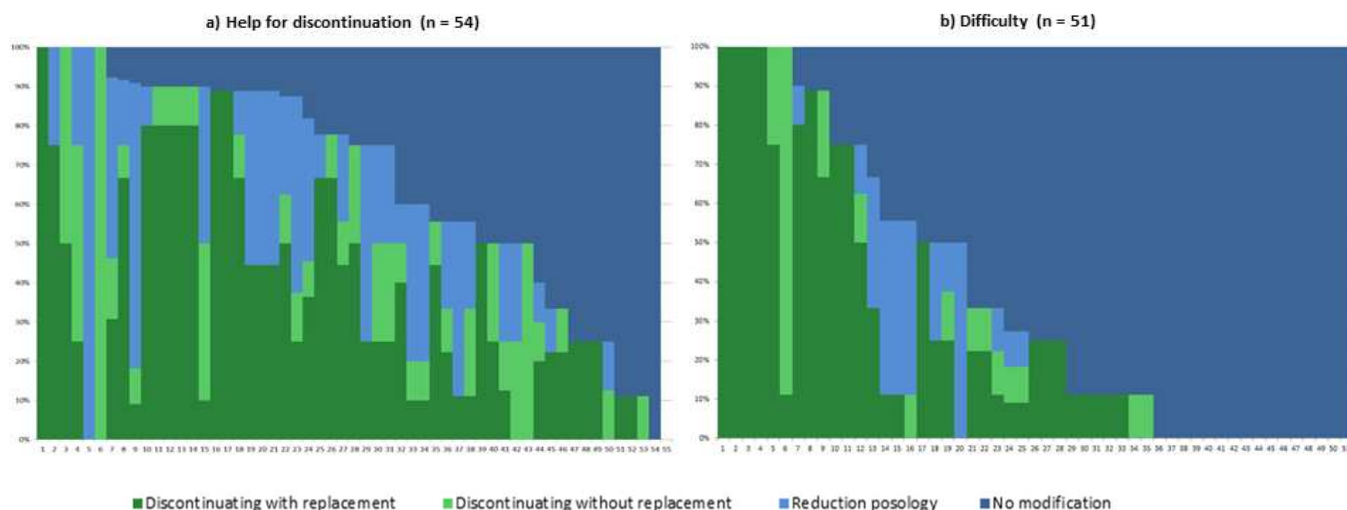


Figure 25: Pourcentages de la population de patients concernés par chaque stratégie pour chaque médecin des groupes a) aide à l'arrêt et b) difficulté

**Légende :** Les médecins sont représentés individuellement sur l'axe des abscisses (une ligne verticale représente un médecin), les proportions de patients concernés par les différentes stratégies sont représentées sur l'axe des ordonnées. On constate que dans le groupe ayant perçu la réglementation comme une difficulté (graphique de droite), la stratégie conservatrice (en bleu foncé) est plus présente.

## B. Apport et discussion

Ces résultats montrent, au travers de l'exemple de la réglementation du zolpidem, que le succès d'une réglementation ou d'une recommandation visant à modifier les attitudes des prescripteurs va dépendre de la perception que ces derniers en ont. Il s'agit de la première étude mesurant l'impact d'une mesure de santé sur la pratique clinique quant à la question des hypnotiques et notamment du zolpidem. Si la perception favorable était associée à la modification des habitudes de prescriptions, *a contrario* les prescripteurs ayant eu une perception défavorable – comme une contrainte – de cette réglementation ont plus fréquemment poursuivi une prescription hors-AMM à l'identique, et donc le mésusage du zolpidem. Nous pouvons faire l'hypothèse, au vu des résultats sur les stratégies employées pour les patients déjà sous zolpidem, que ce nouveau cadre de prescription a amené une réévaluation par le prescripteur du bien-fondé du renouvellement de sa prescription au lieu de procéder à un renouvellement automatique (étape 6 de la prescription rationnelle de l'OMS). Que les deux perceptions majoritaires de la réglementation soient associées à des comportements diamétralement opposés vis-à-vis du mésusage appuie la nécessité pour les autorités de santé d'émettre des recommandations plus adaptées à la diversité des prescripteurs et de leurs pratiques. Il est intéressant de noter que pour certains prescripteurs, la modification du cadre de

prescription a été l'occasion d'une sensibilisation aux risques du zolpidem alors que cela était déjà l'objet des précédentes mesures entreprises comme la modification du RCP.

Nos données sont toutefois à nuancer. Ici nous avons évalué une réglementation (à laquelle le prescripteur ne peut se soustraire) et non une recommandation de bonne pratique. L'évaluation a concerné un changement réglementaire « durcissant » le cadre de prescription, il n'était pas directement demandé aux médecins de ne pas ou plus prescrire de zolpidem. La modification des habitudes de prescription est un effet « secondaire » de cette mesure. Également nos données sont déclaratives (ne reflétant peut-être pas ce qui a été réellement fait) et seulement quelques médecins ont employé une stratégie unique pour l'intégralité de leurs patients suite à la réforme. Lorsqu'interrogés sur les raisons de choisir telle ou telle stratégie quant au zolpidem, la durée antérieure de prescription de zolpidem était la principale évoquée (si prescription < 3 mois : arrêt du zolpidem ; > 3 mois : autres stratégies). Des paramètres liés au malade (âge supérieur à 65 ans, présence d'une comorbidité psychiatrique) étaient également des raisons évoquées par les prescripteurs pour choisir une stratégie de prescription conservatrice. Au-delà de la perception de la réglementation par le prescripteur, il apparaît que les différences de parcours médicamenteux et l'hétérogénéité des malades puissent constituer des freins au bon usage.

### **Synthèse article 1**

La perception de la réglementation de 2017 du zolpidem par les médecins généralistes n'est pas univoque, allant d'une perception de celle-ci de l'aide à la prise en charge à la contrainte.

Une perception défavorable de celle-ci est associée à une plus fréquente absence de modification des habitudes de prescription pérennisant ainsi le mésusage.

A l'inverse, les médecins ayant eu une perception favorable de cette réglementation ont pu s'en servir comme une aide pour arrêter le zolpidem chez les patients en situation de mésusage.

## **C. Valorisation**

Le travail relatif à ces données a été publié dans la revue *Journal of Clinical Medicine* (pages suivantes) et a été présenté en communication orale lors du congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) de Lille en juin 2022.

Article

# Perception of the Regulatory Change for Zolpidem Prescription by French General Practitioners and Its Relation to Prescription Behavior

Edouard-Jules Laforgue <sup>1,2,\*</sup> , Marion Istvan <sup>1,2</sup>, Benoit Schreck <sup>2,3</sup> , Marie Mainguy <sup>1</sup>, Pascale Jolliet <sup>1,2</sup>, Marie Grall-Bronnec <sup>2,3</sup>  and Caroline Victorri-Vigneau <sup>1,2</sup>

- <sup>1</sup> Nantes Université, CHU Nantes, Service de Pharmacologie Clinique—Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacovigilance-Addictovigilance, F-44000 Nantes, France; marion.istvan@chu-nantes.fr (M.I.); marie.mgy35@gmail.com (M.M.); pascale.jolliet@univ-nantes.fr (P.J.); caroline.vigneau@chu-nantes.fr (C.V.-V.)
  - <sup>2</sup> Nantes Université, Univ Tours, CHU Nantes, CHU Tours, INSERM, MethodS in Patients-Centered Outcomes and HHealth Research, SPHERE, F-44000 Nantes, France; benoit.schreck@chu-nantes.fr (B.S.); marie.bronnec@chu-nantes.fr (M.G.-B.)
  - <sup>3</sup> Nantes Université, CHU Nantes, Service d'Addictologie et de Psychiatrie de Liaison, F-44000 Nantes, France
- \* Correspondence: edouard.laforgue@chu-nantes.fr



**Citation:** Laforgue, E.-J.; Istvan, M.; Schreck, B.; Mainguy, M.; Jolliet, P.; Grall-Bronnec, M.; Victorri-Vigneau, C. Perception of the Regulatory Change for Zolpidem Prescription by French General Practitioners and Its Relation to Prescription Behavior. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2176. <https://doi.org/10.3390/jcm11082176>

Academic Editor: Joris C. Verster

Received: 8 March 2022

Accepted: 11 April 2022

Published: 13 April 2022

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



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Background: To “limit the risk of abuse and misuse” and “encourage correct usage”, the French drug regulatory authority stated that—from April 2017—zolpidem prescription must be performed on a secured prescription pad. This national study aims to evaluate the perception of general practitioners (GPs) towards this new regulation and its link with prescription strategies. Methods: We conducted structured interviews of GPs. Data were collected about GPs’ perception of the measure and therapeutic strategies towards zolpidem. The primary outcome was the description of the GPs’ strategy of prescription, based on the perception towards the new regulation for zolpidem. Results: For 206 GPs, the new regulation was mainly perceived as helpful (61%) and as a difficulty (55%). Other perceptions were the awareness of the risks of zolpidem (18%), awareness of the risks of hypnotics (13%), and nothing changed (5%). Four clusters of GPs were identified. In the clusters with the perception as a difficulty (only or associated with helpful), the GPs who applied the strategy “no modification” for >50% of their patients were more frequently compared to awareness and helpful only clusters (60.8%; 42.9%; 20.4%; 26.7%) ( $p < 0.001$ ). Conclusions: We highlighted an association between the perception of the new regulation of zolpidem prescription by GPs and a strategy of prescription.

**Keywords:** zolpidem; drug regulation; perception; general practitioner; prescription behavior

## 1. Introduction

Benzodiazepines and Z-Drugs (BZD/Z) are widely prescribed worldwide for anxiety and sleep disorders. Among BZD/Z, zolpidem—a short half-life hypnotic—is one of the most commonly used [1]. Contrary to what was initially supposed in the early phase of its marketed authorization, zolpidem consumption has become associated with abuse and dependence [2,3]. Similar to other BZD/Z, zolpidem is associated with chronic use [4]. In France, the evaluation of the addictive potential of drugs and surveillance of drug dependence is assured by a network of 13 centers for the evaluation of and provision of information on drug dependence (Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A)) [5]. The Nantes addictovigilance center is responsible for monitoring zolpidem. For several years, the number of notifications for substance use disorder (formerly abuse and dependence) related to zolpidem has increased [2,6–8]. Two distinct profiles tend to be shown: one related to the hypnotic effects in relation to chronic sleep disorders and another profile related to younger patients searching

for the paradoxical amphetamine-like stimulant effects of zolpidem [2]. Specific pharmacoepidemiologic tools, such as the surveillance of falsified prescriptions, have revealed that zolpidem was also among the top listed falsified prescriptions [6].

To limit these phenomena, health authorities and agencies have provided different measures and regulations worldwide. The World Health Organization and the Food and Drug Administration provided alerts regarding the risks associated with zolpidem, especially drug dependence, and suggested dose reduction [9,10]. In France, zolpidem prescription is restricted to the treatment of transient sleep disorders and is limited to 4 weeks, which includes a tapering period (versus 12 weeks for anxiolytic BZD) [11]. Following the emergence of evidence of zolpidem abuse [2] in 2002, a warning regarding the risk of addiction was added to the Summary of Product Characteristics (SPC) of zolpidem. Unfortunately, a new survey in 2011 showed that zolpidem abuse and dependence were increased in the same two subgroups of problematic consumers [3]. Thus, to “limit the risk of abuse and misuse” and “to encourage correct usage”, the French national drug regulatory authority stated that from April 2017 onward, zolpidem prescription must be performed on a secured prescription pad [12].

The main purpose of the ZORRO (ZOLpidem and the Reinforcement of the Regulation of prescription Orders) study, conducted by the CEIP-A of Nantes, was to evaluate the overall impact of the implementation of this regulatory framework for zolpidem prescriptions [13]. Initial results showed a decrease in the prevalence of zolpidem users in the general population [14]. Looking at individual treatment trajectories in long-term users, we identified different clusters: zolpidem continuation, zolpidem discontinuation without replacement with another sedative, and zolpidem replacement with zopiclone or another hypnotic BZD [15]. These clusters were associated with the individual characteristics of zolpidem users.

Beyond the individual characteristics of patients, we can hypothesize that the perception of General Practitioners (GPs) of this new regulation has an influence on the prescription of zolpidem. It is already known that GPs do not always adhere to guidelines [16]. Meanwhile, relationships between perceptions and their links with decisions and patterns of prescription by physicians after new regulations have been implemented, have been poorly investigated in the literature. In a systematic review and meta-analysis conducted in 2018 that measured the impact of medicine regulatory interventions, Goedecke et al., found only 27 studies (less than a fifth of the literature retained) assessing knowledge, behavior or clinical practice; moreover, no study focused on hypnotics [17]. It has been previously demonstrated that GPs in French-speaking regions of Europe had a variable uptake of common preventive recommendations. In a study by Sebo et al., in France and Switzerland, a diversity of attitudes towards regulations was associated with misunderstandings of the current guidelines, barriers to guideline uptake or the absence of agreement between the various recommendations [18].

In this context, the aim of the present study—which is part of the ZORRO study—is to evaluate the perception of GPs towards the new 2017 regulation regarding zolpidem prescription and to investigate the association between perceptions and prescription attitudes after the implementation of the new regulation.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Oversight

This study is part of the multimodal ZORRO study. ZORRO is a national study conducted by the CEIP-A in the Nantes University Hospital, aiming to evaluate the overall impact of zolpidem regulatory change on the prescription of hypnotic/sedative and anxiolytic medications. The whole trial included data from physicians, patients and users and took place from 25 July 2018 to 28 January 2020 for the final data collection date for primary outcome measure. The ZORRO study combines (i) an epidemiological perspective with an analysis of the French national health claims database [14,15] and (ii) a clinical perspective with investigations of 449 participants: 206 general practitioners (GPs) and 243

problematic consumers of zolpidem (patients of GPs' offices or users of specialized centers of drug addiction). The present study is from the clinical perspective and evaluated the perception of the new regulation of zolpidem prescription among GPs. Results from the clinical evaluation of problematic consumers will be presented in another publication.

The study was funded by a grant from the ANSM and was monitored by a multidisciplinary steering committee with pharmacologists, psychiatrists specialized in addiction, pharmacoepidemiologists and general practitioners. The Committee for the Protection of the Population and the Committee (CPP) of expertise in research, studies and evaluations in the field of health approved this study (CPP favorable advice number: 2018-A01070-55 from 18 May 2018). The study was registered at [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov) under the reference NCT03584542. The study protocol is available as an open publication [13].

## 2.2. Study Population

The GPs contacted were randomly selected by the drawing of lots from the French health care professionals' directory or were members of a network of habitual partners of the investigator service. To be included in this ancillary study, GPs must have had a liberal practice of outpatient care and engaged in medical consultations during the time of shifts in the regulation. Oral consent was collected during the inclusion process.

## 2.3. Study Procedures

Identified GPs were called by phone for a short questionnaire. The telephone interviews took place between 25 July 2018 and 5 November 2019. An ad hoc questionnaire was built by a multidisciplinary committee and the questionnaire was tested beforehand on a sample of physicians in order to ensure its acceptability and feasibility. Data were collected regarding (i) GP characteristics, such as duration of activity and city of practice; (ii) the perception of the measure by GPs; and (iii) the therapeutic strategy towards zolpidem prescription.

For the assessment of perceptions related to the new regulation, GPs were asked, "Which of the following expressions best represent your state of mind when you took notice of the regulatory change?"; one or more answers were possible:

- Nothing changed;
- A supplementary difficulty (writing on secured prescription pads);
- Awareness of risks of zolpidem;
- Awareness of risks of hypnotics;
- Helpful for zolpidem discontinuation.

The GPs were asked about the estimated proportion of their patients concerned by each of the following strategies: *no modification*, *zolpidem dosage reduction*, *zolpidem discontinuation without replacement*, and *zolpidem discontinuation with replacement* (initiation of another treatment). GPs also reported some patient characteristics (such as age, sex, duration of the prescription, etc.) that could be related to the choice in the different therapeutic strategies.

## 2.4. Outcomes

The primary outcome was the description of the GPs' strategy of prescription based on the perception towards the new regulatory framework for zolpidem prescription.

## 2.5. Statistical Analysis

The descriptive analysis of the population of GPs is presented using counts and percentages for categorical variables. The proportions of patients concerned by each strategy of prescription are described using means and 95% confidence intervals (obtained by bootstrapping), as it was a non-normal distribution for the total population and stratified by the different answers regarding perceptions.

GP duration of practice was categorized as follows: <5 years; 6–10 years; 11–20 years; 21–30 years; and >30 years. Based on the size of the city of practice (< or >2000 inhabitants), GPs were categorized as active in rural or urban areas.

GPs were categorized based on their pattern of answers regarding their perceptions of the new regulation, to obtain different groups for subsequent comparisons.

We used Fisher’s test for the comparison of the categorical variable of GP duration of practice and chi2 tests for the comparison of the GP area of practice and the proportion of GPs who had applied the no modification strategy with more than half of their patients. The threshold of statistical significance was fixed at  $p < 0.05$ . All analyses were conducted using R software version 3.6.1 (R Core Team, Vienna, Austria).

### 3. Results

Of the 1154 GPs selected during the study duration: 485 were contacted, 538 were not contacted despite attempts and 131 were not eligible for the study. Two hundred and six GPs completed the questionnaire, 279 refused to answer (participation rate: 42%).

#### 3.1. Description of the Population and Perceptions of the New Regulation

A detailed description of the included population is presented in Table 1. The most represented duration of practice for GPs was over 30 years (30%), followed by 21–30 years (24%) and the three other categories under 20 years (from 12 to 17%). Additionally, GPs mainly had urban practices (89%). Regarding the item on perception, the new regulatory framework for zolpidem was mainly perceived as helpful for discontinuation (61%) and as a difficulty (55%). Other perceptions were present for below a fifth of the population of GPs: awareness of the risks of zolpidem, awareness of the risks of hypnotics, and nothing changed (18%, 13% and 5%, respectively).

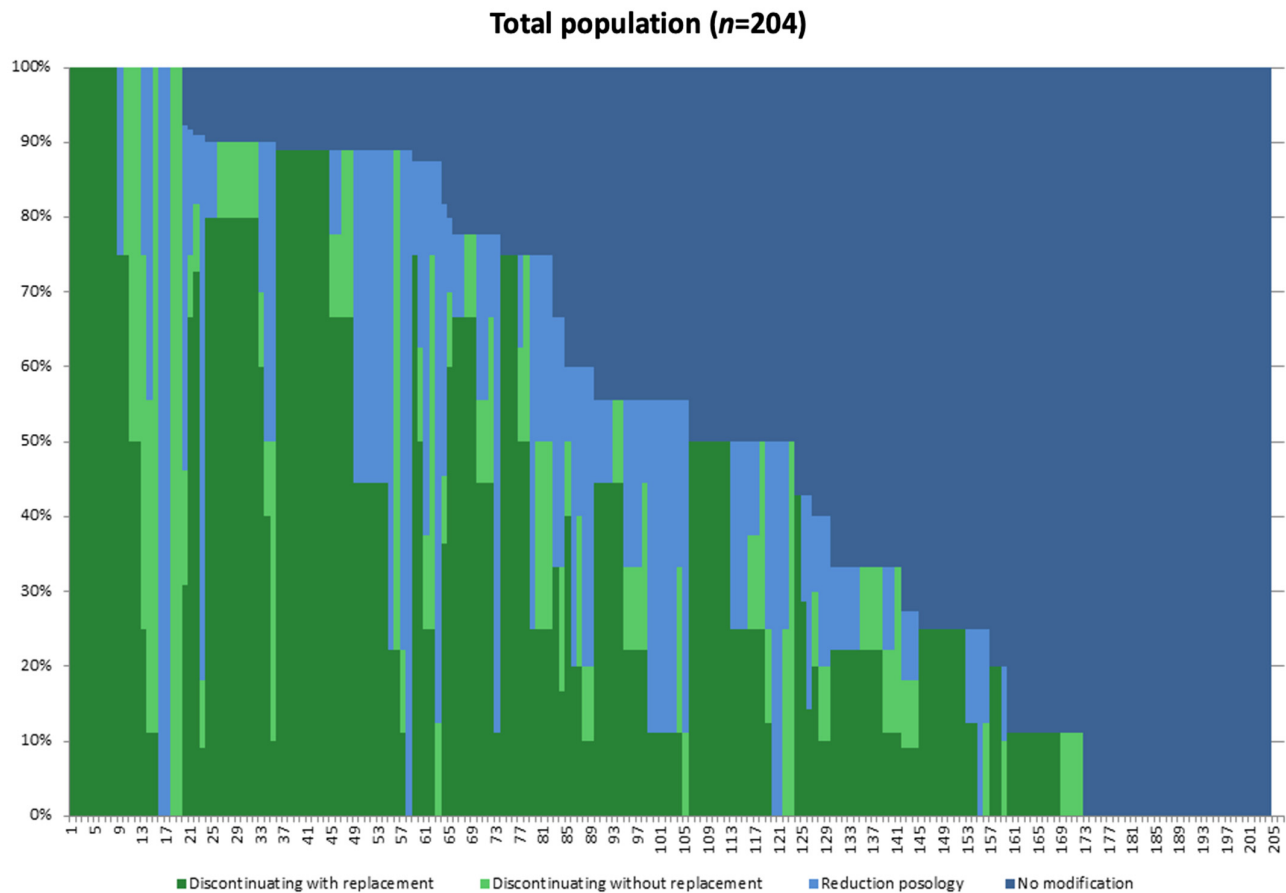
**Table 1.** Characteristics of respondents and perception toward the new regulation framework for zolpidem.

Duration of Practice		<i>n</i> = 204
	<5 years	34 (16.7%)
	6–10 years	24 (11.8%)
	11–20 years	35 (17.2%)
	21–30 years	49 (24.0%)
	>30 years	62 (30.4%)
Location of practice		<i>n</i> = 206
	Urban	183 (88.8%)
	Rural	23 (11.2%)
Perception		<i>n</i> = 205
	Difficulty	114 (55.3%)
	Awareness of risks of zolpidem	36 (17.5%)
	Awareness of risks of hypnotics	26 (12.6%)
	Helpful for discontinuation	125 (60.7%)
	Nothing changed	11 (5.4%)

#### 3.2. Description of the Different Strategies Applied with Regard to the New Regulation

A graphical representation of the percentage of patients concerned by each strategy for each of the 204 GPs is provided in Figure 1. We observed that the strategy *no modification* concerned about half of all the individual strategic decisions applied by the GPs, followed by *discontinuation of zolpidem with replacement*, *reduction in zolpidem dosage* and, finally, *discontinuation of zolpidem without replacement*. The *no modification* strategy was the only strategy employed by 32/204 GPs (16%), and 81/204 (40%) applied this strategy with more than 50% of their patients. The mean percentage of the patients to which the *no modification* strategy was applied was 49% (IC<sub>95</sub>: 11–75); this was followed by the *discontinuation of zolpidem with replacement* strategy in 33% of patients (IC<sub>95</sub>: 28–38) and *reduction in zolpidem dosage* then *discontinuation of zolpidem without replacement* strategies in 13% (IC<sub>95</sub>: 10–17) and 5% (IC<sub>95</sub>: 3–8) of patients, respectively.





**Figure 1.** Percentages of population of patients concerned by each strategy for every GP. Legend: GPs are represented individually on x-axis (one vertical line represents one GP) and proportion of patients declared by GPs (as percentages) concerned by each strategy are represented on y-axis. For example, GP<sub>37</sub> had applied discontinuation with replacement strategy for 80% of his patients, whereas the no modification strategy has been applied for 20% of this GP patients.

### 3.3. Different Strategies Applied towards Zolpidem Prescription Based on Perceptions towards the New Regulation

Of the 205 GPs who responded to the perception item (1 missing data), these were divided into four main Groups based on the patterns of responses to the perception item. Three patterns of answers were evident: (i) helpful for discontinuation; (ii) difficulty; and (iii) helpful for discontinuation and difficulty. For the fourth pattern, a common denominator was the presence of at least one answer about the awareness of the risks of zolpidem and/or hypnotics. Thus, the Group awareness of the risks of zolpidem and/or hypnotics is composed of 21 GPs who answered awareness of risks of zolpidem and/or hypnotics and difficulty; 18 GPs who answered awareness of risks of zolpidem and/or hypnotics and helpful for discontinuation; and 6 GPs who answered awareness of risks of zolpidem and/or hypnotics (only). Among the unclassified GPs, 11 stated that the new regulation had not changed anything, and 2 provided a pattern of answers that was unclassifiable. The final Groups were as follows:

- Helpful for discontinuation (only),  $n = 54$ .
- Difficulty (only),  $n = 51$ .
- Awareness of risks of zolpidem and/or hypnotics (and potentially other answers),  $n = 45$ .
- Helpful for discontinuation and difficulty,  $n = 42$ .

Detailed results of the Group comparisons are presented in Table 2, and the individual percentages of patients concerned by each strategy, stratified by GP perceptions, are represented in Figure 2.

**Table 2.** Different proportions of patients concerned by each strategy and GPs' characteristics according to their pattern of perception of the new regulation.

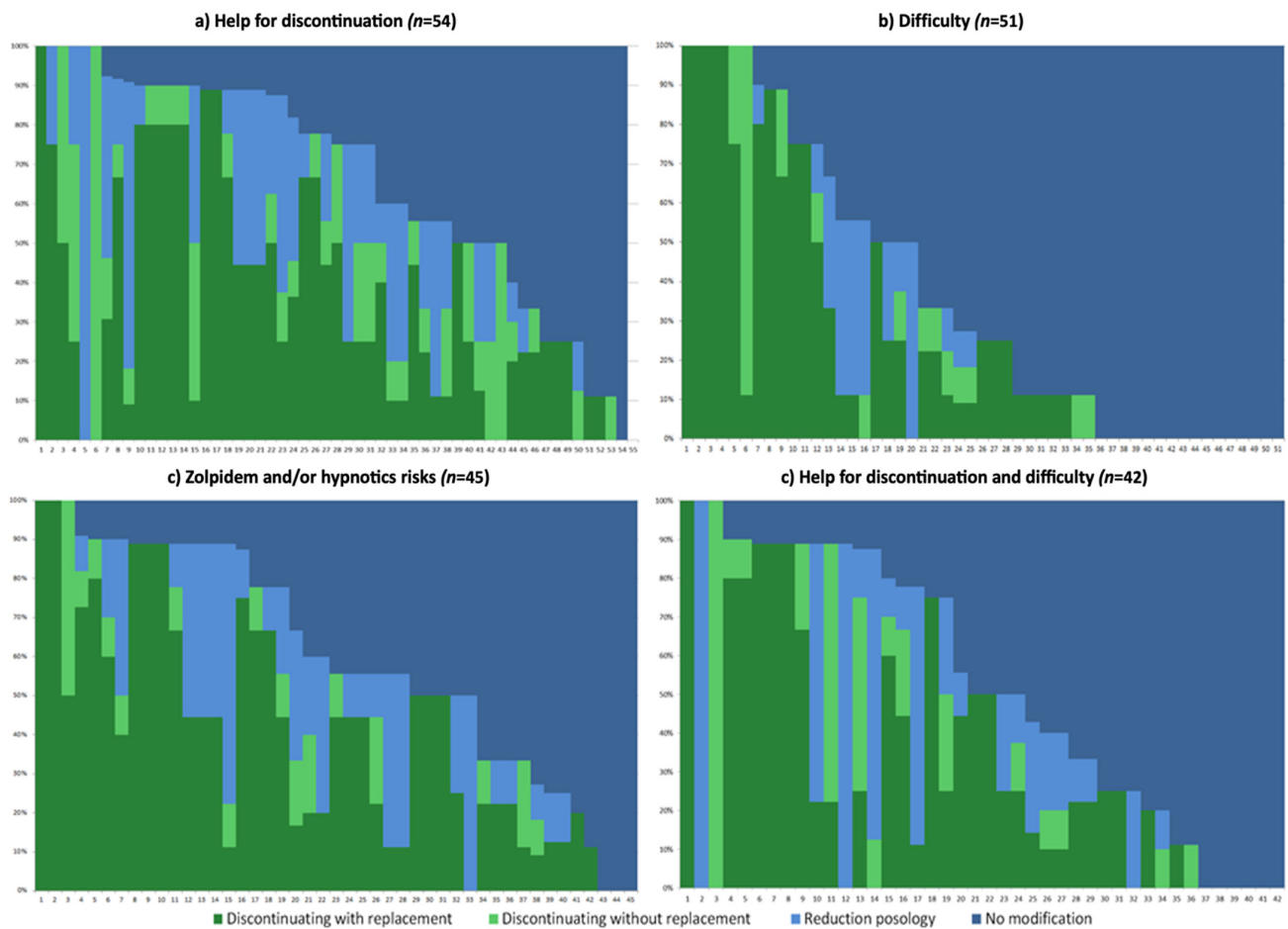
	Helpful for Discontinuation Only <i>n</i> = 54	Difficulty Only <i>n</i> = 51	Awareness of Risks of Zolpidem and/or Hypnotics <i>n</i> = 45	Helpful for Discontinuation and Difficulty <i>n</i> = 42	
Strategy employed	Proportion of patients concerned, mean [IC <sub>95</sub> ]				
Discontinuation with replacement	39% (30–49)	24% (15–35)	42% (31–53)	31% (21–43)	
Discontinuation without replacement	10% (5–15)	3% (0.5–10)	2% (0–6)	8% (3–17)	
Reduction posology	19% (13–27)	5% (2–10)	14% (8–22)	14% (7–26)	
No modification	33% (24–42)	68% (56–78)	42% (31–53)	47% (35–58)	
GPs who have applied this strategy for >50% of their patients, number (%)					<i>p</i> -value
No modification	11 (20.4%)	31 (60.8%)	12 (26.7%)	18 (42.9%)	<0.001
GPs' characteristics, number (%)					<i>p</i> -value
Duration of practice					
<5 years	16 (29.6%)	3 (5.9%)	7 (15.6%)	6 (14.3%)	
6–10 years	7 (13.0%)	2 (3.9%)	5 (11.1%)	9 (21.4%)	
11–20 years	10 (18.5%)	7 (13.7%)	6 (13.3%)	8 (19.0%)	0.01
21–30 years	11 (20.4%)	15 (29.4%)	10 (22.2%)	12 (28.6%)	
>30 years	10 (18.5%)	24 (47.1%)	17 (37.8%)	7 (16.7%)	
Area of practice					
Urban	48 (87.3%)	45 (88.2%)	42 (93.3%)	37 (88.1%)	0.776

Legend: IC<sub>95</sub> = 95% confidence interval.

In the helpful for discontinuation (only) Group, GPs mainly had less than 5 years of practice (30%); other durations of practice were between 13% and 20%, and 87% of GPs had urban practices. In this Group, two GPs applied one strategy for 100% of their patients: *no modification* (*n* = 1) and *discontinuation without replacement* (*n* = 1). They were a fifth of the GPs who applied the *no modification* strategy for >50% of their patients. The main strategy applied was *discontinuation with replacement* for an average of 40% of their patients, followed by the *no modification* strategy for one-third of their patients, followed by *reduction in dosage* and *discontinuation without replacement* strategies.

In the difficulty (only) Group, approximately half of the GPs had over 30 years of practice, and other durations of practice were 29% for 21–30 years of practice and between 4 and 14% for categories under 20 years of practice. They were 88% of the GPs with an urban practice. In this Group, 16/51 GPs had applied the *no modification* strategy, and 6 had applied the *discontinuation of zolpidem with replacement* strategy for 100% of their patients. There were 61% of the GPs who applied the *no modification* strategy for >50% of their patients. The main strategy applied was the *no modification* strategy for two-thirds of their patients, followed by *discontinuation with replacement* for approximately a quarter of the patients. The two other strategies were applied to 5% or less of their patients.

In the awareness of risks of zolpidem and/or hypnotics Group, 38% of the GPs had over 30 years of practice, and other durations of practice were between 13% and 22%; 93% of GPs had an urban practice. In this Group, 3/45 GPs had applied the *no modification* strategy, and 2 had applied the *discontinuation of zolpidem with replacement* strategy with 100% of their patients. More than a quarter of these GPs applied the *no modification* strategy with >50% of their patients. The two main strategies applied were *discontinuation with replacement* and *no modification*, with more than 40% of their patients for each, followed by *reduction in dosage* and *discontinuation without replacement* strategies.



**Figure 2.** Percentages of population concerned by each strategy according to GPs’ answers to perception item. Legend: GPs are represented individually on x-axis (one vertical line represents one GP) and proportion of patients declared by GPs (are percentage) concerned by each strategy are represented on y-axis. For example, GP<sub>3</sub> of the Help for discontinuation group had applied the discontinuation with replacement strategy for 50% of his patients, where the discontinuation without replacement strategy had been applied for 50% of this GP patients.

In the helpful for discontinuation and difficulty Group, GPs mainly (29%) had between 21 and 30 years of practice, and other durations of practice were between 14% and 21%; most GPs had urban practices (88%). In this Group, 6/42 GPs had applied the *no modification* strategy with 100% of their patients, and 1 applied each of the other strategies for 100% of their patients. Overall, 43% applied the *no modification* strategy with >50% of their patients. The main strategy applied was the *no modification* strategy for approximately half of their patients, followed by *discontinuation with replacement* with one-third of their patients and a *reduction in dosage* and *discontinuation without replacement* strategies.

The four Groups of GPs categorized by their perception of the new regulation were significantly different in terms of duration of practice ( $p = 0.012$ ) but not in terms of the area of their practice ( $p = 0.776$ ). The proportion of GPs who had applied the *no modification* strategy for more than half of their patients was significantly different between groups ( $p < 0.001$ ), with a more pronounced difference between the difficulty (only) and the helpful for discontinuation (only) Groups: 61% versus 20%, respectively.

The duration of prescription was in all cases the main reason for choosing a particular strategy for a patient according to the GPs. A duration of zolpidem administration of more than 3 months was the reason, with the exception in situations where discontinuation without replacement was the reason of choice in patients with a prescription of no longer than 3 months. An age over 65 years old was the second reason cited for choosing strategies

related to zolpidem continuation. Consideration of psychiatric comorbidities was also cited for zolpidem continuation (with or without zolpidem dosage reduction). Gender was always the reason least cited for any particular strategy.

#### 4. Discussion

The aim of this study was to evaluate the prescription strategies by GPs since the implementation of a new regulation regarding zolpidem prescription, based on their perception of the regulation. We found that the perception of the new regulation of zolpidem as only a difficulty was associated with a more frequent status quo strategy of the zolpidem prescription, whereas the perception involving help for discontinuation was more closely associated with discontinuing zolpidem administration (with or without replacement) and reducing the dosage. The awareness of the risks of zolpidem and/or hypnotics patterns were equally shared between the strategies of *no modification* or *discontinuation of zolpidem with replacement*. Those with the more balanced pattern (help for discontinuation and difficulty) were more likely to continue with the same prescription. We also highlighted some significant differences between the different GP Groups based on their perceptions, notably on the duration of practice, with more experienced GPs having perception patterns that included awareness of risks and difficulty. To our knowledge, this is the first study to address the question of the impact of a new regulation on perception and its association with the prescription strategy adopted by GPs. Additionally, ZORRO is the first study addressing a before/after comparison regarding the zolpidem issue.

Considering the overall results, more than half of the GPs declared that the new regulation for zolpidem prescription is perceived as a difficulty (55%) for their practice but also helpful for discontinuation (61%), which can appear contradictory. This contradiction was also found when considering the high rate of the perception helpful for discontinuation with the high prevalence of a *no modification* strategy. However, when looking at the results more closely and across the Groups based on their perceptions, we saw that the proportion of GPs who applied the *no modification* strategy with more than the half of their patients was significantly less represented in the helpful for discontinuation and the awareness of risks of zolpidem and/or hypnotics Groups than in the perception of difficulty (only or with help for discontinuation) Group. This trend emphasizes that the perception of the new regulation as a difficulty only is a barrier to modifications designed to discontinue zolpidem prescription. The characteristics of the GPs in those Groups are also different; notably, the GPs that had the perception that the regulation was helpful for discontinuation only were more frequently practicing for less than 5 years (we can assume these were younger GPs), whereas those who perceived the regulation as a difficulty only were more frequently practicing for over 30 years. This indicated that more experienced GPs had less willingness to adapt their prescription strategies to guidelines and regulations, which should be considered in health politics given that physicians' mean age in France is more than 50 years old [19].

The results presented here are in concordance with the initial results of the ZORRO study [14,15] using a database of reimbursement claims of drugs, showing a decrease in French zolpidem consumers from 2.79% to 1.48%, with a fourfold increase in zolpidem discontinuation. With this database approach, different clusters of drug delivery after the new regulation of zolpidem prescription were also identified: the main proportion of patients (42%) continued zolpidem, which is consistent with the main strategy of *no modification* of zolpidem prescription found in our study. However, the other magnitudes were different: *zolpidem discontinuation without replacement* was the second most frequent cluster in the database (31%), whereas it was a less frequent attitude expressed in our sample, and discontinuation with replacement (zopiclone or other BZDs) was the second most frequent attitude in our sample but not in the database approach (27%). This discrepancy may reflect divergent perceptions between GPs and patients; when the GPs thought to substitute zolpidem with another drug, patients seized the opportunity to stop hypnotic administration. Another possible explanation for this discrepancy is the different

observation periods between the database and clinical approaches that can result in an initial replacement of zolpidem before a permanent stop of hypnotic administration.

As the zolpidem issue has been a major health concern for decades, an essential question is how health politics can guide perceptions towards a new regulation. Previous studies in the analgesic domain showed that significant prescribing changes occurred when national advice and guidelines were issued [20]. The perception of a regulation by French GPs as a difficulty is not novel. In a study by Daveluy et al. [21] regarding the generalization of tamper-resistant prescriptions for narcotics, more than 60% of GPs were against the regulation and made arguments based on the excessive administrative burdens, technical problems of software and/or printers, and stigmatization of psychiatric illnesses. A few GPs perceived the new regulation as an awareness of the risks of zolpidem and/or other hypnotics— but were the others already aware or not about those risks? Nevertheless, this finding is in line with previous results in British and German GPs, where Z-Drugs were perceived as safer than BZDs [22,23]. It has been previously shown that the impact of a regulation was dependent on its delivery: national communication from regulation authorities to physicians (as in the previous case of the warning on valvulopathy risk associated with pergolide use) [24] seemed underperforming, whereas regional communication and/or media delivery (as in the case of the SNAID, celecoxib) of the regulation was more likely to be effective in terms of prescription behavior [24,25]. In this study, we showed that beyond the communication regarding the new national regulation of zolpidem prescription (considered similar for every GP), characteristics that can be linked to perceptions of the regulation can influence prescribing behaviors after the regulation. Astonishingly, the perception of danger was more present in the more “experienced” Group of GPs, corresponding to a pattern that was less prone to change their prescription strategies. However, this failure to change pattern among GPs was also associated with viewing the regulation as a difficulty. In contrast, perception of the regulation as a helpful measure was associated with less conservative strategies. Thus, for subsequent health policies regarding drug prescription behavior, particular emphasis must be placed on supporting prescribers in modifying their habits so that they can perceive the interests of patients. The heterogeneity in GP patterns suggests that tailored means that correspond to the different profiles are needed. Incentives and individual measures should also be offered to groups of GPs identified as less likely to modify their prescribing habits. These approaches to implementing a communication plan and individual measures of new regulations could work synergistically.

Considering patient characteristics, the main reason (regardless of the strategy employed) for choosing a particular prescription strategy was the duration of prescription. We noticed a gap between recommendations and practice, as BZD/Z administration should not exceed one or three months of prescription, but a duration over three months was the main reason for not changing the prescription. Moreover, for the *no modification* and *zolpidem dosage reduction* strategies, an age over 65 years old was the second reason for zolpidem continuation. Age has already been identified in the literature as a factor associated with BZD/Z prescription renewal [16,26]. Here, too, the patterns appear contradictory given that older subjects are more prone to side effects and risks of long-term zolpidem prescription [27–29]. These elements highlight the difficulty for GPs to manage sleep disorders, balanced between a desire to help patients with widespread symptoms that can have immediate and major repercussions on quality of life and the need for reductions in prescriptions to avoid side effects and drug dependence [30–34]. In their study collecting two dozen (12 hospital doctors and 12 GPs) semi-structured interviews about hypnotic prescriptions, Weiß et al. [35] described contextual factors, such as patient demands and time resources, for prescribing hypnotics against an attempt to act rationally. Comparing GPs and hospital doctors in this study, they found that physicians could feel “pressured” to prescribe, and GPs were in “conflict” regarding prescribing “something to sleep” for their patients. The presence of psychiatric comorbidities has also been cited as a factor for choosing “conservative” strategies (no modification or a switch for another medication). Sleep disorders are common symptoms of psychiatric disorders such as mood disorders or

anxiety disorders [36]. Meanwhile, the presence of psychiatric disorders often needs curative treatment (as an antidepressant for major depressive disorder or generalized anxiety disorder) for patients, and hypnotics must be prescribed for a short period [37].

The originality of our work lies in the investigation of GPs' perception of the new framework of zolpidem prescription, its link with the strategy of prescription employed and its complementarity with the database results of the previously published ZORRO study. Our sample is nationwide and has various profiles of GPs that reflect a diversity of practices. The number of completed questionnaires that were obtained allowed us to perform statistical analysis, although the response rate of below one-fifth of the selected GPs could appear low. On the other hand, our study has several limitations. First, the results were self-reported and do not guarantee that what was declared was what has been done. Furthermore, answers could be subject to self-report bias and reflect an "ideal" point of view of the GPs. Furthermore, the telephone interview took place between the second quarter of 2018 and the end of 2019, which may have been more than two years after the announcement and implementation of the zolpidem regulation. This raises the concern of possible memory bias about how GPs perceived the regulation and what they have done regarding zolpidem prescriptions. Additionally, less than one-fifth of the GPs selected completed the whole questionnaire raising non-response bias.

## 5. Conclusions

In this study, we investigated and related the perception of a new regulation with the prescription strategy. We highlighted a GP profile involving less clinical experience and a perception of the change in regulation being helpful, for whom a new therapeutic strategy can be conceivable. At the same time, there is concern about the difficult management of sleep disorders and being sensitive to patients' particularities. Beyond national regulation, tailored measures aimed at GPs' perceptions are needed to ensure their success.

**Author Contributions:** E.-J.L.: interpretation of data, writing the manuscript; M.I.: statistical analysis, interpretation of data, editing the manuscript; B.S.: interpretation of data, editing the manuscript; M.M.: statistical analysis; P.J.: design of the work and editing the manuscript; M.G.-B.: design of the work and editing the manuscript; C.V.-V.: conception of the work, interpretation of data, and editing the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, Grant Number: AAP-2017-027.

**Institutional Review Board Statement:** The Nantes Research Ethics Committee (Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé), the Committee for the Protection of the Population and the Committee (CPP) of expertise in research, studies and evaluations in the field of health approved this study (CPP favorable advice number: 2018-A01070-55 from 18 May 2018). Data were extracted and analyzed according to the French national agency regulating data protection laws (CNIL). The study was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki.

**Informed Consent Statement:** GPs' oral consent was given during data collection.

**Data Availability Statement:** Given the confidentiality of the data, our ethics committee (GNEDS) is preventing us from making our data set publicly available. However, we are willing to make our data available upon request as we consider that it is important for open and reproducible science, and thus we will ensure that all interested and qualified researchers will be able to be granted access.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

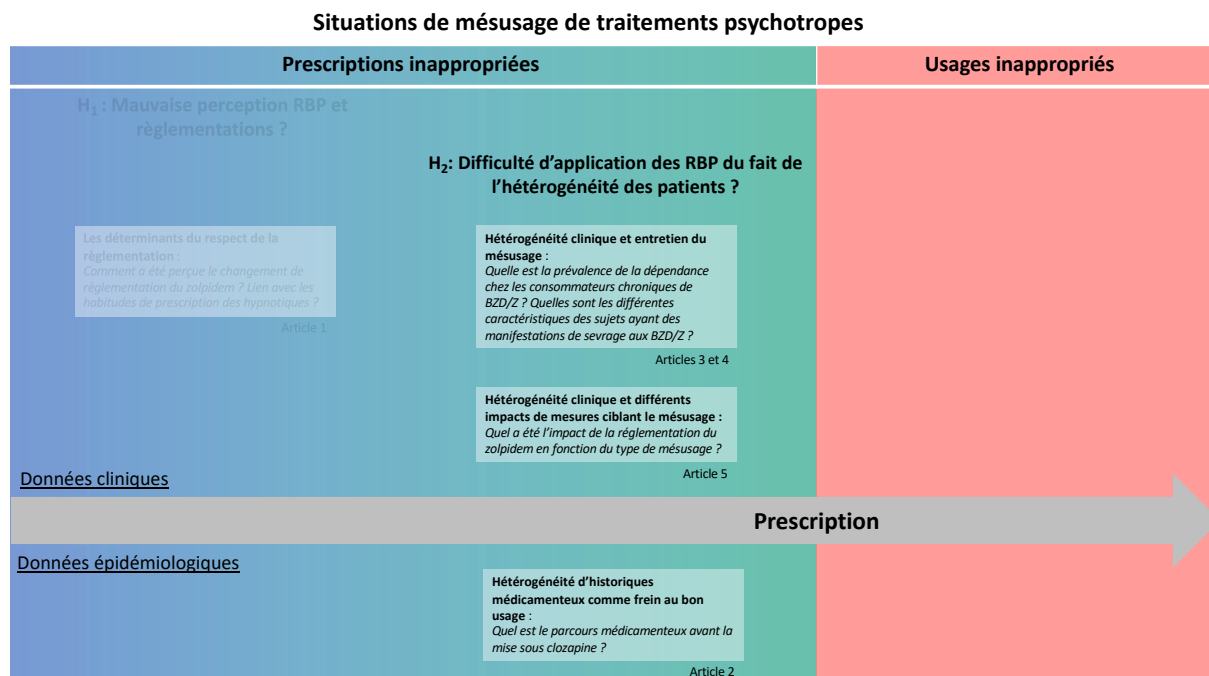
## References

1. ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Etat des Lieux de la Consommation des Benzodiazépines—Point D'Information—ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. 2017. Available online: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information> (accessed on 17 July 2019).
2. Victorri-Vigneau, C.; Dailly, E.; Veyrac, G.; Jolliet, P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: Results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2007**, *64*, 198–209. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Victorri-Vigneau, C.; Gérardin, M.; Rousselet, M.; Guerlais, M.; Grall-Bronnec, M.; Jolliet, P. An update on zolpidem abuse and dependence. *J. Addict. Dis.* **2014**, *33*, 15–23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Takeshima, N.; Ogawa, Y.; Hayasaka, Y.; Furukawa, T.A. Continuation and discontinuation of benzodiazepine prescriptions: A cohort study based on a large claims database in Japan. *Psychiatry Res.* **2016**, *237*, 201–207. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Jouanjus, E.; Gibaja, V.; Kahn, J.-P.; Haramburu, F.; Daveluy, A. Signal identification in addictovigilance: The functioning of the French system. *Thérapie* **2015**, *70*, 113–131. [[CrossRef](#)]
6. Jouanjus, E.; Guernec, G.; Lapeyre-Mestre, M.; Network, T.F.A. Medical prescriptions falsified by the patients: A 12-year national monitoring to assess prescription drug diversion. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2018**, *32*, 306–322. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Rousselet, M.; Feuillet, F.; Gérardin, M.; Jolliet, P.; Hardouin, J.-B.; Victorri-Vigneau, C. The French addictovigilance network clinical assessment: Z-drugs, true false twins. *Expert Opin. Drug Saf.* **2017**, *16*, 1063–1069. [[CrossRef](#)]
8. Rousselet, M.; Feuillet, F.; Gérardin, M.; Jolliet, P.; Hardouin, J.-B.; Victorri-Vigneau, C. Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *69*, 1965–1972.
9. World Health Organization. WHO Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-second report. *World Health Organ. Technol. Rep. Ser.* **2001**, *903*, i–v,1–26.
10. Food and Drug Administration. FDA requires lower dosing of zolpidem. *Med. Lett. Drugs Ther.* **2013**, *55*, 5.
11. Base de Données Publique des Médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit—STILNOX 10 mg, Comprimé Pelliculé Sécable. 2021. Available online: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63179285&typedoc=R> (accessed on 23 July 2021).
12. ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. STILNOX et Génériques. 2017. Available online: <https://archiveansm.integra.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/STILNOX-et-generiques> (accessed on 16 June 2021).
13. Gérardin, M.; Rousselet, M.; Caillet, P.; Grall-Bronnec, M.; Loué, P.; Jolliet, P.; Victorri-Vigneau, C. French national health insurance database analysis and field study focusing on the impact of secure prescription pads on zolpidem consumption and sedative drug misuse: ZORRO study protocol. *BMJ Open* **2019**, *9*, e027443. [[CrossRef](#)]
14. Caillet, P.; Rousselet, M.; Gérardin, M.; Jolliet, P.; Victorri-Vigneau, C. Prevalence of zolpidem use in France halved after secure prescription pads implementation in 2017: A SNDS database nested cohort study. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0228495. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Istvan, M.; Caillet, P.; Rousselet, M.; Guerlais, M.; Laforgue, E.-J.; Gérardin, M.; Jolliet, P.; Feuillet, F.; Victorri-Vigneau, C. Change in the regulatory framework for zolpidem: What is the impact on the landscape of the prescription of sedative medications? The French national ZORRO study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2021**, bcp.14753. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. 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*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Goedecke, T.; Morales, D.R.; Pacurariu, A.; Kurz, X. Measuring the impact of medicines regulatory interventions—Systematic review and methodological considerations: Methods for measuring impact of medicines regulatory interventions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *84*, 419–433. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Sebo, P.; Cerutti, B.; Fournier, J.-P.; Rat, C.; Rougerie, F.; Senn, N.; Haller, D.M.; Maisonneuve, H. How do general practitioners put preventive care recommendations into practice? A cross-sectional study in Switzerland and France. *BMJ Open* **2017**, *7*, e017958. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Caisse Autonome de Retraite des Médecins de France. Site internet de la CARMF. 2019. Available online: <https://www.carmf.fr/page.php?page=chiffresclats/2019/demographie.htm> (accessed on 6 July 2021).
20. Bedson, J.; Belcher, J.; Martino, O.; Ndlovu, M.; Rathod, T.; Walters, K.; Dunn, K.; Jordan, K. The effectiveness of national guidance in changing analgesic prescribing in primary care from 2002 to 2009: An observational database study. *Eur. J. Pain* **2013**, *17*, 434–443. [[CrossRef](#)]
21. Daveluy, A.; Sauvaget, L.; Bastien, A.; Lapeyre-Mestre, M.; Collin, C.; Richard, N.; Haramburu, F. Tamper-resistant prescription forms for narcotics in France: Should we generalize them? *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2018**, *32*, 571–577. [[CrossRef](#)]
22. Hoffmann, F. Perceptions of German GPs on benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs. *Swiss Med. Wkly.* **2013**, *143*, w13745. [[CrossRef](#)]
23. Siriwardena, A.N.; Qureshi, Z.; Gibson, S.; Collier, S.; Latham, M. GPs' attitudes to benzodiazepine and 'Z-drug' prescribing: A barrier to implementation of evidence and guidance on hypnotics. *Br. J. Gen. Pract. J. R. Coll. Gen. Pract.* **2006**, *56*, 964–967.

24. Victorri-Vigneau, C.; Marais, M.; Veyrac, G.; Chaslerie, A.; Pivette, J.; Jolliet, P. Réactivité et communication des décisions de pharmacovigilance des autorités de santé vers les professionnels de santé: Exemples du pergolide et du célécoxib. *Thérapies* **2007**, *62*, 513–517. [[CrossRef](#)]
25. Victorri-Vigneau, C.; Basset, G.; Jolliet, P. How a novel programme for increasing awareness of health professionals resulted in a 14% decrease in patients using excessive doses of psychotropic drugs in western France. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2006**, *62*, 311–316. [[PubMed](#)]
26. Laforgue, E.; Jobert, A.; Rousselet, M.; Grall-Bronnec, M.; Jolliet, P.; Feuillet, F.; Victorri-Vigneau, C.; Network, F. Do older people know why they take benzodiazepines? A national french cross-sectional survey of long-term consumers. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Bogunovic, O.J.; Greenfield, S.F. Practical geriatrics: Use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatr. Serv.* **2004**, *55*, 233–235. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Victorri-Vigneau, C.; Laforgue, E.; Grall-Bronnec, M.; Guillou-Landreat, M.; Rousselet, M.; Guerlais, M.; Feuillet, F.; Jolliet, P.; Network, F. Are seniors dependent on benzodiazepines? A national clinical survey of substance use disorder. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Jobert, A.; Laforgue, E.-J.; Grall-Bronnec, M.; Rousselet, M.; Péré, M.; Jolliet, P.; Barjoux, C.; Batisse, A.; Boucher, A.; Caous, A.-S.; et al. Benzodiazepine withdrawal in older people: What is the prevalence, what are the signs, and which patients? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2020**. [[CrossRef](#)]
30. Bjorvatn, B.; Meland, E.; Flo, E.; Mildestvedt, T. High prevalence of insomnia and hypnotic use in patients visiting their general practitioner. *Fam. Pract.* **2017**, *34*, 20–24.
31. Hohagen, F.; Käppler, C.; Schramm, E.; Riemann, D.; Weyerer, S.; Berger, M. Sleep onset insomnia, sleep maintaining insomnia and insomnia with early morning awakening—temporal stability of subtypes in a longitudinal study on general practice attenders. *Sleep* **1994**, *17*, 551–554.
32. Hohagen, F.; Rink, K.; Käppler, C.; Schramm, E.; Riemann, D.; Weyerer, S.; Berger, M. Prevalence and treatment of insomnia in general practice. A longitudinal study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **1993**, *242*, 329–336. [[CrossRef](#)]
33. Blais, F.C.; Morin, C.M.; Boisclair, A.; Grenier, V.; Guay, B. Insomnia. Prevalence and treatment of patients in general practice. *Can. Fam. Physician* **2001**, *47*, 759–767.
34. Creupelandt, H.; Anthierens, S.; Habraken, H.; Declercq, T.; Sirdifield, C.; Siriwardena, A.N.; Christiaens, T. Teaching young GPs to cope with psychosocial consultations without prescribing: A durable impact of an e-module on determinants of benzodiazepines prescribing. *BMC Med. Educ.* **2017**, *17*, 259.
35. Weiß, V.; Nau, R.; Glaeske, G.; Hummers, E.; Himmel, W. The interplay of context factors in hypnotic and sedative prescription in primary and secondary care—A qualitative study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2019**, *75*, 87–97. [[CrossRef](#)]
36. Manthey, L.; van Veen, T.; Giltay, E.J.; Stoop, J.E.; Neven, A.K.; Penninx, B.W.J.H.; Zitman, F.G. Correlates of (inappropriate) benzodiazepine use: The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2011**, *71*, 263–272. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. HAS: Haute Autorité de Santé. Épisode Dépressif Caractérisé de L'adulte: Prise en Charge en Premier Recours. 2017. Available online: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours) (accessed on 7 August 2018).



## II. Deuxième hypothèse : le mésusage est lié à une application difficile des recommandations standardisées en raison de l'hétérogénéité des malades



### A. L'hétérogénéité des trajectoires médicamenteuses et le retard à l'initiation de la clozapine chez les sujets schizophrènes

« Ma science peut prédire l'évolution des tendances parmi les masses ; le destin d'un individu restera toujours un mystère. » Hari Seldon, inventeur de la psychohistoire

Isaac Asimov, *Fondation*

#### 1. Contexte et objectif

La difficulté de l'application d'une recommandation avait comme raison mentionnée dans la littérature l'hétérogénéité des malades. Malgré les RBP appuyant sa prescription, la clozapine pâtit d'un mésusage par une prescription trop rare et, quand prescrite, trop tardive dans le parcours du sujet avec schizophrénie. Au-delà des deux séquences préalables nécessaires d'antipsychotiques pour la qualification de « schizophrénie résistante », les recommandations ne distinguent pas de modalité d'introduction particulière en fonction de

l'anamnèse médicamenteuse détaillée du sujet. Cet historique médicamenteux est-il le même chez tous les sujets avec schizophrénie recevant de la clozapine ?

L'article 2 présente les différences des trajectoires médicamenteuses de sujets avec schizophrénie et trouble schizo-affectif (SSA) avant l'initiation de clozapine.

## 2. Résultats

Pour les 286 sujets SSA ayant eu une initiation de clozapine en 2017-2018, le nombre moyen de séquences thérapeutiques successives d'antipsychotiques sur les 36 mois précédant l'initiation de clozapine était de 3,2 (médiane : 3 ; premier quart : 1 ; troisième quart : 5 – maximum : 14).

L'analyse des différentes séquences d'états médicamenteux a permis d'individualiser une typologie en 3 clusters distincts avec la répartition suivante : cluster 1,  $n = 133$  ; cluster 2,  $n = 51$  ; cluster 3,  $n = 103$ . Cette typologie est de qualité modérée (ASWw = 0.37 and HC = 0.08). Les différentes trajectoires d'antipsychotiques par mois pour les 3 clusters dans les 36 mois précédant l'initiation de clozapine sont représentées dans la [figure 26](#).

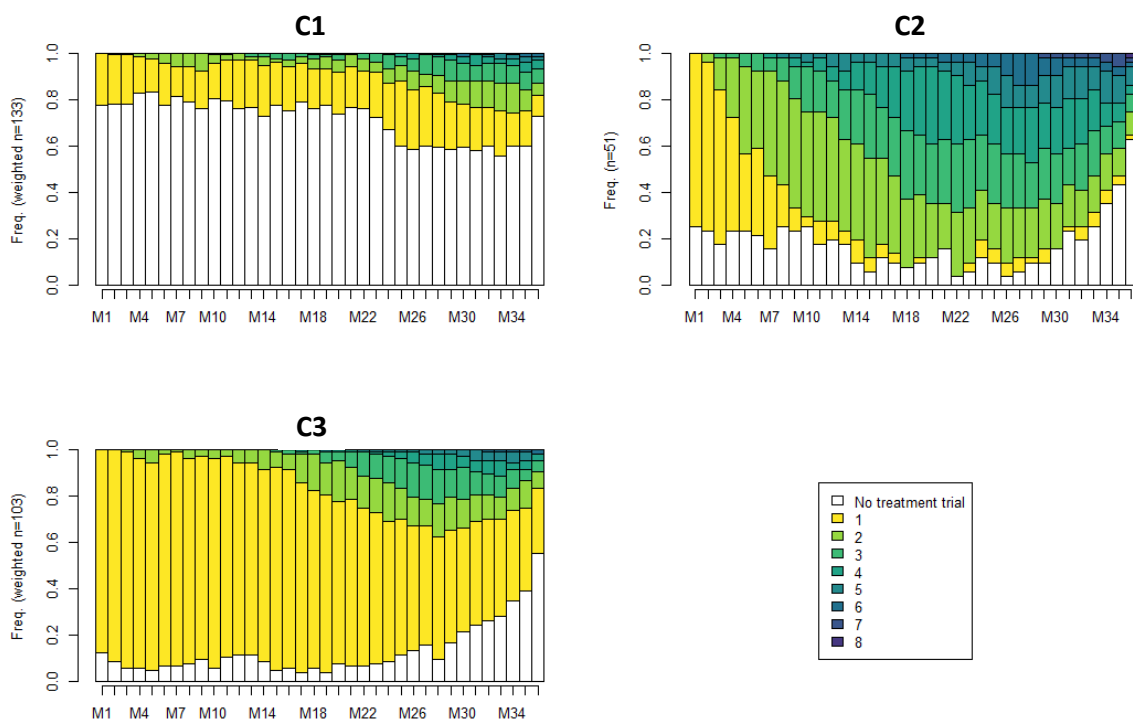


Figure 26: Représentation graphique des distributions transversales des séquences de traitements au cours des 36 mois précédant l'initiation de la clozapine par cluster

Légende : chaque essai de traitement a été classé comme différent par rapport à l'essai de traitement précédent. Le premier essai de traitement a été classé comme le numéro « 1 » pour tous les patients (en jaune sur le graphique). Ensuite, si le deuxième essai de traitement était différent du premier, il était classé dans la catégorie « 2 » (en vert clair), etc. Les séquences étaient composées de 36 états correspondant aux 36 mois avant l'initiation de la clozapine à la date index (tout à gauche M1 : premier mois des 36 mois d'observation et M36 à droite : initiation de la clozapine). Chaque état a été défini en fonction de la situation majoritairement présente dans le mois : la présence d'une séquence de traitement ou l'absence de traitement.

Les caractéristiques socio-démographiques, de séquences et de délivrances de traitement sont détaillées dans le [tableau 1](#) pour les 3 clusters.

Tableau 1: Données socio-démographiques, des séquences de traitements et de délivrances des 3 clusters identifiés

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	p-value
Nombre de sujets	133	51	103	
<i>Données socio-démographiques</i>				
Sexe (homme), <i>pourcentage (nombre)</i>	56,4% (75)	70,6% (36)	61.2% (63)	.21
Age à l'initiation de clozapine (ans), <i>moyenne (min – max) [IC<sup>95</sup>]</i>	40.1 (14 – 91) [36.9 – 43.2]	43.0 (21 – 85) [38.8 – 47.1]	46.7 (20 – 80) [44.1 – 49.2]	0.008
Durée depuis la déclaration de l'ALD schizophrénie (années), <i>médiane [IQR]</i>	6.0 [1.0 – 16.0]	11.0 [4.0 – 20.0]	17.0 [9.5 – 24.0]	<0.001*
Présence de la CMU (oui), <i>pourcentage (nombre)</i>	41.4% (55)	56.9% (29)	40.8% (42)	0.12
Hospitalisation en psychiatrie durant la période de suivi (oui), <i>pourcentage (nombre)</i>	53.4% (71)	54.9% (28)	42.7% (44)	0.19
Durée de l'hospitalisation en psychiatrie (jours), <i>médiane [IQR]</i>	35.0 [12.5, 114.0]	12.0 [4.0, 44.0]	22.0 [3.0, 66.0]	<0.001*
<i>Données de séquences de traitement (ST)</i>				
Nombre de ST par patient, <i>médiane [IQR]</i>	2 [1-3]	4 [3-5]	2 [1-3]	<0.001 *
Durée des ST (jours), <i>médiane [IQR]</i>	57.0 [29.0 – 105.8]	83.5 [34.0 – 187.3]	124.5 [57.0 – 321.5]	<0.001 *
Sujets avec > 2 ST (oui), <i>pourcentage (nombre)</i>	33,1% (44)	82,4% (42)	41,7% (43)	<.0001
Sujets avec au moins une association d'AP (oui), <i>pourcentage (nombre)</i>	51.1% (68)	90.2% (46)	68.9% (71)	<.0001
<i>Données de délivrance</i>				
Nombre de prescripteurs distincts, <i>moyenne (min – max) [IC<sup>95</sup>]</i>	3.1 (1 – 11) [2.8 – 3.4]	4.0 (1 – 12) [3.4 – 4.7]	3.9 (1 – 14) [3.4 – 4.3]	0.003
Nombre de prescripteurs distincts libéraux, <i>moyenne (min – max) [IC<sup>95</sup>]</i>	1.2 (0 – 7) [0.9 – 1.4]	1.8 (0 – 8) [1.3 – 2.3]	1.6 (0 – 7) [1.3 – 1.9]	0.02
Nombre de prescripteurs distincts hospitaliers, <i>moyenne (min – max) [IC<sup>95</sup>]</i>	1.9 (0 – 5) [1.7 – 2.1]	2.2 (0 – 5) [1.9 – 2.6]	2.3 (0 – 7) [2.0 – 2.6]	0.04

Légende: \* = Test non-paramétrique test (Kruskall-Wallis); AP = antipsychotiques, ALD = Affection longue durée, CMU = couverture maladie universelle, IC<sup>95</sup> = intervalle de confiance à 95%, IQR = Interquartile range, min = minimum, max = maximum, ST = séquences de traitement. Données manquantes: durée depuis déclaration de l'ALD = 15.7%

La comparaison de ces trois clusters montre des différences significatives en termes d'âge ( $C1 < C2 < C3$ ) et de durée depuis la déclaration d'ALD ( $C1 < C2 < C3$ ). Les sujets du C2 recevaient significativement plus de séquences de traitement sur la période de suivi, étaient significativement plus nombreux à recevoir plus de deux séquences thérapeutiques sur cette durée (>80%) et à recevoir une association d'antipsychotiques (> 90%). Les sujets du C1 recevaient un nombre comparable de séquences thérapeutiques au C3, celles-ci étaient de durées plus courtes que pour les deux autres clusters. Les durées des séquences thérapeutiques sont les plus longues pour le C3.

Pour évaluer si ces 3 clusters d'âges différents sont trois phénotypes de malades distincts ou un phénotype « unique » mais observé à trois moments distincts de son parcours, nous avons mené une analyse de sensibilité sur la durée d'ALD en comparant la typologie des clusters pour les sujets ayant une durée d'ALD entre 3 et 10 ans et les sujets ayant une durée d'ALD de plus de 10 ans. L'hypothèse est que s'il s'agit d'un phénotype unique de sujets à trois temps différents, nous ne retrouverons pas la même typologie de clusters lors de l'analyse de sensibilité sur la date d'ALD. Or, nous retrouvons dans les deux scénarios de l'analyse de sensibilité une distribution en 3 clusters avec la même typologie de parcours médicamenteux que dans l'analyse principale, plaidant pour l'identification de trois parcours différents pour des sujets différents.

### 3. Apport et discussion

Les données pharmaco-épidémiologiques utilisées ici mettent en évidence l'hétérogénéité des parcours médicamenteux dans les 36 mois précédant l'initiation de la clozapine chez les sujets SSA. Si les trois clusters diffèrent par leur âge, ils diffèrent également quant au retard d'initiation de la clozapine de façons différentes. Tous les clusters ont au moins deux séquences, si ce n'est plus, dans les 36 mois précédant l'initiation. Si le chiffre médian de 2 séquences (conformément aux RBP) pour les clusters 1 et 3 peut paraître rassurant, il est à mettre en perspective avec la durée d'évolution de la maladie (approchée par la durée de déclaration d'ALD) avec une médiane de 6 ans à 17 ans selon les clusters. Outre son nombre de séquences thérapeutiques de plus de 2 (médiane = 4), le C2 se distingue également par son nombre très important de sujets recevant une association d'antipsychotiques – le bon usage voulant aussi que les associations d'antipsychotiques soient prescrites après l'essai de clozapine. Le C1 se distingue par une proportion conséquente de sujets ne recevant pas de traitement antipsychotique dans les 36 mois précédant la clozapine (non expliqué par des

hospitalisations). Le C3 comporte des sujets semblant observants, avec une certaine stabilité dans leur traitement antipsychotique. Les caractéristiques de nombre de séquences et d'associations du C2 peut poser la question d'un contrôle insatisfaisant de la symptomatologie psychotique par les séquences essayées – tandis que pour le C1, c'est la question de l'observance et de l'adhésion au traitement qui se pose.

Bien que les données du SNDS soient précieuses, car permettant de s'affranchir des biais de mémoire des sujets (et des praticiens) pour retracer une anamnèse médicamenteuse « en vie réelle », elles ne permettent pas d'obtenir des données cliniques qui pourraient corroborer les hypothèses des différences de retard en fonction des clusters. Également, nous ne pouvons savoir s'ils répondaient bien à la définition clinique (inefficacité sur les symptômes des traitements entrepris) de schizophrénie résistante. Les recommandations relatives à la clozapine s'appuient sur cette notion de pharmacorésistance (plus de deux séquences infructueuses), quelles que soient leurs caractéristiques cliniques.

#### **Synthèse article 2**

Les données du SNDS mettent en évidence des typologies distinctes de trajectoires médicamenteuses de sujets SSA avant l'initiation de clozapine.

Trois clusters distincts sont identifiés, le premier comporte des sujets plus jeunes bénéficiant de moins de délivrances d'antipsychotiques ; le second bénéficie de plus de séquences d'antipsychotiques et plus d'associations médicamenteuses ; le troisième comporte des sujets plus stables dans leurs traitements.

Cette diversité des parcours est associée à une différence dans la latence d'application des recommandations de bonne pratique.

#### **4. Valorisation**

Une publication va être soumise pour les données de ce travail (manuscrit pages suivantes). Un poster commenté a été présenté lors du congrès de la SFPT de Lille en juin 2022.

## Title page

**Title:** Characterization of antipsychotic utilization before clozapine initiation for patients with schizophrenia : an innovative visualization of trajectories using French National Health Insurance data

**Running title:** Antipsychotic trajectories before clozapine

**Authors:**

Edouard-Jules LAFORGUE, MD<sup>(1,2)\*</sup> ; Marion ISTVAN, MD<sup>(1,2)\*</sup> ; ; Anicet CHASLERIE, MD<sup>(3)</sup> ; Pascal ARTARIT, MD<sup>(3)</sup> ; Genevieve VALLOT, DA<sup>(3)</sup> ; Pascale JOLLIET, MD-PhD<sup>(1,2)</sup> ; Marie GRALL-BRONNEC, MD-PhD<sup>(2,4)</sup> ; Caroline VICTORRI-VIGNEAU, PharmD-PhD<sup>(1,2)</sup>

\* Edouard-Jules Laforgue and Marion Istvan are co-first authors

**Authors addresses and affiliations:**

<sup>(1)</sup> Nantes Université, CHU Nantes, Service de Pharmacologie Clinique – Centre d’Évaluation et d’Information sur la Pharmacovigilance Addictovigilance, F-44000 Nantes, France

<sup>(2)</sup> Nantes Université, CHU Nantes, INSERM, methodS in Patient-centered outcomes & HEalth ResEarch, F-44000 Nantes, France

<sup>(3)</sup> Medical Department, French Health Insurance System, 9 rue de Président Edouard Herriot, F-44000 Nantes, France

<sup>(4)</sup> Nantes Université, CHU Nantes, Service d’Addictologie et de Psychiatrie de Liaison, F-44000 Nantes, France

**ORCID:**

Edouard-Jules LAFORGUE: 0000-0002-7400-1212

Marion ISTVAN: 0000-0001-7386-3075

Anicet CHASLERIE: 0000-0002-9144-2239

Pascale JOLLIET: 0000-0003-0191-9249

Marie GRALL-BRONNEC: 000-0003-0722-7243

Caroline VICTORRI-VIGNEAU: 0000-0002-3745-2532

**Corresponding author:**

Dr Edouard-Jules LAFORGUE

Clinical Pharmacology Department, Nantes University Hospital, 9 quai Moncoussu, 44000 Nantes, France

+33 2 40 08 40 73

edouard.laforgue@chu-nantes.fr

**Word count:** 5310

**Number of tables:** 2

**Number of figures:** 3

**Supplementary material:** 6

**Authors contributions:**

- 1 - Edouard-Jules LAFORGUE: Conception of the work, interpretation of data, writing –  
2 original draft
- 3 - Marion ISTVAN: Design of the work, analysis of data, writing – original draft
- 4 - Marie GRALL-BRONNEC: Conception of the work, interpretation of data, editing –  
5 original draft
- 6 - Anicet CHASLERIE: Design of the work, acquisition of data, editing – original draft
- 7 - Pascal ARTARIT: Design of the work, acquisition of data, editing – original draft
- 8 - Genevieve VALLOT: Design of the work, acquisition of data, editing – original draft
- 9 - Pascale JOLLIET: Conception of the work, editing – original draft
- 10 - Caroline VICTORRI-VIGNEAU: Conception of the work, interpretation of data,  
11 editing – original draft
- 12
- 13



## 1 **Abstract**

2 *Introduction:* Clozapine is the only drug that has shown better efficacy for subjects with  
3 schizophrenia, its marketed indication is treatment-resistant schizophrenia. Despite  
4 recommendations of initiation of clozapine after only two antipsychotics with insufficient  
5 clinical response, clozapine seems to be under prescribed and initiated too late. The aim of this  
6 study was to describe different antipsychotics treatment sequences in the 36 months before an  
7 initiation of clozapine and to characterize different patterns of treatment trajectories.

8  
9 *Material and methods:* We performed an historical cohort study in the population covered by  
10 the health insurance scheme living in Pays de la Loire area. All new users of clozapine (no  
11 clozapine reimbursement during the year before) in 2017 and 2018 with a diagnosis of  
12 schizophrenia or schizo-affective disorder were enacted. We analyzed all reimbursements of  
13 antipsychotics during 36 months prior to clozapine initiation. Successive reimbursements of  
14 identical treatments were gathered in treatment trials (TT) and different trajectories were  
15 clustered using a state sequence analysis.

16  
17 *Results:* For the 307 subjects with reimbursement of treatments during the follow-up period,  
18 26211 claims of reimbursement were analyzed; we describe 1191 TT for 287 subjects. The  
19 mean number of TT per subject was 3.2 during the 36 months prior to clozapine initiation. A  
20 three-cluster typology was identified: a first one (n=133) of “less treated” younger subjects with  
21 fewer and shorter TT; a second (n=53) of “more treated” subjects with a higher number of TT  
22 and combination of antipsychotics ; and a third (n=103) of “treatment-stable” older subjects  
23 with longer TT.

24  
25 *Conclusion:* The mean number of TT before clozapine initiation is not in conformity with  
26 recommendations, especially in our study which only covers 36 months prior clozapine  
27 initiation. The description of different trajectories invites to continue studies with clinical  
28 parameters to understand barriers to clozapine prescription and improve its proper use.

29  
30 **Keywords:** clozapine, schizophrenia, pharmacoepidemiology, antipsychotic utilization  
31 trajectories, state sequence analysis, observational study

# Manuscript

## 1. INTRODUCTION

### 1.1.CLOZAPINE: AN ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC

Clozapine's specific place among antipsychotics, is due to its particular efficacy and tolerance profile [1]. Compared to other antipsychotics (AP), clozapine is the only drug that have shown better efficacy on overall symptoms and reduction of all-causes mortality for subjects with schizophrenia [2,3]. Due to the risk of agranulocytosis, clozapine is only marketed in treatment-resistant schizophrenia (TRS) [4] with some slight variations across different countries and its prescription is run with a mandatory (in most countries) white blood cell monitoring.

### 1.2.CLOZAPINE: AN UNDERUSE DRUG

Considering the treatment of schizophrenia, 20 to 30% of patients are considered with TRS [5], generally defined by the absence of clinical symptom improvement with two or more sequences of different AP at effective dose and adequate duration [6]. In this condition and with adequate plasma levels > 350ng/ml, clozapine is known to be efficient in 60% of cases [7–9]. According to these data, Bogers et al. estimated that a theoretical rate of 12–18% of schizophrenic patients using clozapine is expected [10]. This rate is not close to being reached. The rate of clozapine prescription is estimated at 2% of schizophrenic patients in the USA [10], considered to be steadily declining since 2014 [11], and 3% in France [12]. Also, the rate of antipsychotics polypharmacy (APP) can climb up to 40% [13] despite clinical practice recommendations emphasizing monotherapy [6,14–16] for patients with schizophrenia, contrasting with the underuse of clozapine.

### 1.3.CLOZAPINE: A LATECOMER IN TRS

Evidences of clozapine efficacy from Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) and United Kingdom's Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS) studies reminds prescriber that clozapine's position in TRS strategy is after two, not three, ineffective trials of AP whether first generation antipsychotic (FGA) or second generation antipsychotics (SGA) [17]. There is no algorithm for successive sequences of AP use in schizophrenia [18]. Few studies are available about pre-clozapine AP prescription. In 2004, a retrospective study concerning almost 2800 schizophrenia subjects from Auckland and Northland regions of New Zealand found, for 917 patients, an average delay of 9.7 years and an average number of 3.5 AP between onset of illness and initiation of clozapine [19]. Health policies related to clozapine funded in New Zealand were associated with reduction of delay of clozapine first prescription under a year [20], thus approaching the national recommendations to prescribe clozapine as soon as possible [15]. However, these encouraging results were in opposition with United Kingdom (UK) and Denmark results. In a study by Howes et al. in 2012, for 149 UK patients, the mean duration before the initiation of clozapine prescription was 4 years after attempting over 5 other AP treatment sequences [21]. Nielsen et al. found in Danish national registries longer duration of illness before clozapine in 2003 than in 1996 [22]. Thus, beyond underuse, when prescribed, clozapine's arrival is too late in the TRS trajectory.

#### 1           **1.4.THE NEED OF A SUITABLE CHARACTERIZATION OF TREATMENT TRAJECTORIES** 2           **BEFORE CLOZAPINE INITIATION**

3  
4   Delay and consecutives unsuccessful AP trials before clozapine initiation corresponds to a real  
5   loss of opportunity for patients given that an efficient treatment response, particularly in the  
6   early years of schizophrenia, is a major prognostic factor [23–25]. While schizophrenia  
7   generally started to affect adolescents and young adults, international trends of clozapine  
8   prescription reveal peaks of prescription at age 40 – 59 years old, with heterogeneity of profiles  
9   concerning age and gender across different countries [26]. However, literature is scarce about  
10   treatment trajectories (*i.e.*: what has been prescribed?) before clozapine initiation and subject  
11   characteristics associated with a late initiation of clozapine. In clinical practice, description of  
12   subjects' treatment trajectories can be missing too, notably due to bias of memorization and/or  
13   absence of shared medical files. In France, the *Système National d'Informations Inter-Régimes*  
14   *de l'Assurance Maladie* (SNIIRAM) providing the outpatient healthcare reimbursements (drug  
15   deliveries included) and the *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information* (PMSI)  
16   containing data about hospitalizations (hospitalization dates, and diagnostic codes according to  
17   the International Classification of Disease 10<sup>th</sup> edition) are gathered in a national healthcare  
18   claims database: *Système National des Données de Santé* (SNDS). The SNDS cover more than  
19   98% of the French inhabitants from birth (or immigration) to death (or emigration), even in  
20   case of change in occupation or retirement with individual and anonymous data [27,28].  
21   Because of its comprehensiveness, this database can be used to assess drug trajectories. Thus,  
22   the aim of the present study is to (i) describe different AP treatment trajectories in the three  
23   years before an initiation of clozapine for schizophrenia and schizo-affective disorder subjects  
24   from a regional component of the SNDS health database and (ii) identify and characterize  
25   different clusters of subjects according to their treatment trajectories.

## 2. MATERIALS AND METHODS

### 2.1. STUDY OVERSIGHT

We performed an historical cohort of Schizophrenia or Schizo-affective (SSA) disorder subjects that initiating clozapine to study antipsychotic treatment sequences three years before an initiation of clozapine in using a regional component of the SNDS (Pays de la Loire – a French western area). Population covered by the SNDS is approximately 3.7 million inhabitants in this area. In this population, we selected for analysis all new subjects initiating clozapine in 2018 with a diagnosis of schizophrenia and schizo-affective disorder (SSA). From the SNDS database, we studied all outpatient reimbursements of antipsychotics drugs.

Variables used from the claims database were:

- *individual characteristics*: age at inclusion (index date of clozapine initiation); gender; presence of the Universal Complementary Healthcare Coverage (“*Couverture maladie universelle complémentaire*”, CMU-c) – an indicator of low-income patients; presence of a registration in the list of Chronic Disease Scheme (CDS) beneficiaries (“*Affection Longue Durée*”) and its date of instauration, hospitalization (in psychiatric or somatic ward) during the follow-up period with length in days
- *treatment characteristics*: reimbursement of psychotropic treatments with for each reimbursement: molecule, date of delivery, quantity delivered (due to SNDS particular settings, it should be noted that data about delivered treatments during hospitalizations are not available);
- *prescriber characteristics*: number of distinct and type (hospital or liberal) of prescribers for psychotropic medications

The study was conducted under the responsibility of an expert committee including psychiatrists, pharmacologists, biostatisticians and medical health insurance physicians. The key role of the committee was to guarantee the scientific validity of the work, and in particular, the relevance of the data use and interpretation from the claims database. Data were extracted and analyzed according to data protection laws (“*Commission nationale de l’informatique et des libertés*”, CNIL).

### 2.2. STUDY POPULATION

- *Schizophrenia or Schizo-affective (SSA) disorder subjects* were identified using diagnosis codes reported for CDS recognition or hospitalizations according to the ICD-10: F20 (schizophrenia) and F25 (SSA disorder).
- *Among these subjects, a subject with clozapine’s initiation* was defined as a subject for whom there is no reimbursement for clozapine in the 12 months prior to the first reimbursement of clozapine during the study period (1<sup>st</sup> January 2017 – 31 December 2018).
- We analyzed the history of antipsychotic treatments considered as etiologic treatments in the 3 years prior to the initiation of clozapine.

Drugs were considered as “*etiologic antipsychotic treatment*” when:

i/ mentioned indication of “schizophrenia” and/or “long term treatment of chronic psychosis” according to their French marketing authorization (amisulpride, aripiprazole, chlorpromazine, clozapine, cyamemazine, flupentixol, fluphenazine, haloperidol, levomepromazine, loxapine,

1 olanzapine, paliperidone, pimozide, pipotiazine, quetiapine, risperidone, sulpiride,  
2 zuclopenthixol), and  
3 ii/with a delivery representing  $\geq 80\%$  of the daily drug dose (DDD) mentioned in the summary  
4 of product characteristic. The DDD was calculated for 28 days per delivery. At the opposite, if  
5 the (DDD) delivered is  $< 80\%$  of the DDD mentioned in the summary of product characteristic,  
6 drugs were considered as “*symptomatic treatment*”.

### 8 **2.3.DATA MANAGEMENT**

9 Successive deliveries of etiologic treatments in the 3 years prior to the initiation of clozapine  
10 were data managed in two steps. First, treatment episodes (TE) were constructed for each  
11 antipsychotic drug with a maximum gap of 56 days between two deliveries (after removal of  
12 the number of days of hospitalization when present) and taking into account overlapping  
13 periods for a same antipsychotic (**Figure 1**). Secondly, TE were aggregated to define final  
14 distinct treatment trials (TT) taking into account combination of antipsychotic treatments on a  
15 same time (Figure 1).

### 17 **2.4.OUTCOMES**

18 The primary outcome was the description of treatment episodes (TE) and treatment trials (TT)  
19 during the 3 years preceding an initiation of clozapine. Secondary outcomes were (i) the  
20 identification of different clusters of TT trajectories (“therapeutic pathways”) before initiation  
21 of clozapine and (ii) characterization of these different clusters.

### 23 **2.5.STATISTICAL ANALYSIS**

24 Categorical data were expressed in counts and percentage and continuous data were expressed  
25 using mean and standard deviation or 95% confidence interval, or median and interquartile  
26 range [IQR].

27  
28 State sequence analysis was performed using the TraMineR R library v2.0-12 [29]. This method  
29 is an exploratory and descriptive method for the analysis of longitudinal data at the individual  
30 level using trajectories of health events (such as reimbursements for medication,  
31 hospitalizations... etc.). We used this method here to assess the succession of different  
32 treatment trials during the three years preceding the initiation of clozapine. Each treatment trial  
33 was categorized as different in comparison with the preceding treatment trial. For the  
34 illustration, the first treatment trial was categorized as the number ‘1’ for all patients. Then, if  
35 the second treatment trial was different from the first (*i.e.*: a different medication or  
36 combination of medication), it was categorized as the number ‘2’, etc.

37  
38 Sequences were composed of 36 states corresponding to 36 months prior to the initiation of  
39 clozapine. Each state was defined according to the situation the most represented in the month:  
40 either a number of treatment trials or no treatment in the absence of treatment trial.

41  
42 We computed pairwise distances using the optimal matching method, in which the dissimilarity  
43 between the sequences is defined as the minimal cost to change one sequence in another.

44  
45 We performed an agglomerative hierarchical clustering with the Ward method to identify  
46 clusters of similar sequences. The number of clusters was chosen using the fall in inertia and  
47 two quality criteria: the weighted average silhouette width (ASWw) and Hubert’s C index (HC).  
48 The patterns of the clusters identified were represented using transversal state distribution plots.  
49

1 We also represented the transversal state distributions with symptomatic treatments or  
2 hospitalizations (in somatic or psychiatric ward) for months without any treatment trial. These  
3 criteria were not taken into account in the clustering, but their representation in the graphs  
4 permits to possibly explain a part of the absence of treatment trial.  
5  
6 We described the individual characteristics of patients, treatment trials and prescribers in the  
7 different clusters of sequences. Comparisons were performed using an ANOVA test or a  
8 Kruskal-Wallis test for continuous variables and a chi-squared test for categorical variables.  
9  
10 We performed sensitivity analyses to take into account the anteriority of the schizophrenia using  
11 as a proxy the time since schizophrenia CDS declaration: 3-10 years and >10 years.  
12 Analyses were performed using SAS-Enterprise Guide version 7.1 and R software version 3.6.1  
13 [30].  
14

### 3. RESULTS AND STATISTICAL ANALYSIS

On the 348 subjects with clozapine's initiation in the *Pays de la Loire* area with schizophrenia or schizo-affective disorder, 23 were excluded because considered as misdiagnosed as they had at least one delivery of antiparkinsonian medication (N04B) during the 3 years prior clozapine initiation. In this population (n=325), 287 patients were analyzed with at least one etiologic treatment trial (TT).

The mean age was 42.9 (16.4) with a majority of male (60.6%). A total of 43.9% were covered by the CMU-C. Mean elapsed time between the inscription of schizophrenia as CDS and the initiation of clozapine was 13.0 years (minimum: -2 years ; maximum: 49 years). For 68% of subjects (195/287), at least one hospitalization was present during the follow-up period (143 in psychiatric ward and 114 in medicine ward).

#### 3.1.PRIMARY OUTCOME

For the 287 patients analyzed: 8891 reimbursements of etiologic AP treatments were gathered in 1166 TT. The mean number of different successive TT per subject (i.e., TT different from the preceding one) was 3.2 and median is 3. First quarter of different successive TT per subject is 1, third quarter is at 5 TT and maximum number of TT is 14. Detailed results concerning frequencies of AP as TT in the sample are presented in **Table 1**.

Most frequent antipsychotic prescribed for the whole sample of subjects are risperidone (45%) ; followed by aripiprazole, haloperidol, olanzapine and quetiapine (25 – 34%) ; paliperidone, cyamemazine, amisulpride and loxapine counted for less of 20% of the subjects. Globally, ranges of distribution of AP as TT per months for patients that are exposed at least one time for each AP as TT show monthly rates around 30 – 50 % except for loxapine for which rates are almost always beneath 20%. Risperidone is the main AP that is prescribed only in monotherapy (37.5%) whereas amisulpride, cyamemazine and loxapine are the less prescribed only in monotherapy (< 12.5%). Considering associations of AP: association of two AP is present for 182 subjects of the sample (63%), while association of three concerned 52 subjects (18%) and association of four 8 subjects (3%). Over three quarter of patients who had deliveries of cyamemazine and loxapine and a half of those who had deliveries of amisulpride received these medications only in combination ; whereas risperidone was the less given only in combination.

Proportion of different successive TT during the follow-up period are graphically represented in **Figure 2**. A stable proportion of 40 – 45% of the 287 patients have no reimbursement of etiological treatment with the exception of the few months during the last year of follow-up where it falls to nearly 35% and then increased to nearly 65%. The main TT represented is the first trial of antipsychotic during the whole period. The addition of data on hospitalizations and delivery of symptomatic treatments over the follow-up period does not explain the full proportion of untreated subjects (See supplementary data: **figure S1**).

Concerning different successive TT during the 36 months of follow-up: percentage of patients that are at their first TT decrease from month 12 (24 month before inclusion) to 41% of the population (117/287) to 15% (42/287) at month 36; percentage of patients that are at second first TT is slightly decreased from 12% (33/287) at month 12 to 7% (19/287) at month 36 ; the peak of patients over 2 TT is between month 24 to 36 with nearly 25% of the population.

### 3.2. SECONDARY OUTCOMES

Using TT trajectories sequence analysis for the 287 patients, a three-cluster typology was found with moderate quality (ASWw = 0.37 and HC = 0.08) with respectively 133 (46.3%), 51 (17.8%) and 103 (35.9%) subjects.

Proportion of different successive TT per cluster during the follow-up period are graphically represented in **Figure 4**. Regarding trajectories of TT per cluster, cluster 1 (n = 133) includes the fewer percentage of subjects receiving an etiological TT whereas the month : 24% (32), 33% (44) and 27% (36) at respectively month 12, 24 and 36. Cluster 2 includes 80% (41), 88% (46) and 37% (19) at respectively month 12, 24 and 36. Cluster 3 (n = 103) includes the highest percentage of subjects receiving an etiological TT: 88% (91), 91% (94) and 45% (46) at respectively month 12, 24 and 36. Only cluster 2 has subjects (27% (14)) over 2 TT at month 12. This rate climbs at 59% (30) for cluster 2 at month 24, while 7% (9) and 15% (15) of subjects are over 2 TT for respectively cluster 1 and 3. At month 36, rates are quite similar for clusters 1 and 3 but drops at a quarter of subjects for cluster 2. Hospitalizations and deliveries of symptomatic treatment in absence of TT are more present in cluster 1, nevertheless it poorly explains absence of TT in each cluster (see supplementary data : **Figure S2**).

Sociodemographic characteristics, TT and deliveries data per clusters are presented in **Table 2**. There were no differences between the three clusters concerning the gender (mainly male). Cluster 1 has younger subjects than cluster 2, itself with younger subjects than cluster 3 (from 40 to 47 years old). These differences are more pronounced when we compared in these clusters the time elapsed between declaration of SCD and inclusion date : from 6 years for cluster 1 to 11 years in cluster 2 and 17 years in cluster 3. Duration of hospitalization are longer for Cluster 1 (35 days) compared to cluster 2 (12 days) and cluster 3 (22 days). Subjects in Cluster 2 had more TT than other clusters and more than 80% of subjects had > 2 TT during the follow-up period whereas this proportion is 33 – 41% for other clusters. Also, 90% of patients of cluster 2 have at least one TT with an APP compared to 51% and 69% for cluster 1 and 3, respectively. The cluster 3 had the longest mean duration of TT about 4 months while cluster 1 is under 2 months. Clusters 2 and 3 are quite similar for deliveries data with more distinct prescribers (total, hospital and liberal activity) than Cluster 1.

The sensitivity analysis taking into account the anteriority of the schizophrenia the time since schizophrenia CDS declaration (3-10 years and >10 years) find the same three clusters typology does not alter the typology of the three identified cluster with slight variations in proportions (see supplementary material: **Figure S3-S6**).



## 1 4. DISCUSSION

### 3 4.1.MAIN RESULTS

4  
5 This work using a new method to describe AP utilization describes the treatment trajectories of  
6 287 patients with schizophrenia prior to clozapine initiation using the French national health  
7 database of claims of reimbursement. Our results revealed (i) a mean number of 3.2 treatment  
8 episode during the 36 months before clozapine initiation and (ii) three clusters of prior  
9 medications trajectories.

### 11 4.2.PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL RESISTANCE

12  
13 The mean number of TT is over the recommendation of 2 AP trials for TRS. Due to the available  
14 depth of the SNDS database, we can presume that the number of attempted TT per patient is  
15 higher and so far from clozapine recommendations of 2 monotherapy AP trials.  
16 “Pharmacoepidemiological resistance” as the failure to remain under two or less stable TT  
17 monotherapy prior to clozapine initiation is thus evidenced in this study. Indeed, less than a  
18 half of the sample have one or two TT in the last months of the follow-up period, mostly in  
19 cluster 3. Despite we do not know if clinical criteria of TRS are fulfilled, in all clusters we see  
20 a drop of AP deliveries in the few months close to clozapine initiation and this drop remains  
21 even when we consider hospitalizations. So, clozapine introduction after AP discontinuation  
22 (or rehospitalization) in this cohort argue for insufficient efficacy and/or relapse and/or a  
23 concern of tolerance, thus joining marketed indication of clozapine.

### 25 4.3.TRAJECTORIES TO CLOZAPINE LATE-COMING

26  
27 A same median number of 3 AP prior to starting clozapine on a chart review published in 2008  
28 of new Zealand subjects with schizophrenia by Wheeler for a mean duration of illness of 9.7  
29 years [19]. In this work the initiation of clozapine is set 13 years after the record of the disease  
30 in the health database. In a study with 149 subjects who initiate clozapine in London area  
31 between 2006 and 2010 with mainly schizophrenia and SA diagnosis [21], Howes et al., showed  
32 a slightly higher mean number of antipsychotic trial (3.9) but less rate of APP (a third versus  
33 two third) for a shorter duration of disease (8 years) before clozapine initiation. Authors  
34 highlight that for patient with 2 adequate AP trials, clozapine was introduced 4 years after. A  
35 shorter delay of clozapine initiation (2.5 years) for 2.4 mean AP trials was also showed in a  
36 chart-review of 162 TRS patients from Istanbul hospital follow-ups programs with  
37 schizophrenia [31]. If our results seem concordant with previous literature on the topic, we must  
38 keep in mind that our data are lacking for what was done before the 36 months prior to inclusion.  
39 Here too, we can presume, notably due to the mean duration of illness since its record in  
40 database that there have been many more AP trials over the 3.2 before clozapine initiation. One  
41 factor of explanation of our results may be the mean age of our sample that is a higher of a  
42 decade than in previous studies [20,21,31]. Indeed, older age is established as associated with  
43 delayed clozapine initiation [21]. Delay initiation of clozapine is a problem in TRS population  
44 given that schizophrenia is a disease that start in young adults and a longer duration of  
45 inefficient treatment are factors of poor prognosis [23,32]. Furthermore, the European study  
46 OPTiMiSE that compared switching to olanzapine then clozapine versus clozapine directly  
47 after an insufficient response to a first amisulpride trial for subjects with first episode  
48 schizophrenia advocate for positioning clozapine in second-line, not third, treatment [18].

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49

#### **4.4.DIFFERENT CLUSTERS FOR DIFFERENT TRAJECTORIES**

We evidenced three different clusters of AP trajectories before clozapine initiation with significant differences for subjects' age. Facing these results, two hypotheses are questionable. First hypothesis is that the 3 clusters are constituted by the virtual same population captured at three different time of its therapeutic pathway. In this case, a sensibility analysis on the time since disease declaration taking into account only subjects between 3 – 10 years or over 10 years of disease evolution should reveal a different typology of cluster, but the sensibility analysis found the same 3 cluster typology with slight variations in proportions of subjects per clusters. Hence, it argues for 3 clusters representing 3 distinct subpopulations of SSA subjects with different therapeutic pathways prior clozapine. The first cluster, counting for almost a half of the whole population, corresponds to “less treated” subjects with significantly fewer and shorter TT than others clusters with less frequent APP. Most of time, these subjects are less than 40% to be treated with adequate treatment for schizophrenia. Regarding characteristics of these subjects, they are younger but with a shorter duration of illness at inclusion. We can hypothesize that patients of this cluster have a later onset of the disease (at least, of its symptomatic component) but also a concern of adherence to treatment and of correct use of treatment (high number of symptomatic treatments without adequate TT). In the opposite, cluster 2, that is counting for near than a fifth of the sample, corresponds to “more treated” subjects with significantly more TT than cluster 1 and 3 for the same mean number of deliveries, but shorter duration, compared to cluster 3. Also, there is more patients with APP during the follow-up period and very few months with no delivery of treatment. These arguments suggests that this cluster is the more instable with ineffective control of symptomatology despite various and combined trials of AP. The third cluster correspond to the oldest subjects with the longer duration of disease and we can hypothesize the earliest onset of disease. It is also the cluster with less hospitalization during the follow-up period and the longer duration per TT, corresponding to the more “treatment-stable”. Different characteristics of these clusters argue for individualization by the prescriber of different characteristics of schizophrenia leading to the initiation of clozapine. While clozapine introduction must be evoked as soon as possible whereas subjects' phenotypes, to understand how these differences impact the decision to introduce clozapine would be of substantial value. Sharma et al. identified three different clusters of clozapine users' (n = 69) perceptions related to their treatment [33]. In this study, high rating of clozapine was found for subjects of a cluster who previously had fewer drug trials and fewer hospitalization prior to clozapine, but also greater educational attainment. Another cluster that had more hospitalizations has a clozapine rating positively correlated to its efficacy. The last cluster had a low rating of clozapine, notably due to safety concern. At the time of shared medical decisions between prescriber and patient, the choice of a treatment or another must be made with an adapted information on benefices and inconvenient. It has been showed that users' knowledge about clozapine was insufficient, notably concerning side effects [34]. Staging educational interventions of TRS subjects and strategies involving peer educators and improving the readability of written supports could be benefit to improve clozapine initiation and maintenance [34].

#### **4.5.DISCREPANCIES WITH RECOMMENDATIONS**

According to recommendations, SGA (notably risperidone and aripiprazole) are dominant AP prescribed, however haloperidol still have a prominent place as the third most frequent AP prescribed. Also, contrarily of recommendations, for more almost two third of patients, APP is

1 found prior to clozapine initiation higher than in the Wheeler study [19] and in the same order  
2 than Üçok [31]. Efficiency of APP compared to monotherapy have shown heterogenous and  
3 debatable results [35,36] and in the large cohort of Tiihonen et al. [37] only one combination  
4 without clozapine (olanzapine and another long-acting antipsychotic) was superior to clozapine  
5 monotherapy on rehospitalization. Cyamemazine and loxapine are in our sample present as  
6 etiological TT (according to our methodology based on the French wording of Summary of  
7 product characteristics) for more than 15% of patients but are the most frequent treatment in  
8 APP. That indicates an insufficient treatment of symptomatology with an SGA or haloperidol  
9 monotherapy, a situation that should lead to monotherapy posology augmentation or a switch  
10 to another monotherapy (if it was a first-line treatment) or clozapine prior to APP. In a  
11 systematic review, Verdoux et al. highlighted that main prescriber-related barriers to clozapine  
12 prescription are not doubts about clozapine efficacy but lack of personal prescribing experience  
13 and concern with white blood cell monitoring or side effects [38]. Also, in a perspective of the  
14 correct use of AP, Wheeler showed that clozapine was associated with a lower likelihood of  
15 being in APP [19]. Recruitment can be another factor of explanation. The cohort of Üçok was  
16 recruited in dedicated programs for TRS patients, New Zealand is well known for have  
17 improved clozapine prescription [39] and Howes' cohort [21] was mainly urban. Our cohort  
18 was of a regional component with mixed origins urban/rural and with no specific follow-up  
19 programs. Adherence of French psychiatrists to guidelines and habits of polypharmacy seems  
20 also to be a cornerstone as that has been already evidenced in bipolar disorder [40,41]. To  
21 improve clozapine prescription rates, dedicated clozapine programs combining education,  
22 information, contact with experts as institutional directives seems to be the most efficient way  
23 [38,42].  
24

#### 25 **4.6.STRENGTHS AND WEAKNESSES**

26  
27 The main strength of our study is the exhaustiveness of reimbursed antipsychotics and so  
28 treatment episode trajectory for patients with schizophrenia or schizo-affective disorder in a  
29 real-world setting. A recently published study by Brodeur et al. [43] with data of AP trajectories  
30 for Canadian patients between 2012 and 2014 had used the same methodology of state sequence  
31 analysis to study patterns of continuation and discontinuation AP. It reveals that subjects  
32 initiating clozapine (n=128) have the best treatment continuation rate among AP. More  
33 clozapine users cohorts are strongly needed and ours provide a substantial value with 287  
34 subjects, that is more than different previous cohorts, the Birmingham component of the  
35 Wheeler cohort and the subjects under clozapine in the state sequence analysis study of Brodeur  
36 et al [20,21,25,31,33,43]. While chart-review or retrospective clinical records can be subjects  
37 to missing data or memory bias, national registries [22] and data from the SNDS constitute  
38 validated tool to overcome these issues [28]. The depth of 36 months allowed with the SNDS,  
39 provides accurate and complete data that are not guaranteed in the absence of shared  
40 informatized medical files. Although this period may seem limited in regards of a chronic  
41 disease as schizophrenia, the choice of a follow-up period of 36 months is longer than that  
42 necessary for the evaluation of the efficacy of 2 TT and can integrate different steps of  
43 schizophrenia course : treatment switch, recovery, relapse, rehospitalization, etc. Thus,  
44 pharmacoepidemiological database exploitation allow us to highlight  
45 “pharmacoepidemiological resistance” and to distinguish different clusters of trajectories  
46 before clozapine initiation with different characteristics that are not implemented in TRS  
47 guidelines. Our regional data included all subjects in the determined area that initiate clozapine  
48 during the observational period, that made our data representative. Despite described regional  
49 discrepancies for clozapine initiation [38] our data are consistent for *gender ratio* of a male  
50 preponderance with the national French extract of data published in 2017 by Bachmann et al.

1 [26] for clozapine users. That ratio, equivalent to the ratio of schizophrenia epidemiology might  
2 indicate an absence of gender gap for clozapine accessibility. In the study of Bachmann, global  
3 (international) clozapine use peaks at 40 – 59 years and we see in our data a mean initiation in  
4 early 40's. Meanwhile, looking to French data, we see a first peak at 30 – 34 years and a second  
5 peak of clozapine use in over 70 years users that may correspond to subjects with parkinson's  
6 disease [44] that we chose to exclude from our analysis to focus on schizophrenia and schizo-  
7 affective disorder. Use of state sequence analysis method allows a graphical representation by  
8 state distribution diagrams giving a complete and instinctive visual overview of this cross-  
9 sectional data.

10  
11 Several methodological limitations are present in our study. First, we have no data about what  
12 is prescribed during hospitalizations due to particular settings of the SNDS. However, as seen  
13 in supplementary data, hospitalization do not fully explain absence of AP delivery. Most of  
14 hospitalization are shorter than 6 weeks and it is very unlikely than more than one adequate TT  
15 (or a prescribed TT different from those during hospital stay) was attempted during these  
16 periods. In other term, if a TT was done during hospitalization, it will appear in outpatient  
17 delivery after discharge. Also, long-acting olanzapine, due to safety concern of post-injection  
18 delirium/sedation syndrome, is only dispensed in facilities with medical surveillance available  
19 for three hours [45] and does not appear in our SNDS outpatients' data. This missing data in  
20 database is also possible for long acting antipsychotic that are dispensed in day-time hospital.  
21 Such missing data for AP deliveries can lead to an underestimate number of TT before  
22 clozapine. This underestimation is also possible due to the choice to only consider as TT if  
23 deliveries represented  $\geq 80\%$  of the DDD for an AP. In the other hand, we chose a maximum  
24 gap between two deliveries of 56 days. As medications deliveries are generally for 28 days, we  
25 consider that a treatment refill within the 28 next days was acceptable to consider a treatment  
26 continuity. Another limitation is the heterogeneity of methods for determine the onset of the  
27 disease and the time when clozapine prescription is possible (when TRS criteria are fulfilled)  
28 [20]. With the SNDS database settings, we have information about age and the registration of  
29 schizophrenia used as a proxy to approach the clinical onset of the disease. Finally, we cannot  
30 rule out that in our data, subjects who are initiated to clozapine are not all (or almost) the TRS  
31 subjects for the period in the area covered for two reasons. First one, subjects may be "selected"  
32 subjects that appears to their prescribers in capacity to be observant and compliant to their initial  
33 white blood cell monitoring. Then, as seen before, it is documented that some psychiatrists have  
34 some reluctance and never (or few) prescribe clozapine [38].

## 36 5. CONCLUSION

37  
38 In conclusion, in this SNDS database study we found a higher number of TT during the 36  
39 months prior to clozapine higher than the 2 recommended successive AP trials for TRS.  
40 Prevalence in APP in this follow-up period was also high. Clustering approach according to  
41 successive TT reveals three different trajectories of AP before clozapine initiation. These  
42 differences associated with significant different number of TT trials, medications deliveries but  
43 also mean age evidence different typologies of subjects that may have different needs to  
44 improve clozapine prescription. Further studies combining pharmacoepidemiological data and  
45 clinical criterions, notably to see if clusters differences will have different clozapine response,  
46 are needed to improve clozapine prescription and to individualize at best the pharmacological  
47 treatment of TRS subjects.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

**Acknowledgments**: We would like to thank Ms Aurore Lesage for her investment and intellectual contribution during the early stages of this project.

**Funding**: None

**Conflict of interest**: All the authors declared that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Ethics approval**: Data were extracted and analyzed according to the French national agency regulating data protection laws (CNIL). The study was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki

**Consent to participate**: NA

**Consent to publication**: NA

**Data availability statement**: Given the risk for the privacy of patients, the data holder (French Healthcare Insurance Institution, CNAM) is preventing us from making our data set publicly available. The French Institute of Healthcare Data (INDS, [www.indsante.fr](http://www.indsante.fr)) is the contact for data requests.

## 1 REFERENCES

- 2
- 3 [1] Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Rang and  
4 Dale's Pharmacology. Elsevier; 2019.
- 5 [2] Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al.  
6 Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of  
7 adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. The  
8 Lancet 2019;394:939–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3).
- 9 [3] Tiihonen J, Lönngqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-  
10 year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study  
11 (FIN11 study). Lancet 2009;374:620–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X).
- 12 [4] Base de données publique du médicament. Résumé des caractéristiques du produit -  
13 CLOZAPINE BIOGARAN 100 mg, comprimé sécable - Base de données publique des  
14 médicaments 2020. [http://base-donnees-](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61491877&typedoc=R)  
15 [publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61491877&typedoc=R](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61491877&typedoc=R) (accessed  
16 December 20, 2019).
- 17 [5] Moore TA, Covell NH, Essock SM, Miller AL. Real-world antipsychotic treatment  
18 practices. Psychiatr Clin North Am 2007;30:401–16.  
19 <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.008>.
- 20 [6] NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management | Guidance |  
21 n.d. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178> (accessed October 27, 2021).
- 22 [7] Schulte P. What is an adequate trial with clozapine?: therapeutic drug monitoring and  
23 time to response in treatment-refractory schizophrenia. Clin Pharmacokinet 2003;42:607–18.  
24 <https://doi.org/10.2165/00003088-200342070-00001>.
- 25 [8] Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, Safferman AZ, Pollack S, Cooper T, et al.  
26 Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients.  
27 Am J Psychiatry 1995;152:179–82. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.2.179>.
- 28 [9] Iqbal MM, Rahman A, Husain Z, Mahmud SZ, Ryan WG, Feldman JM. Clozapine: a  
29 clinical review of adverse effects and management. Ann Clin Psychiatry 2003;15:33–48.  
30 <https://doi.org/10.1023/a:1023228626309>.
- 31 [10] Bogers JPAM, Schulte PFJ, Van Dijk D, Bakker B, Cohen D. Clozapine  
32 Underutilization in the Treatment of Schizophrenia: How Can Clozapine Prescription Rates  
33 Be Improved? J Clin Psychopharmacol 2016;36:109–11.  
34 <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000478>.
- 35 [11] Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and  
36 prescribing trends. BMC Psychiatry 2014;14:102. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-102>.
- 37 [12] Mouaffak F, Foulon S, Smail F, Willoquet G. Clozapine : les dernières  
38 recommandations de la FDA et nous.... L'Encéphale 2016;42:600–1.  
39 <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.08.003>.
- 40 [13] Cotes RO, Goldsmith DR, Kopelovich SL, Lally CA, Druss BG. Characteristics of  
41 Medicaid Recipients Receiving Persistent Antipsychotic Polypharmacy. Community Ment  
42 Health J 2018;54:699–706. <https://doi.org/10.1007/s10597-017-0183-y>.
- 43 [14] Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World  
44 Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological  
45 Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and  
46 the management of treatment resistance. The World Journal of Biological Psychiatry  
47 2012;13:318–78. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>.
- 48 [15] Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal  
49 Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the  
50 management of schizophrenia and related disorders. Aust N Z J Psychiatry 2016;50:410–72.

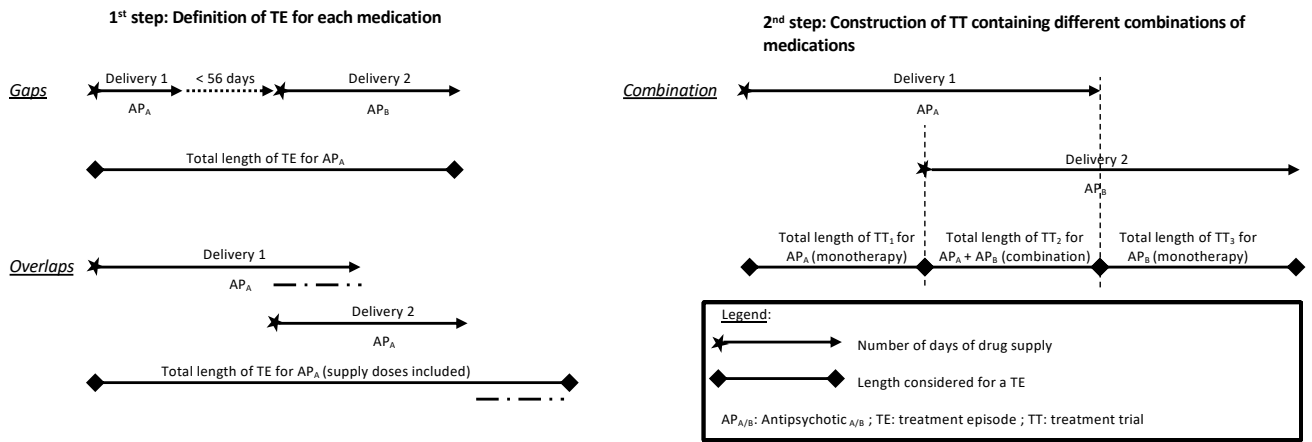
- 1 <https://doi.org/10.1177/0004867416641195>.
- 2 [16] Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al.  
3 Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J*  
4 *Psychiatry* 2004;161:1–56.
- 5 [17] Carpenter WT, Buchanan RW. Lessons to take home from CATIE. *Psychiatr Serv*  
6 2008;59:523–5. <https://doi.org/10.1176/ps.2008.59.5.523>.
- 7 [18] Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, McGuire P, Lewis SW, Leboyer M, et al.  
8 Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode  
9 schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): a three-phase switching study.  
10 *The Lancet Psychiatry* 2018;5:797–807. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30252-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30252-9).
- 11 [19] Wheeler AJ. Treatment pathway and patterns of clozapine prescribing for  
12 schizophrenia in New Zealand. *Ann Pharmacother* 2008;42:852–60.  
13 <https://doi.org/10.1345/aph.1K662>.
- 14 [20] Wheeler AJ, Feetam CL, Harrison J. Pathway to clozapine use: a comparison between  
15 a patient cohort from New Zealand and a cohort from the United Kingdom. *Clin Drug*  
16 *Investig* 2014;34:203–11. <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0166-x>.
- 17 [21] Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to  
18 treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine  
19 initiation. *Br J Psychiatry* 2012;201:481–5. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.105833>.
- 20 [22] Nielsen J, Røge R, Schjerning O, Sørensen HJ, Taylor D. Geographical and temporal  
21 variations in clozapine prescription for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*  
22 2012;22:818–24. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.03.003>.
- 23 [23] Alphs L, Nasrallah HA, Bossie CA, Fu D-J, Gopal S, Hough D, et al. Factors  
24 associated with relapse in schizophrenia despite adherence to long-acting injectable  
25 antipsychotic therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 2016;31:202–9.  
26 <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000125>.
- 27 [24] Agid O, Remington G, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Early use of clozapine for  
28 poorly responding first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:369–73.  
29 <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3180d0a6d4>.
- 30 [25] Taylor DM, Young C, Paton C. Prior antipsychotic prescribing in patients currently  
31 receiving clozapine: a case note review. *J Clin Psychiatry* 2003;64:30–4.  
32 <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0107>.
- 33 [26] Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, et al.  
34 International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand*  
35 2017;136:37–51. <https://doi.org/10.1111/acps.12742>.
- 36 [27] Scailteux L-M, Droitcourt C, Balusson F, Nowak E, Kerbrat S, Dupuy A, et al. French  
37 administrative health care database (SNDS): The value of its enrichment. *Therapies*  
38 2019;74:215–23. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.09.072>.
- 39 [28] Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national  
40 healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for  
41 pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:954–62.  
42 <https://doi.org/10.1002/pds.4233>.
- 43 [29] Gabadinho A, Ritschard G, Müller NS, Studer M. Analyzing and Visualizing State  
44 Sequences in R with TraMineR. *Journal of Statistical Software* 2011;40:1–37.  
45 <https://doi.org/10.18637/jss.v040.i04>.
- 46 [30] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation  
47 for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2020. <https://www.R-project.org/> (accessed  
48 December 24, 2021).
- 49 [31] Üçok A, Çikrikçili U, Karabulut S, Salaj A, Öztürk M, Tabak Ö, et al. Delayed  
50 initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia.

- 1 International Clinical Psychopharmacology 2015;30:290–5.  
2 <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000086>.
- 3 [32] Shah P, Iwata Y, Plitman E, Brown EE, Caravaggio F, Kim J, et al. The impact of  
4 delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant  
5 schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Res* 2018;268:114–22.  
6 <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.070>.
- 7 [33] Sharma S, Kopelovich SL, Janjua AU, Pritchett C, Broussard B, Dhir M, et al. Cluster  
8 Analysis of Clozapine Consumer Perspectives and Comparison to Consumers on Other  
9 Antipsychotics. *Schizophr Bull Open* 2021;2:sgab043.  
10 <https://doi.org/10.1093/schizbulopen/sgab043>.
- 11 [34] Verdoux H, Quiles C. Educational needs and psychoeducation interventions in  
12 clozapine users: a narrative review. *Acta Psychiatr Scand* 2020;142:96–108.  
13 <https://doi.org/10.1111/acps.13172>.
- 14 [35] Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic  
15 combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled  
16 trials. *Schizophr Bull* 2009;35:443–57. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn018>.
- 17 [36] Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, et al. Antipsychotic  
18 augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-  
19 regression analysis. *World Psychiatry* 2017;16:77–89. <https://doi.org/10.1002/wps.20387>.
- 20 [37] Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A.  
21 Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric  
22 Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2019;76:499.  
23 <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4320>.
- 24 [38] Verdoux H, Quiles C, Bachmann CJ, Siskind D. Prescriber and institutional barriers  
25 and facilitators of clozapine use: A systematic review. *Schizophr Res* 2018;201:10–9.  
26 <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.046>.
- 27 [39] Harrison J, Janlöv M, Wheeler AJ. Patterns of clozapine prescribing in a mental health  
28 service in New Zealand. *Pharm World Sci* 2010;32:503–11. <https://doi.org/10.1007/s11096-010-9398-5>.
- 29 [40] Samalin L, Guillaume S, Auclair C, Llorca P-M. Adherence to guidelines by French  
30 psychiatrists in their real world of clinical practice. *J Nerv Ment Dis* 2011;199:239–43.  
31 <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3182125d4c>.
- 32 [41] Bellivier F, Delavest M, Coulomb S, Figueira ML, Langosch JM, Souery D, et al.  
33 [Therapeutic management of bipolar disorder in France and Europe: a multinational  
34 longitudinal study (WAVE-bd)]. *Encephale* 2014;40:392–400.  
35 <https://doi.org/10.1016/j.encep.2014.08.002>.
- 36 [42] Carruthers J, Radigan M, Erlich MD, Gu G, Wang R, Frimpong EY, et al. An  
37 Initiative to Improve Clozapine Prescribing in New York State. *PS* 2016;67:369–71.  
38 <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201500493>.
- 39 [43] Brodeur S, Vanasse A, Courteau J, Courteau M, Stip E, Fleury M-J, et al.  
40 Antipsychotic utilization trajectories three years after initiating or reinitiating treatment of  
41 schizophrenia: A state sequence analysis approach. *Acta Psychiatr Scand* 2022;145:469–80.  
42 <https://doi.org/10.1111/acps.13411>.
- 43 [44] Laforgue E-J, Istvan M, Guerlais M, Chaslerie A, Artarit P, Vallot G, et al. What  
44 about regular hematological monitoring during clozapine treatment? A compliance analysis  
45 using the French health insurance database. *Expert Opinion on Drug Safety* 2021;20:1247–56.  
46 <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1939304>.
- 47 [45] Fiche info - ZYPADHERA 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à  
48 libération prolongée - Base de données publique des médicaments n.d. [https://base-donnees-  
49 publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65000788#](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65000788#) (accessed February 23, 2022).  
50



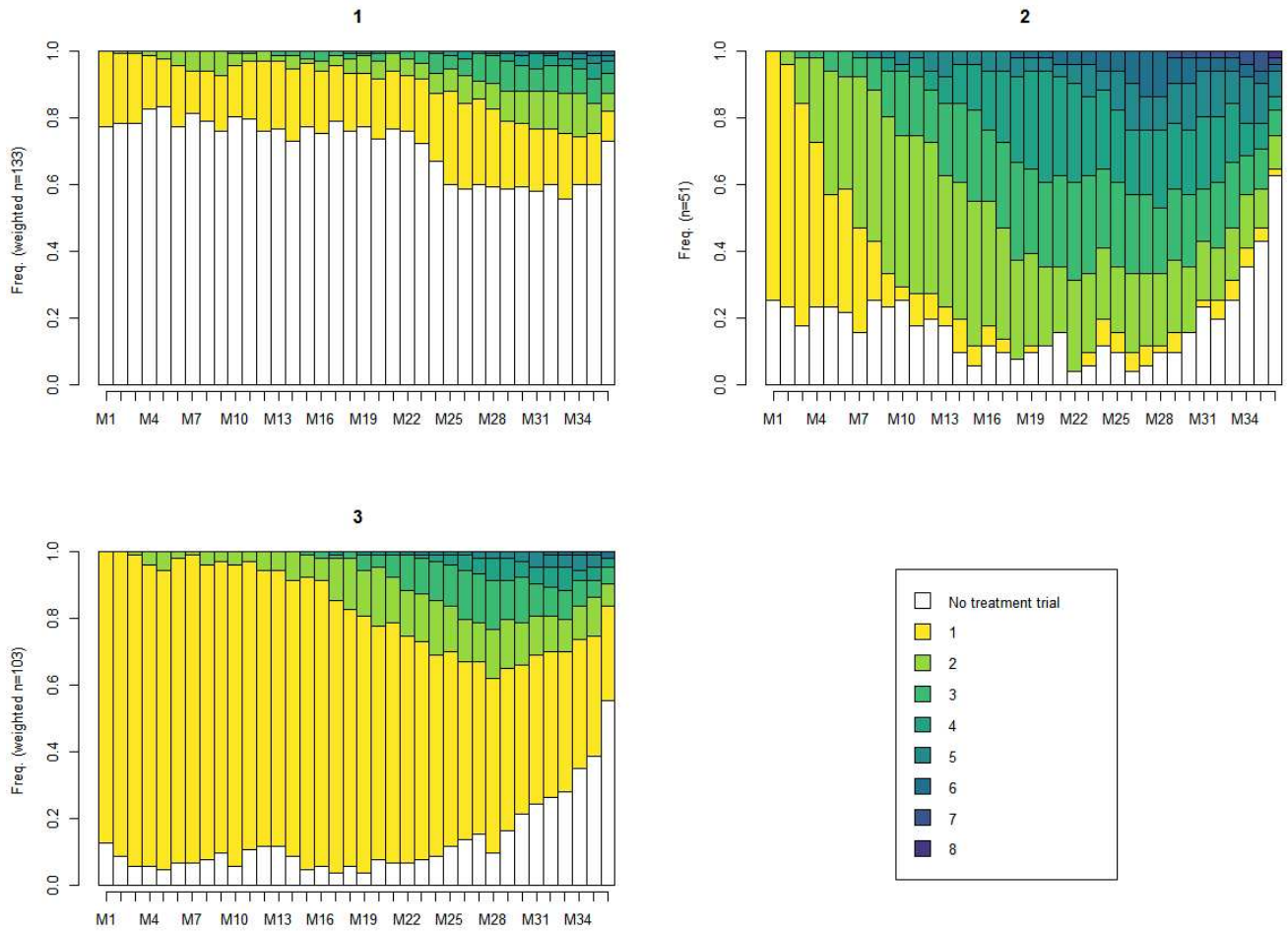
1  
2  
3

**Figure 1.** Illustration of the method for the definition of etiological treatment episodes (TE) and treatment trials (TT)



4  
5

1 **Figure 3:** Plots of transversal distributions of different successive TT during the 36 months  
 2 before clozapine initiation by cluster (n = 3)



3  
 4 *Legend:* For each cluster, each month prior to clozapine initiation is represented on the x-axis  
 5 from month 1 (M1) to the last month (M36) prior clozapine initiation. On y-axis is represented  
 6 the percentage of patient under successive TT, from yellow (1st TT) to dark blue (8th TT). The  
 7 white represents the absence of reimbursement for an etiologic treatment. For cluster 1 : n =  
 8 133 ; cluster 2 : n = 51, cluster 3 : n = 103).

1 **Table 1. Distributions of main antipsychotics in treatment trials**

	Proportion of patients with at least 1 TT with the AP (% (n))			
Antipsychotic	Total n = 287 subjects	Detailed proportions of monotherapy <i>only</i> for patients who received this AP (% (n))	Detailed proportions of combinations <i>only</i> for patients who received this AP (% (n))	Detailed proportions of monotherapy and combinations for patients who received this AP (% (n))
risperidone	44,6% (128)	37,5% (48)	31,3% (40)	31,3% (40)
aripiprazole	34,1% (98)	26,5% (26)	37,8% (37)	35,7% (35)
haloperidol	29,6% (85)	28,2% (24)	31,8% (27)	40,0% (34)
olanzapine	26,5% (76)	25,0% (19)	39,5% (30)	35,5% (27)
quetiapine	24,7% (71)	26,8% (19)	38,0% (27)	35,2% (25)
paliperidone	19,2% (55)	29,1% (16)	36,4% (20)	34,5% (19)
amisulpride	16,7% (48)	12,5% (6)	50,0% (24)	37,5% (18)
cyamemazine	17,8% (51)	3,9% (2)	80,4% (41)	15,7% (8)
loxapine	16,7% (48)	10,4% (5)	77,1% (37)	12,5% (6)
others	15% (43)	32,6% (14)	48,8% (21)	18,6% (8)

2 *Legend: AP = antipsychotic, TT = treatment trial*

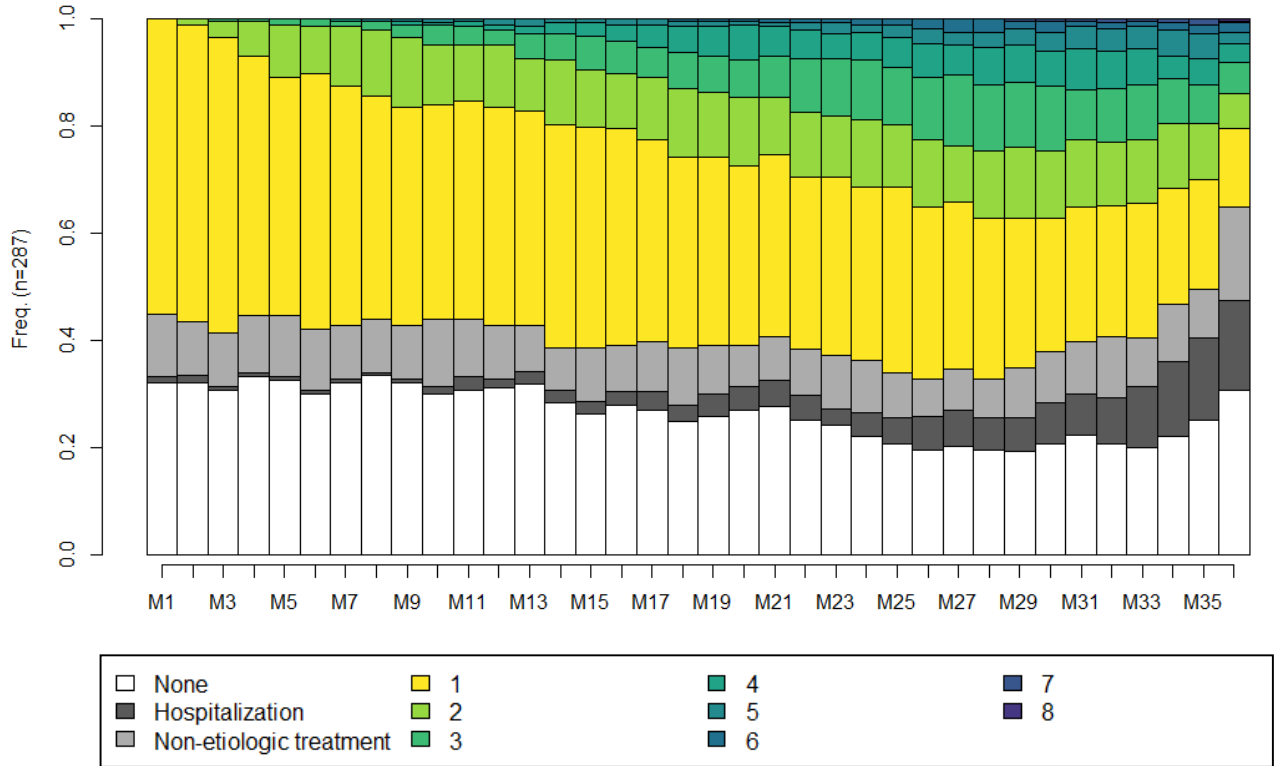
**Table 2. Sociodemographic, treatment episodes and deliveries characteristic of the three identified clusters**

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	<i>p-value</i>
Number of subjects	133	51	103	
<i>Sociodemographic data</i>				
Gender (male), <i>percentage (number)</i>	56,4% (75)	70,6% (36)	61,2% (63)	.21
Age at clozapine initiation (years), <i>mean (sd)</i>	40.1 (18.6)	43.0 (14.7)	46.7 (13.1)	0.008
Time since schizophrenia CDS declaration (years), <i>median [IQR]</i>	6.0 [1.0 – 16.0]	11.0 [4.0 – 20.0]	17.0 [9.5 – 24.0]	<0.001*
Full health coverage (yes), <i>percentage (number)</i>	41.4% (55)	56.9% (29)	40.8% (42)	0.12
Hospitalization in psychiatric ward during the follow-up period (yes), <i>percentage (number)</i>	53.4% (71)	54.9% (28)	42.7% (44)	0.19
Duration of hospitalization in psychiatric ward (days), <i>median [IQR]</i>	35.0 [12.5, 114.0]	12.0 [4.0, 44.0]	22.0 [3.0, 66.0]	<0.001*
<i>TT data</i>				
Number of TT per patient, <i>median [IQR]</i>	2 [1-3]	4 [3-5]	2 [1-3]	<0.001 *
Duration of TT (days), <i>median [IQR]</i>	57.0 [29.0 – 105.8]	83.5 [34.0 – 187.3]	124.5 [57.0 – 321.5]	<0.001 *
Subjects with > 2 TT (yes), <i>percentage (number)</i>	33,1% (44)	82,4% (42)	41,7% (43)	<.0001
Subjects with at least one combination of AP (yes), <i>percentage (number)</i>	51,1% (68)	90,2% (46)	68,9% (71)	<.0001
<i>Deliveries data</i>				
Number of distinct prescribers, <i>mean (sd)</i>	3.1 (1.9)	4.0 (2.4)	3.9 (2.2)	0.003
Number of distinct liberal prescribers, <i>mean (sd)</i>	1.2 (1.4)	1.8 (1.8)	1.6 (1.5)	0.02
Number of distinct hospital prescribers, <i>mean (sd)</i>	1.9 (1.1)	2.2 (1.1)	2.3 (1.4)	0.04

*Legend: \* = Non parametrical test (Kruskall-Wallis); AP = antipsychotic, CDS = Chronic Disease Scheme beneficiaries, IC<sup>9</sup> = 95% confidence interval, IQR = Interquartile range, min = minimum, max = maximum, TT = treatment trial. Missing values: time since schizophrenia CDS = 15.7%*

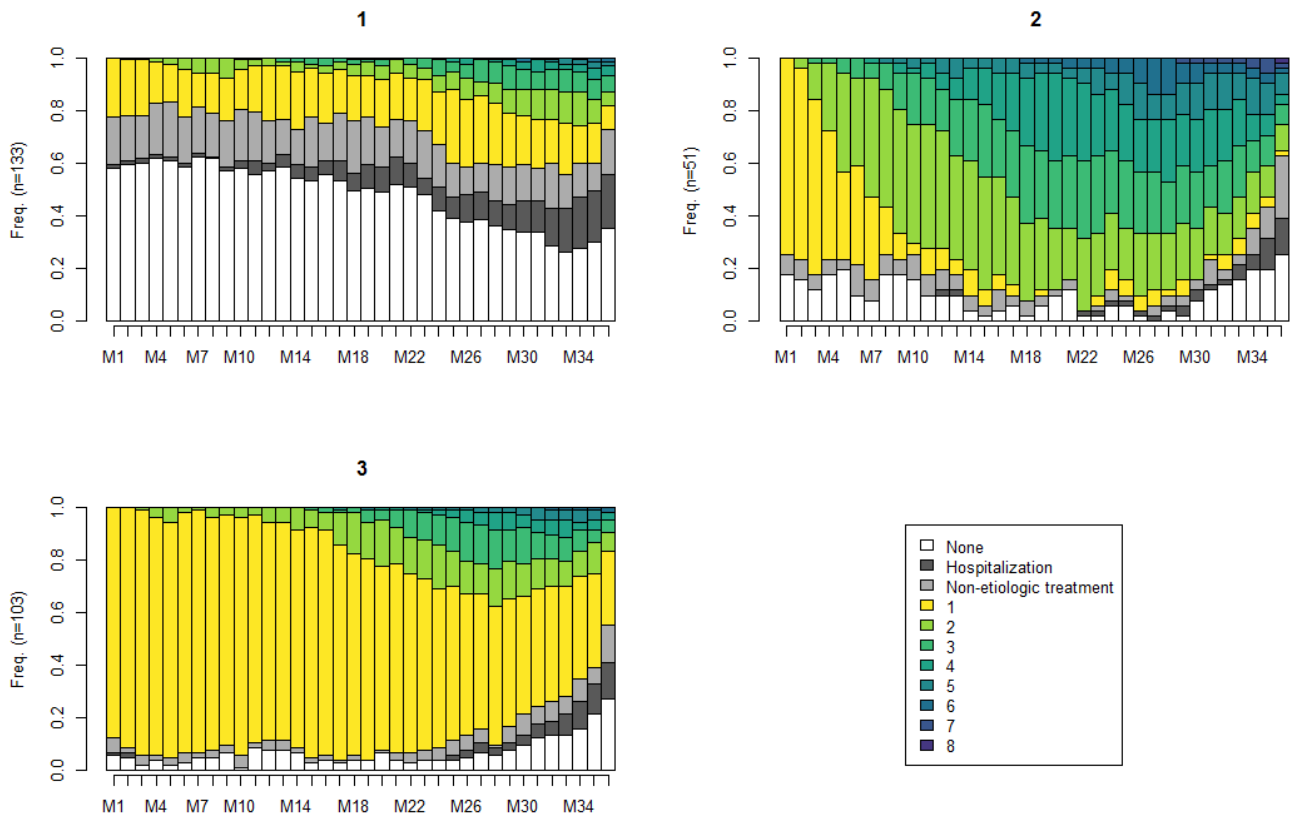
**Supplementary materials**

**Figure S1:** Plots of transversal TT distributions during the 36 months before clozapine initiation for the whole population (n = 287) with hospitalizations and symptomatic treatment deliveries



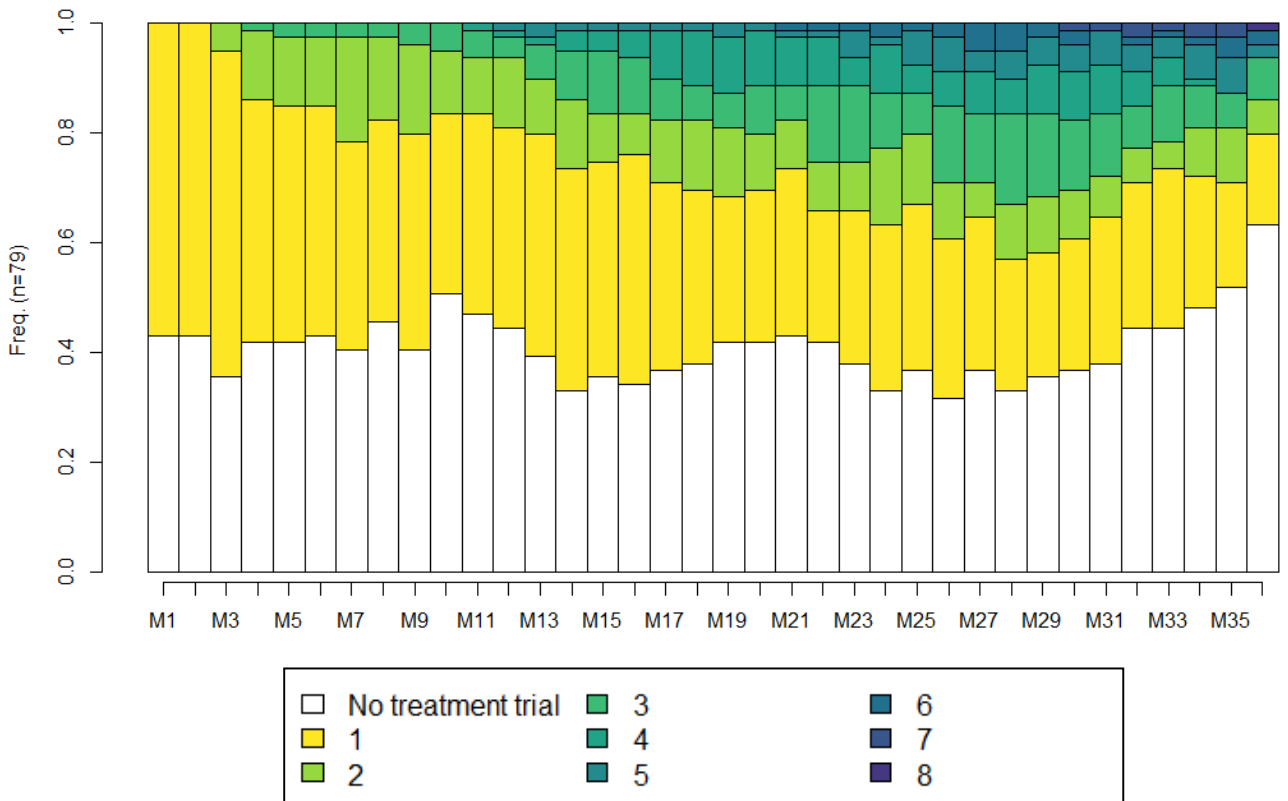
*Legend: Each month prior to clozapine initiation is represented on the x-axis from the first month of the follow-up period (M1 - left) to the last before clozapine initiation (M36 – right). On y-axis is represented the percentage of patient under successive TT, from yellow (1st TT) to dark blue (8th TT). Dark grey represents percentage per month pf hospitalized subjects, clear grey represents percentage of subjects with deliveries of symptomatic treatment without TT. The white represents the absence of reimbursement for an etiologic treatment.*

**Figure S2:** Plots of transversal TT distributions during the 36 months before clozapine initiation by cluster with hospitalizations and symptomatic treatment (n = 3)



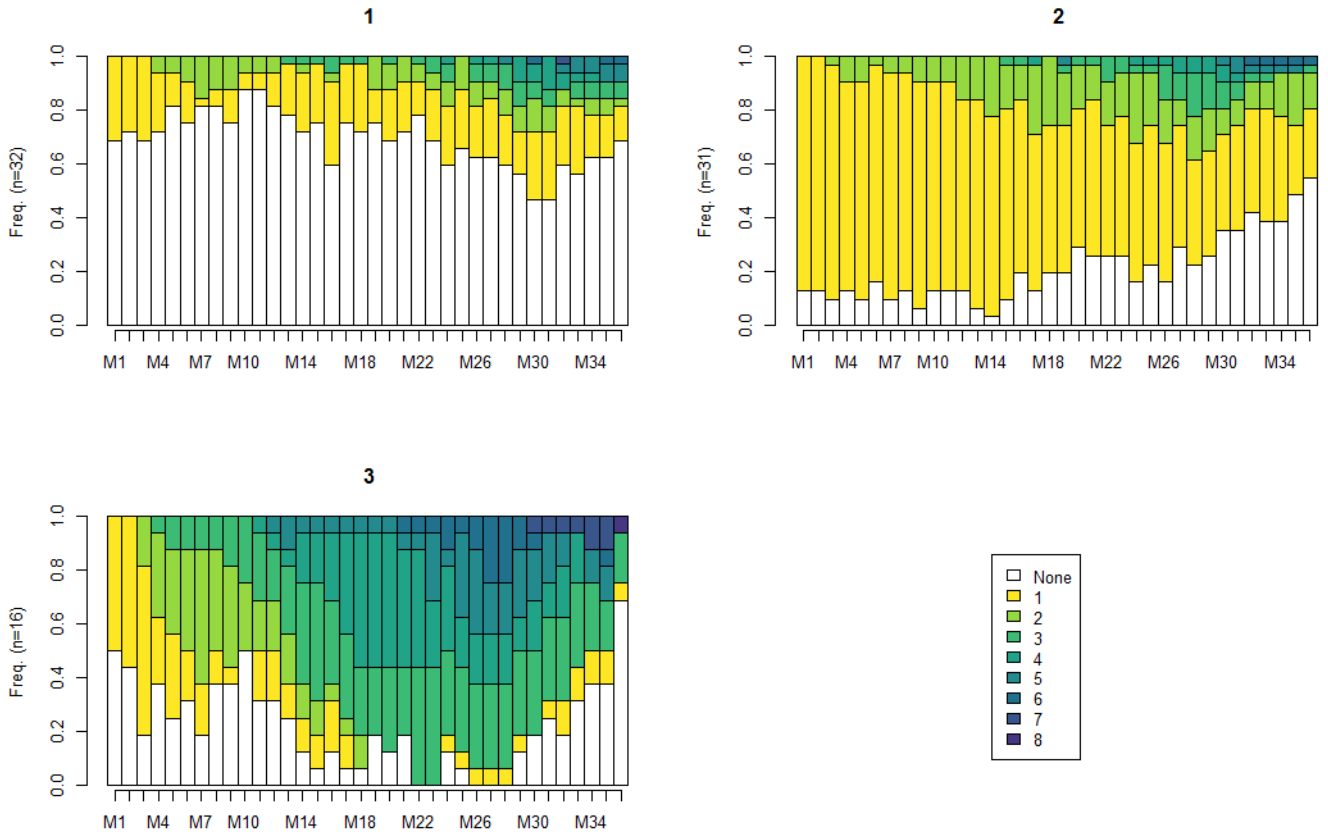
*Legend: Legend: For each cluster, each month prior to clozapine initiation is represented on the x-axis from month 1 (M1) to the last month (M36) prior clozapine initiation. On y-axis is represented the percentage of patient under successive TT, from yellow (1st TT) to dark blue (8th TT). The white represents the absence of reimbursement for an etiologic treatment. For cluster 1 : n = 133 ; cluster 2 : n = 51, cluster 3 : n = 103). Dark grey represents percentage per month pf hospitalized subjects, clear grey represents percentage of subjects with deliveries of symptomatic treatment without TT. The white represents the absence of reimbursement for an etiologic treatment.*

**Figure S3:** Plots of transversal TT distributions during the 36 months before clozapine initiation for population between 3 and 10 years since disease declaration (n = 79)



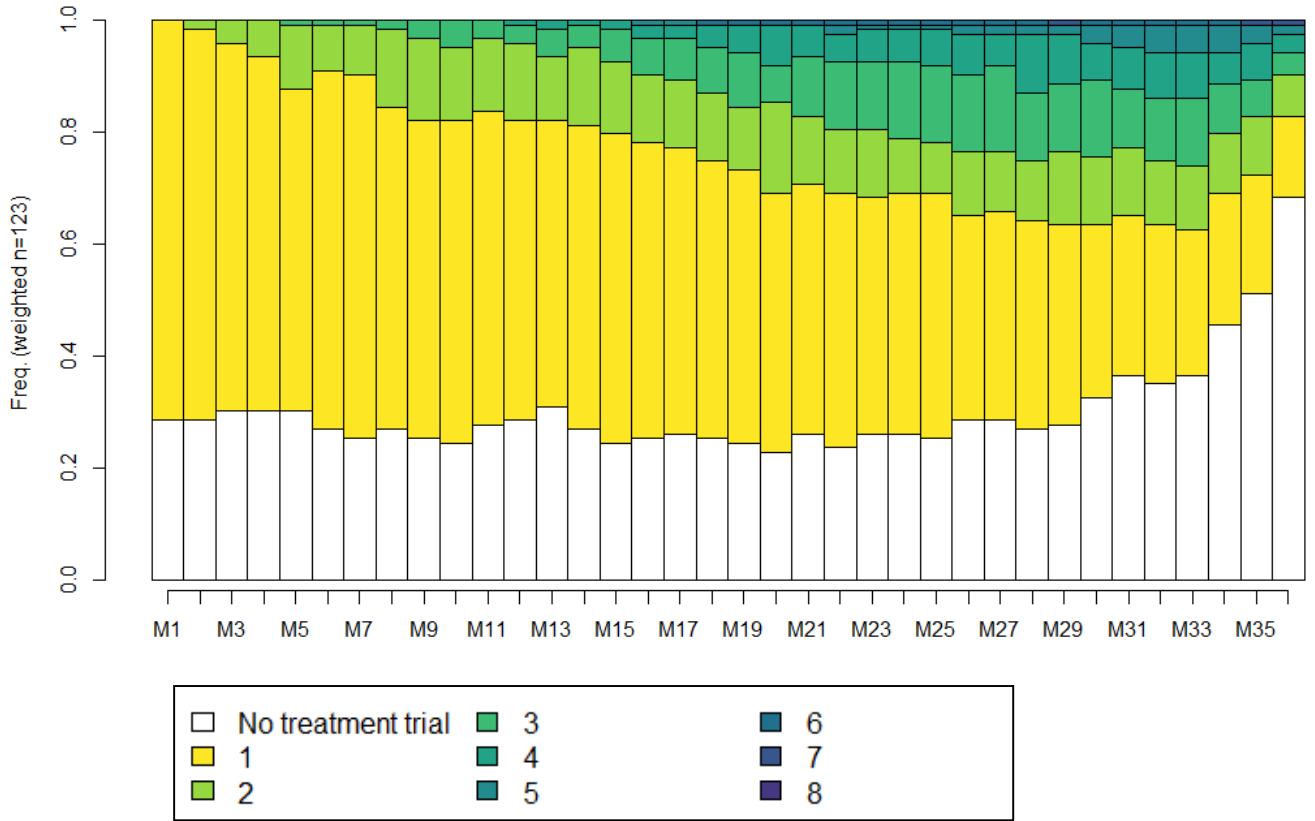
*Legend: Each month prior to clozapine initiation is represented on the x-axis from month 1 (M1) to the last month (M36) prior clozapine initiation. On y-axis is represented the percentage of patient under successive TT, from yellow (1st TT) to dark blue (8th TT). The white represents the absence of reimbursement for an etiologic treatment.*

**Figure S4:** Plots of transversal TT distributions during the 36 months before clozapine initiation by cluster for population between 3 and 10 years since disease declaration ( $n = 3$ )



*Legend: For each cluster, each month prior to clozapine initiation is represented on the x-axis from month 1 (M1) to the last month (M36) prior clozapine initiation. On y-axis is represented the percentage of patient under successive TT, from yellow (1st TT) to dark blue (8th TT). The white represents the absence of reimbursement for an etiologic treatment. For cluster 1 :  $n = 32/79$  (41%) ; cluster 2 :  $n = 31/79$  (39%), cluster 3 :  $n = 16/79$  (20%).*

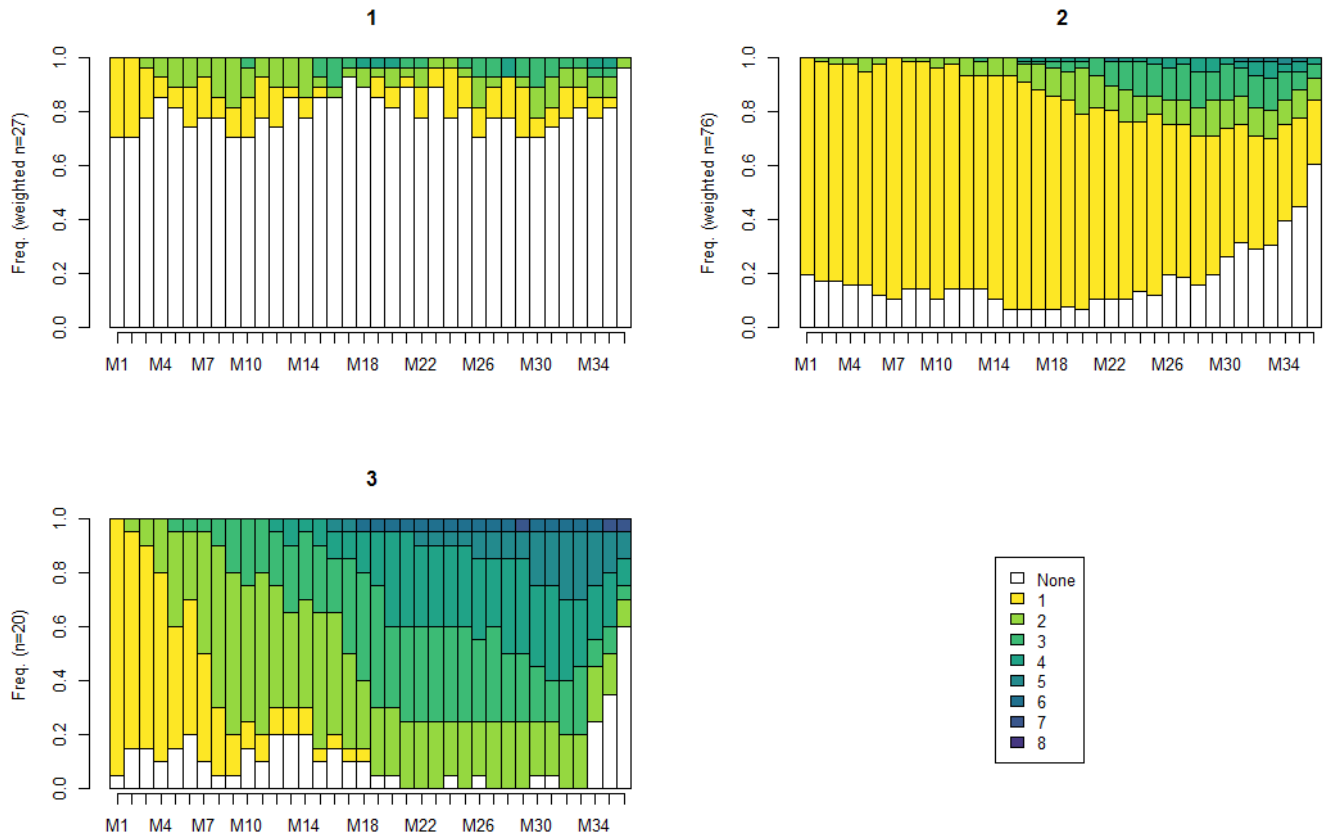
**Figure S5:** Plots of transversal TT distributions during the 36 months before clozapine initiation for population over 10 years since disease declaration (n = 123)



*Legend: Each month prior to clozapine initiation is represented on the x-axis from month 1 (M1) to the last month (M36) prior clozapine initiation. On y-axis is represented the percentage of patient under successive TT, from yellow (1st TT) to dark blue (8th TT). The white represents the absence of reimbursement for an etiologic treatment.*



**Figure S6:** Plots of transversal TT distributions during the 36 months before clozapine initiation by cluster for population over 10 years since disease declaration (n = 3)



*Legend:* For each cluster, each month prior to clozapine initiation is represented on the x-axis from month 1 (M1) to the last month (M36) prior clozapine initiation. On y-axis is represented the percentage of patient under successive TT, from yellow (1st TT) to dark blue (8th TT). The white represents the absence of reimbursement for an etiologic treatment. For cluster 1 :  $n = 27/123$  (22%) ; cluster 2 :  $n = 76/123$  (62%), cluster 3 :  $n = 20/123$  (16%).

## B. L'hétérogénéité clinique des malades comme facteur d'entretien du mésusage

« Maintenant, la douleur de te perdre va provoquer en moi une rechute bien plus dangereuse que le mal qui était en moi avant ma brève guérison du fait de ta présence (...), par le bien que tu m'as fait, j'ai pris conscience de mon mal. »

Pier Paolo Pasolini, *Teorema*

### 1. Contexte et objectifs

Nous avons vu dans la partie précédente que l'hétérogénéité des trajectoires étaient associées à un délai plus ou moins long pour l'application des recommandations de la clozapine. Au-delà de l'hétérogénéité des historiques médicamenteux, l'hétérogénéité clinique (comorbidité, co-médication, etc.) des sujets est également citée comme barrière à l'application d'une recommandation. Les prescriptions excessives en termes de durée de BZD/Z chez les sujets âgés ont donné lieu à des alertes de la part des autorités de santé quant au risque de dépendance et des programmes de modalités d'arrêt des BZD/Z. La pharmacodépendance est classiquement catégorisée comme un mésusage par usage inapproprié de la part du patient.

L'arrêt des benzodiazépines a également fait l'objet de différents programmes et guides à destination des médecins généralistes. Il est évoqué dans ces recommandations que la présence d'une comorbidité (psychiatrique ou addictive en particulier) et l'attachement du patient à son traitement sont des paramètres témoignant d'une potentielle difficulté pour l'arrêt des BZD/Z, toutefois sans que cela s'accompagne d'une recommandation de prise en charge différente au-delà d'une orientation spécialisée (psychologue, psychiatre, addictologue) et si tant est que cela soit possible. Quelle est l'importance de la dépendance au sein des sujets âgés consommateurs chroniques de BZD/Z ? Cette dépendance est-elle homogène, *i.e.* tous les sujets dépendants présentent-ils les mêmes caractéristiques de dépendance ? Les recommandations insistent sur une diminution progressive en cas de prise chronique pour prévenir la survenue d'un syndrome de sevrage, ces manifestations pouvant être un frein à l'arrêt des BZD/Z. Quelles sont les caractéristiques individuelles associées aux manifestations de sevrage ?

L'article 3 présente les données sur la prévalence de la dépendance et l'identification de sous-populations parmi les sujets âgés dépendants aux BZD/Z. L'article 4 identifie et caractérise les variables individuelles associées à la survenue de manifestations de sevrage lors d'une tentative d'arrêt ou de réduction de traitement par BZD/Z dans cette population.

## 2. Résultats

Dans la totalité de la population incluse à l'étude, 45,3% (442/976) des sujets satisfaisaient au diagnostic de dépendance selon les critères du DSM-IV-TR<sup>15</sup>. La [figure 27a](#) représente la distribution des sujets en fonction du nombre d'items positifs ainsi que le taux de positivité des items. Nous voyons que les prévalences des sujets ayant 1, 2 ou 3 items positifs sont très proches (entre 20 et 24%) et que l'item 2 (sevrage à l'arrêt) est l'item le plus fréquemment rencontré.

L'identification de sous-populations dans cet échantillon de sujets dépendants retrouve un modèle en deux classes (appelées classe latente 1 et classe latente 2) selon le meilleur modèle de l'analyse en classe latente. Les données détaillées sont présentées dans le [tableau 2](#). La classe 2 est le sous-groupe le plus prévalent avec une probabilité de 73% pour les patients dépendants d'y appartenir, les items les plus caractéristiques sont ceux du sevrage (item 2) – ayant un taux de 100% dans cette classe – et des désirs / tentatives infructueux d'arrêts (Item 4). La classe 1 se différencie par la présence d'une tolérance (Item 1) et d'une prise / quantité excédant ce qui était prévu. Ces deux groupes ne se différenciaient pas par leurs caractéristiques socio-démographiques ou les traitements consommés (benzodiazépines anxiolytiques ou Z-drugs).

---

<sup>15</sup> Présence de 3 ou plus critères positifs sur les 7.

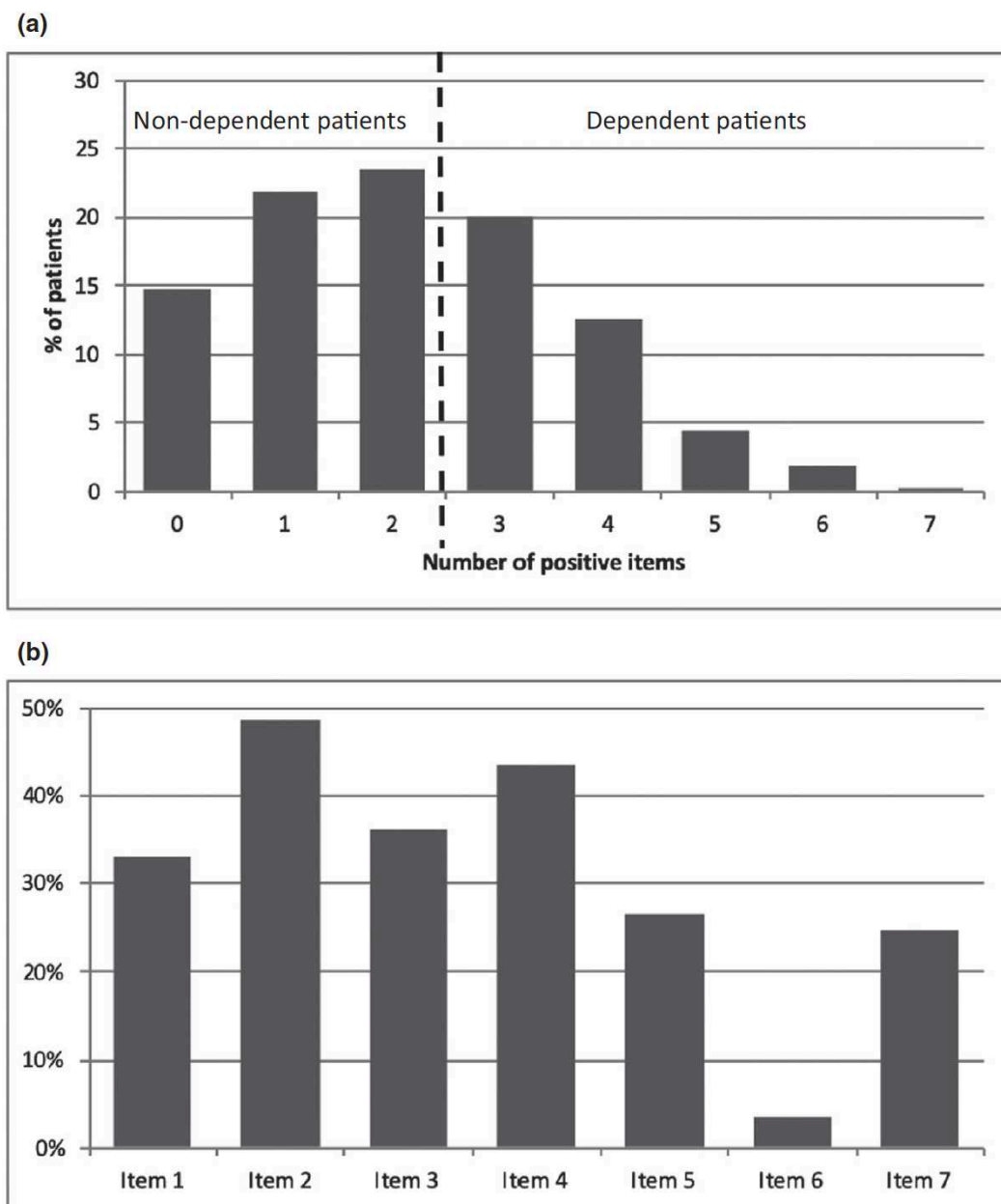


Figure 27 : a) Évaluation de la dépendance pour chaque benzodiazépines et Z-drug (zolpidem et zopiclone) selon les critères du DSM-IV-TR ; b) taux de positivité des items du DSM-IV-TR<sup>16</sup>.

<sup>16</sup> Item 1 : tolérance ; Item 2 : sevrage ; Item 3 : quantité prise / durée de prise supérieure à ce qui était prévu ; Item 4 : désirs / tentatives infructueuses d'arrêt ou de diminution ; Item 5 : temps passé à se procurer, consommer ou récupérer des effets de la substance ; Item 6 : abandon ou réduction d'activités sociales, occupationnelles ou récréatives du fait de la consommation ; Item 7 : poursuite de la consommation malgré la connaissance des complications physiques ou psychologiques.

Tableau 2: Probabilités estimées des patients dépendants dans le modèle à deux classes latentes.

Variables	Classe latente 1 (27%)	Classe latente 2 (73%)
Item 1 : tolérance	76%	51%
Item 2 : sevrage	30%	100%
Item 3 : quantité prise / durée de prise supérieure à ce qui était prévu	86%	57%
Item 4 : désirs / tentatives infructueuses d'arrêt ou de diminution	58%	82%
Item 5 : temps passé à se procurer, consommer ou récupérer des effets de la substance	55%	40%
Item 6 : abandon ou réduction d'activités sociales, occupationnelles ou récréatives du fait de la consommation	14%	3%
Item 7 : poursuite de la consommation malgré la connaissance des complications physiques ou psychologiques	48%	44%

Concernant les manifestations de sevrage (item 2), dans l'article 4 mené sur les sujets ayant eu au moins une tentative d'arrêt de leur(s) BZD/Z (n = 697), la prévalence des sujets expérimentant au moins une manifestation de sevrage lors d'une tentative d'arrêt du traitement était de 78% (n = 545/697). Parmi toutes les manifestations décrites (n = 833), les plus fréquemment rencontrées étaient majoritairement de registre psychiatrique à 83% (n = 733/833), dont l'insomnie (n = 466).

La caractérisation des variables associées à la survenue des manifestations de sevrage montre qu'au-delà des items de la dépendance (items 3, 4 et 7), des caractéristiques propres aux sujets étaient retrouvées puisque le niveau d'éducation faible était prédictif de la survenue de manifestations de sevrage. Le fait de déclarer un trouble psychiatrique ou psychologique était également prédictif de la survenue de manifestations de sevrage (OR = 3,10 ( $p = .024$ )). Les résultats détaillés du modèle multivarié sont présentés dans le [tableau 3](#). Pour ce modèle, le test de Hosmer et Lemeshow ( $p = .13$ ) reflète son adéquation entre la réalité et ses prédictions, également la mesure de l'aire sous courbe ROC (0.83) indique sa bonne puissance de discrimination.

*Tableau 3: Régression logistique multivariée des facteurs associés à la survenue d'au moins une manifestation de sevrage lors d'une tentative d'arrêt pour au moins une BZD/Z.*

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

### 3. Apport et discussion

La prévalence de la dépendance de 45% dans cette population de sujets âgés révèle qu'un trouble de l'usage est un facteur explicatif des prescriptions prolongées. Au sein de ces sujets dépendants, deux situations se distinguent par des caractéristiques différentes. La typologie des

sujets « classe 1 » avec des prises prolongées avec une perte de l'effet aux doses initiales s'apparente au renforcement positif « je prends ce médicament car il me fait du bien ». La prise de traitement par le patient est associée à un bien-être, à un rehaussement de leur état habituel. Si l'item 3 est très présent dans ce groupe (durées ou doses plus importantes que prévues), seuls 17% des sujets de l'échantillon total déclaraient avoir été informés de la courte durée du traitement lors de la primo-prescription. Cette donnée, bien que sujette au biais de mémorisation, plaide pour que le trouble de l'usage des BZD/Z ne soit pas qu'un mésusage par usage inapproprié par le patient, mais également un mésusage par une prescription inappropriée qui n'a pas été accompagnée de l'information nécessaire. La « classe 2 » se distingue par l'expérience des manifestations de sevrage lors de tentative d'arrêts, ici c'est donc cette expérience négative du sevrage qui est évitée, la consommation se répétant du fait du renforcement négatif « je ne peux pas arrêter ce traitement car je ne me sens pas bien sans ». Également, pour la survenue des manifestations de sevrage, on voit là aussi des patterns différents de sujets, certains semblant plus exposés à leur survenue que d'autres du fait de caractéristiques propres comme le niveau éducatif. Le mésusage de benzodiazépines reflète dans cette population des typologies hétérogènes. Pour certains, la persistance du mésusage est associée à la nécessité de poursuivre le médicament faute d'un traitement adéquat, pour d'autres il s'agit de l'impossibilité de l'arrêt (malgré la volonté et les tentatives) du fait des manifestations de sevrage. Un cercle vicieux (ou bien une tautologie) se dessine : les tentatives infructueuses d'arrêts sont associées à la survenue de manifestations de sevrage, elles-mêmes associées à la dépendance et donc l'impossibilité de l'arrêt du mésusage. Dans les recommandations émises pour l'arrêt des BZD/Z, il est préconisé d'évaluer la dépendance, voire l'attachement aux BZD/Z, et d'investiguer les comorbidités, notamment psychiatriques pour envisager une prise en charge spécialisée.

La principale limite était liée à l'aspect déclaratif des données. Cette limite s'illustre notamment dans la caractérisation des manifestations de sevrage. Les principales manifestations décrites étant de catégorie neuropsychiatrique, il est permis de se demander s'il s'agissait de symptômes de sevrage (dans le sens de la survenue de symptômes *de novo* à la diminution ou l'arrêt de l'agent), de rebond ou de rechute de la clinique de l'étiologie ayant indiquée la prescription de benzodiazépines<sup>17</sup>. Lors du moment de la prescription (ou de son non-renouvellement par le

---

<sup>17</sup> Pour cette raison (l'incapacité à pouvoir affirmer la survenue *de novo*), nous avons préféré l'expression *manifestation de sevrage* à *symptôme de sevrage*.

prescripteur), les patients avaient-ils été prévenus de la possible survenue de manifestations de sevrage comme il est recommandé ? Du côté du patient, il est possible que l'arrêt du traitement (et son succès) soit différent en fonction du vécu à ce moment : il est peut-être plus simple d'accepter des manifestations de sevrage si l'on a été informé qu'elles sont attendues et transitoires au préalable. Nous n'avons avec ces données pas d'information sur ce qu'il s'est passé pour les patients lors de ces tentatives. Nous nous sommes intéressés à l'hétérogénéité des sujets dépendants chez ces consommateurs chroniques, néanmoins il apparaît que la distinction entre les sujets dépendants et non-dépendants n'est pas nette : les deux catégories de nombre d'items positifs du DSM-IV-TR par sujets les plus représentés sont deux items positifs (sujets classés non-dépendants) et trois items positifs (sujets classés dépendants). Cela fait apparaître une dépendance également peu manifeste, possiblement difficile à repérer en médecine générale au moment du renouvellement d'ordonnance. Enfin, la prévalence de la dépendance dans cet échantillon montre également que pour 55% d'entre eux, ce n'est pas la dépendance qui est à incriminer quant à la persistance de la prescription au-delà de la durée recommandée. Les autres limites de ce travail sont l'absence de données de suivi et d'évolution. Une fois le trouble de l'usage avéré, la diversité des sujets constatée, cela change-t-il la prise en charge ? Les plans d'action visant à favoriser le bon usage appliqués à un niveau populationnel ont-ils des succès différents en fonction des caractéristiques des malades ?

#### **Synthèse articles 3 et 4**

La prescription de BZD/Z au-delà des durées recommandées chez les sujets âgés est associée à une dépendance de fréquence importante. Toutefois la population des sujets dépendants est hétérogène.

Ce diagnostic commun regroupe une pluralité de typologies cliniques avec des facteurs d'entretien du mésusage différents, en particulier en lien avec la fonction de la prise médicamenteuse (favoriser un état agréable, avec un renforcement positif et/ou éviter un inconfort, avec un renforcement négatif). Les manifestations de sevrage sont un frein manifeste à l'arrêt du traitement.

Des caractéristiques cliniques individuelles (de comorbidité psychiatrique déclarées et de niveau d'éducation) sont prédictives de la survenue de manifestations de sevrage.



#### 4. Valorisation

Les données relatives aux articles 3 et 4 ont été publiées dans les revues *Clinical Pharmacology & Therapeutics* et *European Journal of Clinical Pharmacology* (pages suivantes). Une communication orale au Congrès Français de Psychiatrie de Strasbourg (édition digitale) en décembre 2020 a également présenté ces données.



# Are Seniors Dependent on Benzodiazepines? A National Clinical Survey of Substance Use Disorder

Caroline Victorri-Vigneau<sup>1,2,\*</sup>, Edouard-Jules Laforgue<sup>1,2,3</sup> , Marie Grall-Bronnec<sup>2,3</sup>, Morgane Guillou-Landreat<sup>1,3</sup>, Morgane Rousselet<sup>1,2,3</sup>, Marylène Guerlais<sup>1</sup>, FAN-Network<sup>†</sup>, Fanny Feuillet<sup>2</sup> and Pascale Jolliet<sup>1,2</sup>

Benzodiazepines and Z-drugs, zolpidem and zopiclone, (BZD/Z) are used longer than recommended in the elderly population. However, to date, very few attempts have been made to evaluate dependence on BDZ/Z among the elderly population. We conducted a national multicentric observational prospective study aimed at evaluating the prevalence of and risk factors for dependence among elderly adults. Patients aged 65 or older who were treated with BZD/Z for at least 3 months were evaluated through clinical interviews that conformed to official Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) dependence criteria. Among the 1,024 patients included in the survey, 442 of 976 (45.3%) met the dependence criteria. In the multivariate logistic regression model, dependent patients were categorized as follows: younger (odds ratio (OR) = 0.97), living mostly alone (OR = 1.45), showing psychiatric problems (OR = 2.22), having additional treatments (other than BZD/Z; OR = 1.37), having long-lasting treatment (OR = 1.04), exhibiting significant relationship difficulties (OR = 1.96), committing transgressional behaviors to procure BZD/Z (OR = 2.70), and wanting to stop their consumption of BZD/Z (OR = 7.60). A latent class analysis, which was applied to sort out subgroups within dependent patients, identified two profiles according to the prevalence of dependence items: profile 1 (73%), “withdrawal syndrome when BZD/Z is stopped” (100%) and “previous unsuccessful attempts to stop consumption” (82%); and profile 2 (27%), “tolerance” (76%) and “intake in larger amounts or over a longer period than intended” (86%). BZD/Z dependence is frequent in the elderly population, and among dependent patients, we found two profiles corresponding to positive and negative conditioning of the psychoactive effects of BZD/Z. This study is registered as NCT01920581.

## Study Highlights

### WHAT IS THE CURRENT KNOWLEDGE ON THE TOPIC?

Benzodiazepines and Z-drugs (zolpidem and zopiclone; BZD/Z) dependence in elderly adults seems to be common, but there is substantial heterogeneity in the assessment tools used across the different studies. Very few studies have evaluated BZD/Z dependence using official Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV) dependence criteria.

### WHAT QUESTION DID THIS STUDY ADDRESS?

To quantify and characterize BZD/Z dependence in elderly adults, we aimed to evaluate the prevalence of BZD/Z dependence among elderly outpatients to identify factors associated with dependence and to identify different subgroups in the dependent population.

### WHAT DOES THIS STUDY ADD TO OUR KNOWLEDGE?

The prevalence of BZD dependence in the elderly population is 45%, and factors associated with BZD/Z dependence include the desire to stop consumption and engaging in transgressional behaviors to obtain BZD/Z. Moreover, we found two profiles corresponding to positive and negative conditioning of the psychoactive effects of BZD/Z in the dependent population.

### HOW MIGHT THIS CHANGE CLINICAL PHARMACOLOGY OR TRANSLATIONAL SCIENCE?

Treatment must be adapted to the types of conditioning described in the latent class analysis. Negative conditioning should probably lead to addictive care, whereas positive conditioning indicates that insufficient treatment of the underlying pathology led to BZD/Z intake.

<sup>1</sup>Clinical Pharmacology Department, Center for Evaluation and Information on Pharmacodependence – Addictovigilance, Nantes University Hospital, Nantes, France; <sup>2</sup>INSERM UMR 1246 SPHERE, Methods in Patients-Centered Outcomes and Health Research, Nantes and Tours University, Nantes, France; <sup>3</sup>Addictology and Liaison-Psychiatry Department, Nantes University Hospital, Nantes, France. \*Correspondence: Caroline Victorri-Vigneau (caroline.vigneau@chu-nantes.fr)

<sup>†</sup>FAN-Network (French Addictovigilance Network): Claude Barjoux, Anne Batisse, Alexandra Boucher, Anne-Sylvie Caous, Amélie Daveluy, Céline Eiden, Christine Fournier-Choma, Elisabeth Frauger, Valérie Gibaja, Marylène Guerlais, Emilie Jouanjus, Reynald LE Boisselier, and Stéphanie Pain.

Received May 4, 2020; accepted July 29, 2020. doi:10.1002/cpt.2025

Benzodiazepines (BZD) are widely used throughout the world. The prevalence of consumption in the general population varies by study and country and ranges between 2.3 and 7.5%.<sup>1-4</sup> In recent years, the consumption of BZD and Z-drugs, zolpidem and zopiclone, (BZD/Z) has continued to rise. Indeed, in the United States, the 1-year prevalence of BZD use increased from 4.1% in 1996 to 5.6% in 2013.<sup>5</sup> In France, it increased to 13.4% in 2015.<sup>6</sup> The use of BZD is not evenly distributed among the general population. There are almost twice as many women as men taking BZD.<sup>1</sup> Studies have also demonstrated a relationship between age and BZD consumption, with the prevalence of BZD consumption ranging from 15% to 43% among adults aged 65 years and older in different countries.<sup>7-9</sup> Moreover, despite the recommendation of temporary use for BZD/Z, these drugs are often taken chronically over months or years,<sup>10</sup> and elderly adults are much more likely to take them on a chronic basis.<sup>11-14</sup>

The main problem with chronic BZD use is the large range of side effects. In addition to the well-known side effects of BZD, there are a few others that appear after prolonged use of BZD: increased risks of stroke,<sup>15</sup> Alzheimer's disease,<sup>16</sup> and impaired cognition.<sup>17</sup> All of these effects are more frequent and potentially stronger in the elderly population.<sup>12,15-19</sup> In addition to side effects, long-term BZD use is questionable due to a lack of efficacy because of a tolerance mechanism. This is still discussed for the anxiolytic effect, which seems to continue over time,<sup>20</sup> but it is particularly true for the hypnotic effect.<sup>21,22</sup> Consequently, drug dependence could be the main reason for prolonged BZD use. To our knowledge, very few studies have evaluated BZD dependence using Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) dependence criteria for substance-related disorders.<sup>23</sup> A Canadian study reported that the prevalence of dependence was 9.5% among community-dwelling elderly BZD users.<sup>24</sup> A previous feasibility study conducted by our team on a smaller number of patients showed that the prevalence of BZD and/or Z-drug dependence was 35.2% in elderly people.<sup>25</sup>

The present study aims to evaluate the prevalence of dependence among elderly outpatients consuming BZD/Z. We also aimed to identify factors associated with dependence and the characterization of subgroups in the dependent population.

## METHODS

### Study oversight

This study was a national observational prospective study conducted by the French Addictovigilance Network (FAN). The FAN is the official network of 13 drug dependence evaluation and information centers (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance (CEIP-A)) throughout France and is in charge of drug monitoring under the responsibility of the French National Health Product Agency. The study was funded by a grant from the French Ministry of Health (PHRC 2010 DGOS 20 - 07). It was monitored by a pluri-disciplinary steering committee comprising pharmacologists (one from each CEIP-A), the Narcotics and Psychotropic National Committee chairman, psychiatrists specializing in addiction, biostatisticians, pharmacists, and general practitioners.

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

provided written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. The study is registered as NCT01920581.

### Patients

To be eligible, patients had to be 65 years or older, be receiving treatment with BZD or Z-drugs in ambulatory care for at least 3 months (the maximum duration of prescription in France for BZD anxiolytics), and provide informed consent. Patients who were not fluent in French were excluded from the study.

### Study procedures

Patient recruitment occurred where patients received their treatment in pharmacies (included by each CEIPA), which, in turn, had to include eligible patients. All patients were then interviewed via telephone by a trained interviewer without practitioner opinions and without disruption to the patient-doctor relationship.

Data included sociodemographic data, health problems (physical health problems and psychiatric issues), tobacco and alcohol consumption (current risk of alcohol dependence screened by the Fast Alcohol Consumption Evaluation scale<sup>26</sup>), treatments, and prescribers. For each patient, BZD/Z dependence was assessed for each substance according to the DSM-IV definition.<sup>27</sup> The positivity of at least three DSM-IV criteria for at least one BZD/Z was required to ascertain dependence in a patient. In addition to the DSM-IV criteria, patients were asked about their desire to stop the consumption of BZD/Z, their engagement in transgressive behaviors to obtain BZD/Z, and relationship difficulties due to BZD/Z consumption.

### Outcomes

The primary outcome was the prevalence of dependence on BZD/Z in accordance with DSM-IV criteria for at least one BZD/Z.

The secondary outcomes were (i) the characterization of factors associated with dependence and (ii) the identification of subgroups in the dependent patient population.

### Statistical analysis

Based on the feasibility study, we assume that the order of magnitude of the prevalence of dependence is 35% in subjects over 65 years of age. To estimate the 95% confidence interval (CI) of the prevalence of dependence with an accuracy of 3%, it was necessary to include 1,100 subjects in the study.

Continuous data are expressed as the mean ( $\pm$ SD), and categorical data are expressed as frequencies and percentages. The primary outcome is expressed as a prevalence, including a CI of 95%.

Univariate analysis was conducted to determine the potential factors associated with dependence using the  $\chi^2$  test or Student's *t*-test as appropriate. Variables that had a *P* value < 0.20 in the univariate analysis were included in a multivariate logistic regression model, and backward selection was applied. A Hosmer-Lemeshow test was used to assess the calibration of the model. The final model included the adjusted odds ratio (OR) and 95% CI. Patients with missing data that inhibited us from evaluating their dependence were dropped from the analysis.

A latent class analysis (LCA) was applied to identify subgroups in the dependent patient population.<sup>28</sup> The objective of LCA is to find the smallest number of groups that best describe the associations among a set of observed indicators. Two parameters are obtained in LCA: the probability of being in each class, which provides an estimate of the prevalence of each latent class; and the conditional response probability, which corresponds to the probability that an individual in a given class has some observed indicators. Seven DSM-IV criteria are used to define latent classes. We fitted 1-class to 4-class models and selected the model with the lowest Bayesian Information Criterion value. Sociodemographic characteristics and pharmacological classes of drugs are used to describe the latent class, but they are not used in the construction of the model.

The significance level was set at a  $P$  value  $\leq 0.05$ . Statistical analysis was performed using SAS statistical software (SAS 9.4 Institute, Cary, NC).

## RESULTS

### Characteristics of the patients

A total of 1,153 patients were included, 1,024 patients were evaluated, and 976 patients (95%) completed data for the primary outcome (Figure 1).

The population description is given in Table 1.

The included patients were mainly women (72.9%) and had a mean age of 75.5 years old; the patients were mainly retired and autonomous with respect to treatment management. Current physical health problems were reported by ~ 60% of patients, and current psychiatric issues were reported less frequently (11.3%). Almost all the patients were being treated with substances other than BZD and/or Z-drugs; 80% were classified as having low or no risk of alcohol dependence according to the Fast Alcohol Consumption Evaluation scale. Most of them had only one BZD or Z-drug, but 20% had several BZD and/or Z-drugs. Sixty percent of the BZD/Z were anxiolytic drugs, 39% were hypnotic drugs, and 1% were anti-epileptic drugs regarding approval. The six most commonly reported BZD/Z are presented in Table 1.

### Primary outcome

A total of 442 patients (45.3%; 95% CI 42.2–48.4%) were considered dependent for at least one BZD or Z-drug according to the DSM-IV criteria for substance-related disorders.

Figure 2a provides details about the distribution of the number of positive items for all patients' BZD/Z; among dependent patients, the majority had three or four positive items.

The positivity rate of each item (the number of positive items divided by the number of completed items) is also provided in Figure 2b; the items with the highest positive rates were item 2 (withdrawal syndrome when BZD/Z consumption is stopped)

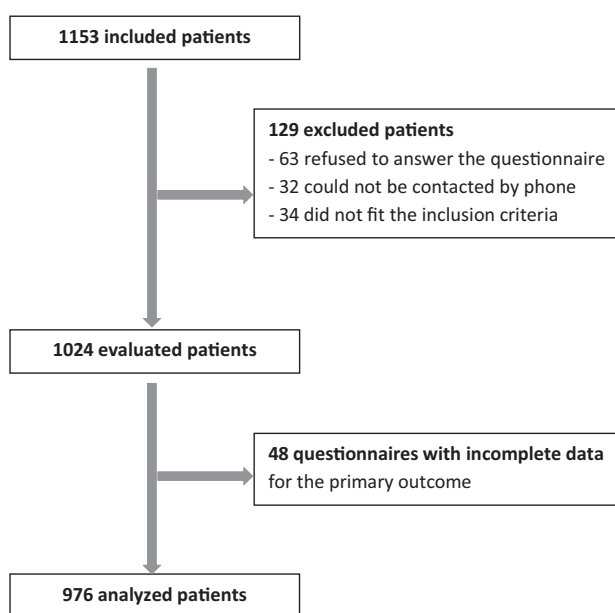


Figure 1. Flow chart of patient selection.

and item 4 (previous unsuccessful attempts to cut down or control BZD/Z consumption).

### Secondary outcomes

Independent risk factors associated with dependence identified by multivariable analysis are displayed in Table 2 (Hosmer-Lemeshow  $P$  value = 0.64; area under curve = 0.79). In the final multivariate logistic regression model, factors most associated with dependence for BZD/Z were a desire to stop BZD/Z consumption (OR = 7.60), engagement in transgressional behaviors to obtain BZD/Z (OR = 2.70), and current psychiatric issues (OR = 2.22).

Among dependent patients, the best-fitting LCA model was a two-class model. The characteristics of each latent class are presented in Table 3. Class 2 is the most prevalent subgroup (73%) and is characterized by two criteria: the presence of withdrawal syndrome when BZD/Z is stopped (100%) and previous unsuccessful attempts to stop BZD/Z consumption (82%). Class 1 (27%) is characterized by two other criteria: tolerance (76%) and BZD/Z taken in larger amounts or over a longer period than intended (86%). These two subgroups appear to be equivalent with respect to sociodemographic characteristics and pharmacological classes of drugs (anxiolytic or hypnotic).

## DISCUSSION

The main contribution of this study is the determination of the prevalence of BZD/Z dependence in an elderly French population of subjects taking BZD/Z for at least 3 months. The prevalence of dependence was 45.3%. This is a higher rate than that of the preliminary study<sup>25</sup> (35.2%). This study was cross-sectional, and the sample of 1,024 patients came from different areas of France, thus suggesting that this was a representative sample. This consistent sample allows for powerful statistical analysis, whereas missing data are marginal. This result is important to consider because it has been previously shown that when elderly adults start a BZD prescription, they receive BZD for a much longer period than the nonelderly population<sup>10,11</sup> and a prescription duration longer than approved is a risk factor for dependence. It is verified in our recruited population who was receiving BZD for at least 3 months and for whom the maximal duration of BZD/Z prescriptions was one of the factors associated with dependence in the multivariate analysis. This can explain the high dependence rate reported herein compared with that found in the Canadian survey,<sup>24</sup> which also uses the DSM-IV criteria for substance-related disorders.

Another risk factor for BZD/Z dependence is the number of different BZD/Z used simultaneously, as mentioned in the BZD/Z approval. The French recommendations emphasize the importance of not combining several BZD.<sup>29</sup> Indeed, there is no pharmacological rationale for this association. However, successive studies report the relatively high frequency of these associations,<sup>6</sup> especially among elderly adults. The result is a high dose of BZD, which is a risk factor for developing all kinds of side effects and addiction, as mentioned in the BZDs' approval. In our study, 20% of subjects received multiple BZD. Regarding the risk of dependence, we do not find any significant difference with regard to the number of BZD between dependent and nondependent subjects. However, we only analyzed the number of BZD and not the daily dosages

**Table 1. Potential factors associated with dependence—univariate analysis**

	All patients (N = 976)	Dependent patients (N = 442)	Non-dependent patients (N = 534)	P value
<b>Sociodemographic data</b>				
Sex, male	264 (27.1%)	114 (25.8%)	150 (28.1%)	0.42
Age, years	75.5 ± 6.7	74.5 ± 6.7	76.2 ± 6.5	<0.001
Educational level, lower secondary school leaving certificate or less	590 (60.5%)	267 (60.4%)	323 (60.5%)	0.86
Employment status, retired	951 (97.4%)	432 (97.7%)	519 (97.2%)	0.44
Living condition, alone	411 (42.1%)	202 (45.7%)	209 (39.1%)	0.04
Place where living urban or rural, rural	534 (54.7%)	240 (54.3%)	294 (55.1%)	0.81
<b>Health problems</b>				
Current physical problems	552 (56.6%)	254 (57.5%)	298 (55.8%)	0.64
Current psychiatric issues	110 (11.3%)	65 (14.7%)	45 (8.4%)	0.002
<b>Tobacco and alcohol consumption</b>				
Low-risk or no-risk category for alcohol dependence	781 (80.4%)	347 (79.0%)	434 (81.6%)	0.32
History of tobacco consumption	286 (29.3%)	144 (32.6%)	142 (26.6%)	0.04
<b>Treatments and prescribers</b>				
Autonomy to prepare treatment	938 (96.1%)	432 (97.7%)	506 (94.8%)	0.02
Number of BZD/Z	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.4	0.54
Prescribers of BZD/Z, only GP	915 (93.8%)	415 (93.9%)	500 (93.6%)	0.99
Maximum length of BZD/Z-drugs, months	158 ± 127	184 ± 131	139 ± 121	<0.001
Limitation of prescription by prescriber	129 (13.2%)	75 (17.0%)	54 (10.1%)	0.002
Transgressional behavior to obtain BZD/Z	265 (27.2%)	165 (37.3%)	100 (18.8%)	<0.001
Relationship difficulties with BZD/Z consumption	71 (7.3%)	47 (10.6%)	24 (4.5%)	<0.001
Desire to stop BZD/Z consumption	672 (68.9%)	392 (88.7%)	280 (52.4%)	<0.001
<b>BZD/Z</b>				
Zolpidem	242 (24.8%)	121 (27.4%)	121 (22.7%)	0.09
Zopiclone	136 (13.9%)	65 (14.7%)	71 (13.3%)	0.53
Alprazolam	150 (15.4%)	57 (12.9%)	93 (17.4%)	0.05
Bromazepam	208 (21.3%)	89 (20.1%)	119 (22.3%)	0.41
Lorazepam	195 (20.0%)	110 (24.9%)	85 (15.9%)	<0.001
Oxazepam	69 (7.1%)	29 (6.6%)	40 (7.5%)	0.57
Number of treatments, other than BZD/Z	3.9 ± 2.5	4.1 ± 2.5	3.8 ± 2.5	0.08

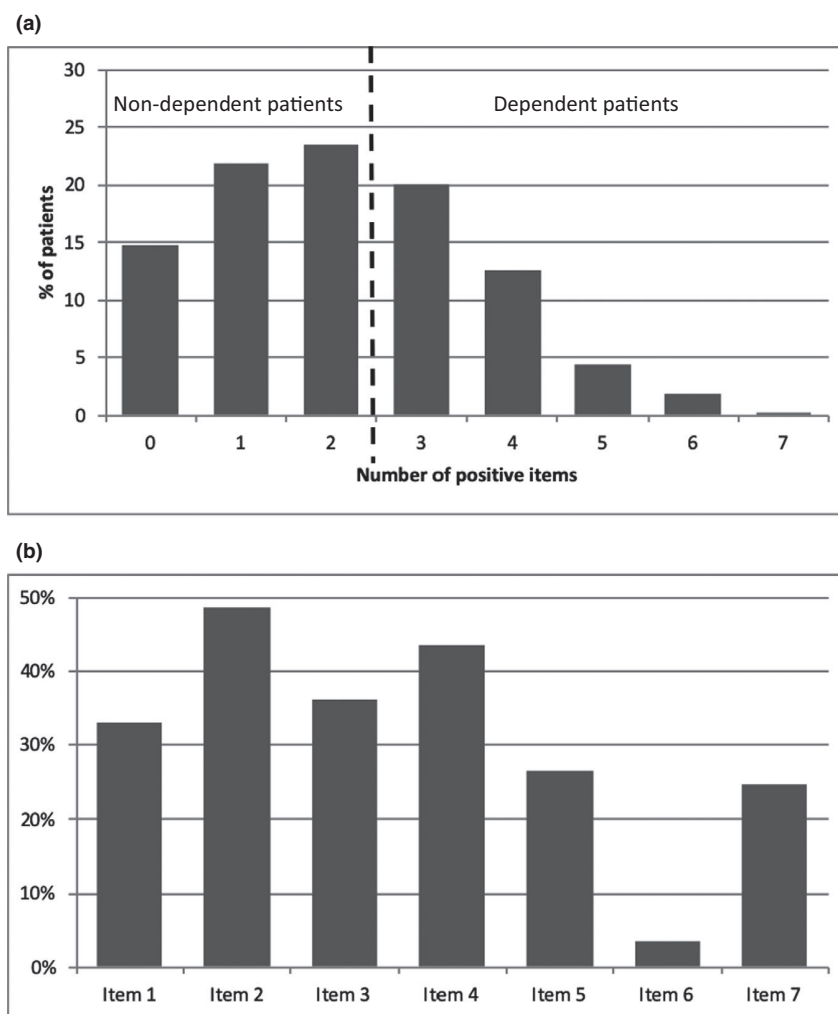
BZD/Z, benzodiazepines and Z-drugs (zolpidem and zopiclone); GP, general practitioner.

received for each BZD. Thus, it remains essential to continue the mobilization of all professionals in health on this major public health issue (prescribe the shortest duration, the lowest dose, and do not combine BZD) and to involve them in the implementation of any measure defined by health authorities to improve the proper use of BZD. In addition, it is necessary to provide clear information adapted to patients and the general public to make them aware of the proper use of BZD, drugs that remain essential in the therapeutic arsenal.

The French High Authority of Health<sup>30,31</sup> has implemented recommendations concerning the dependence and BZD withdrawal for people over 65 years old consuming BZD for hypnotic purposes for more than 30 days. These recommendations commend the use

of the Benzodiazepine Cognitive Attachment Scale (ECAB) as a tool to identify BZD-dependent patients. We chose to use the DSM, a diagnostic tool with criteria that allowed the characterization of different populations in dependent patients. Characterizing these populations can help clinicians for BZD withdrawals.

The DSM-IV<sup>27</sup> provides a categorial approach. Half of the dependent population barely reached the dependence cutoff with only three positive items. The DSM-5<sup>23</sup> criteria are based on a dimensional approach with no distinction among at-risk use, abuse, and dependence and instead characterize dependence as mild, moderate, or severe substance use disorder. Given that a characterization of mild dependence in the DSM-5 needs at least two positive items, we assume that the same evaluation based on DSM-5 criteria



**Figure 2** Evaluation of dependence for each Benzodiazepines and Z-drugs (zolpidem and zopiclone) using Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV) criteria: Item 1 = Tolerance, as defined by either of the following: **(a)** a need for markedly increased amounts of the substance to achieve intoxication or desired effect, or **(b)** markedly diminished effect with continued use of the same amount of the substance. Item 2 = Withdrawal, as manifested by either of the following: **(a)** the characteristic withdrawal syndrome for the substance, or **(b)** the same (or closely related) substance is taken to relieve or avoid withdrawal symptoms. Item 3 = The substance is often taken in larger amounts or over a longer period than intended. Item 4 = unsuccessful efforts to cut down or control substance use. Item 5 = A great deal of time is spent in activities necessary to obtain the substance, use the substance, or recover from its effects. Item 6 = Important social, occupational, or recreational activities are given up or reduced because of substance use. Item 7 = The substance use is continued despite knowledge of having a persistent physical or psychological problem that is likely to have been caused or exacerbated by the substance.

would not show a lower substance use disorder rate. Moreover, retrospective data collection and self-declared health issues can lead to memorization bias and declarative bias, respectively, with respect to the relatively low incidence of psychiatric issues for long-term consumers of BZD. Nevertheless, every psychiatric evaluation is based on declarative data.

We highlight the risk factors from the multivariate logistic regression model. Risk factors with ORs close to 1.00, such as younger age ( $OR = 0.97$ ), are not clinically meaningful, and risk factors with higher ORs (such as wanting to stop their consumption) are self-evident and not helpful to clinicians. Nevertheless, this allowed us to characterize and prioritize the factors associated with dependence, such as the presence of current psychiatric issues.

The LCA tends to distinguish two profiles of BZD/Z consumers according to the prevalence of dependence items on the DSM-IV. Items identified as significant are those that were identified in the preliminary study<sup>25</sup> to define the notion of addiction in the elderly population. These profiles correspond to the positive and negative conditioning of the psychoactive effects of BZD. Negative conditioning is characterized by two items: withdrawal symptoms and previous unsuccessful attempts to stop. The attempt to stop BZD failed due to withdrawal symptoms. To emphasize this model of dependence, we note that the prevalence of tobacco use is significantly higher in univariate analysis in the dependent patients, revealing a “global dependence” condition.

**Table 2 Factors associated with dependence—multivariate logistic regression model—N = 960**

Variables	Adjusted OR	CI <sub>95%</sub> (OR)	P value
Age, year	0.97	[0.95; 0.99]	0.007
Living condition, alone	1.45	[1.07; 1.96]	0.02
Current psychiatric issues	2.22	[1.36; 3.61]	0.001
Transgressional behavior in order to obtain BZD/Z	2.70	[1.92; 3.78]	<0.001
Relationship difficulties with BZD/Z consumption	1.96	[1.07; 3.61]	0.03
Desire to stop BZD/Z consumption	7.60	[5.29; 10.93]	<0.001
Number of treatments, other than BZD/Z	1.37	[1.02; 1.84]	0.03
Maximum length of BZD/Z prescription, (months)	1.04	[1.02; 1.05]	<0.001

BZD/Z, benzodiazepines and Z-drugs (zolpidem and zopiclone); CI<sub>95%</sub>, 95% confidence interval; OR, odds ratio.

Positive conditioning is determined by tolerance and consumption of higher doses than expected. In our study, tolerance was found in one-third of the total population, and there does not seem to be a difference in the profiles according to the anxiolytic or hypnotic drugs. In the literature, a tolerance phenomenon (i) seems to develop relatively quickly for sedative action despite the limitations of most clinical studies<sup>20</sup> (ii) and is still discussed for the anxiolytic effect, which seems to continue over time.<sup>20,32</sup> This was described in an animal study,<sup>33</sup> and there is no solid evidence from the existing literature that anxiolytic efficacy declines following chronic BZD use in humans.<sup>20</sup> However, the French National Health

**Table 3 Estimated probabilities in the two latent class models of dependent patients**

Variables	Latent class 1 (27%)	Latent class 2 (73%)
Item 1	76%	51%
Item 2	30%	100%
Item 3	86%	57%
Item 4	58%	82%
Item 5	55%	40%
Item 6	14%	3%
Item 7	48%	44%

Item 1 = Tolerance, as defined by either of the following: (i) a need for markedly increased amounts of the substance to achieve intoxication or desired effect or (ii) markedly diminished effect with continued use of the same amount of the substance. Item 2 = Withdrawal, as manifested by either of the following: (i) the characteristic withdrawal syndrome for the substance or (ii) the same (or closely related) substance is taken to relieve or avoid withdrawal symptoms. Item 3 = The substance is often taken in larger amounts or over a longer period than intended. Item 4 = Unsuccessful efforts to cut down or control substance use. Item 5 = A great deal of time is spent in activities necessary to obtain the substance, use the substance, or recover from its effects. Item 6 = Important social, occupational, or recreational activities are given up or reduced because of substance use. Item 7 = The substance use is continued despite knowledge of having a persistent physical or psychological problem that is likely to have been caused or exacerbated by the substance.

Product Agency mentions pharmacological tolerance as a possible complication of long-term consumption of anxiolytic BZD.<sup>6</sup> These different rates of BZD tolerance development depending on the pharmacological action seem to be supported by studies using animal models, indicating that tolerance to the sedative and hypnotic effects of BZDs develops rapidly, followed by tolerance to their anticonvulsant actions.<sup>34</sup> In several preclinical studies, tolerance to anxiolytic effects has been demonstrated to occur as a consequence of longer exposure to BZD but has been difficult to demonstrate in humans. Tolerance may be the result of multiple mechanisms that involve different changes in GABA-A receptors (reduction in the number of receptors at the plasma membrane, changes in the mRNA and protein levels of GABA-A receptor subunits, uncoupling of GABA/BZD site interactions),<sup>34</sup> intracellular changes stemming from transcriptional and neurotrophic factors, changes in ionotropic glutamate receptors, changes in other neurotransmitters (serotonin, dopamine, and acetylcholine systems), and the neurosteroid system,<sup>20</sup> which can be linked to the different timescales of each tolerance manifestation. However, our study does not allow us to highlight a difference in tolerance for anxiolytic or hypnotic drugs for several reasons, the main reason being that one-fifth of the subjects reported consuming several BZDs, which leads to a methodological problem if we want to compare the anxiolytic and hypnotic substances. Moreover, when we compare drugs, we make the assumption that the drug is taken in accordance with the approval and that an anxiolytic is taken for an anxiolytic effect. However, in a previous work evaluating the knowledge of BZD/Z treatment among our study population by studying the concordance between the declared reason for taking BZD/Z and its indication, we highlighted that barely more than half of the patients (61.6%) had good knowledge regarding their treatment.<sup>35</sup> It is thus difficult to evaluate tolerance specifically focusing on one pharmacological effect, anxiolytic or hypnotic.

Our results nevertheless suggest clinical evidence of tolerance to anxiolytic effects but highlight the need for specific studies, taking into account each effect separately and taking into account the profile of the patients (addictive, psychiatric, etc.). In addition to the clinical impression, there is a need for solid evidence that anxiolytic efficacy declines following chronic BZDs use in humans.

Positive conditioning means that the reason underlying BZD/Z intake is insufficient treatment by BZD/Z. Many psychiatric disorders can have anxiety and insomnia symptoms (i.e., mood disorders, such as major depressive disorder (MDD), and anxiety disorders, such as generalized anxiety disorder (GAD)), and BZD/Z can alleviate these disabling symptoms.<sup>36</sup> Excessive and long-term use of BZD have been found to be associated with psychiatric illnesses, such as MDD, anxiety disorders (such as GAD) and neuroticism.<sup>37–40</sup> It can be understood that BZD consumption is a severity marker of the underlying illness. In the same way, substance abuse is a well-known complication of anxiety disorder and mood disorder.<sup>41,42</sup> The use of only symptomatic treatment is not sufficient to cure the former etiology, as antidepressants (AD) can do for MDD and GAD, especially when anxiety is not a paroxysmal symptom, as in panic disorder or specific phobia. This may be a reason why patients take BZD/Z in the long term without remission of the former condition. With the tolerance of BZD efficacy

over time and an inefficient etiological treatment that maintains anxiety, patients need to take an increasing number of BZD to have an equivalent anxiolytic effect. Combined with perseverance of the untreated disorder through times, this vicious circle results in long-term prescription but is not satisfactory, as shown by the fact that the presence of a desire to stop is the most predictive factor of BZD dependence in multivariate analysis. The consequence of long-term use and excessive doses of BZD is the likely occurrence of BZD dependence.<sup>6</sup> Two other predictive factors associated with BZD dependence were the presence of current psychiatric issues and single marital status. It is well known that solitude and widowhood among elderly adults are more frequently associated with psychiatric issues, such as MDD.<sup>43</sup> Here, too, if BZD can alleviate symptoms, psychosocial interventions—and if required, AD—are mandatory to avoid long-term and partially efficient symptomatic prescription.

From a practical point of view, if BZD/Z can be prescribed for acute symptoms, the persistence of symptoms should lead to medical reassessment in search of the underlying pathology. This screening is made to set up an adequate treatment and not to systematically renew the BZD/Z prescription for inappropriate use or beyond the recommended durations. BZD are not recommended as first-line treatment for diagnosed anxiety<sup>41</sup> disorders or MDD.<sup>43</sup> For MDD, BZD/Z prescription should be limited in time as the first weeks of AD. Thus, BZD/Z renewal prescription should be only for patients with significant symptoms in combination with AD and/or psychotherapy. Moreover, when patients have a history of dependence, BZD prescriptions should be avoided: patients should be screened for risk factors for BZD/Z dependence prior to being prescribed these drugs, and their risk factors should be reassessed regularly.

The five main BZD/Z prescriptions in our sample (zolpidem, bromazepam, lorazepam, alprazolam, and zopiclone) are consistent with data from national reports.<sup>6</sup> However, it is surprising that diazepam, a popular and widespread BZD,<sup>44</sup> was rarely reported in our sample. In contrast, we found a high prevalence of lorazepam, which is traditionally less frequently reported. A link between lorazepam and BZD dependence has been found in preclinical studies, suggesting an abnormally high potential for addiction with this molecule.<sup>45–47</sup> We note that the most commonly prescribed BZD are short half-life BZD. Considering the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameter alterations in the elderly population, short half-life BZD are effective in reducing iatrogenic issues, such as confusion and cognitive impairment; their availability is encouraged by French health authorities via a pay-for-performance prescription program focused on general practitioners. Nevertheless, from an addictological point of view, short half-life BZD pose a greater risk for substance dependence due to a reduced period of anxiolytic effects per unit of drug intake, which can lead to increasingly higher dosages. Furthermore, a study by Rat *et al.*<sup>48</sup> used a database of the French health care system and found that beyond the ineffectiveness of a pay-for-performance system, increasing the prescription of short half-life BZD did not reduce the prescription of mild and long half-life BZD and posed a greater risk of continuation beyond the recommended duration.

In conclusion, these data provide evidence of a high prevalence of BZD dependence in the elderly population and identify factors

associated with BZD dependence and different profiles of dependent patients. Thus, treatment must be adapted to the types of conditioning revealed in the LCA.

#### FUNDING

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

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no competing interests for this work.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

C.V.V. and E.J.L. wrote the manuscript. C.V.V., M.G.B., M.G.L., M.R., M.G., and P.J. designed the research. C.V.V., M.G.B., M.G.L., M.R., M.G., and FAN Network performed the research. F.F. analyzed the data.

© 2020 The Authors *Clinical Pharmacology & Therapeutics* © 2020 American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics

- Ohayon, M.M., Caulet, M., Priest, R.G. & Guilleminault, C. Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population. *J. Clin. Epidemiol.* **51**, 273–283 (1998).
- Neutel, C.I. The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *Int. Rev. Psychiatry Abingdon Engl.* **17**, 189–197 (2005).
- Lagnaoui, R. *et al.* Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **60**, 523–529 (2004).
- Olfson, M., King, M. & Schoenbaum, M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry* **72**, 136–142 (2015).
- Bachhuber, M.A., Hennessy, S., Cunningham, C.O. & Starrels, J.L. Increasing benzodiazepine prescriptions and overdose mortality in the United States, 1996–2013. *Am. J. Public Health* **106**, 686–688 (2016).
- ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information <<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>>.
- Windle, A., Elliot, E., Duszynski, K. & Moore, V. Benzodiazepine prescribing in elderly Australian general practice patients. *Aust. N. Z. J. Public Health* **31**, 379–381 (2007).
- Alvarenga, J.M., de Loyola Filho, A.I., Firmo, J.O.A., Lima-Costa, M.F. & Uchoa, E. Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepine use among community dwelling older adults: the Bambuí Health and Aging Study (BHAS). *Rev. Bras. Psiquiatr. Sao Paulo Braz.* **1999**, 7–11 (2008).
- Cheng, J.-S., Huang, W.-F., Lin, K.-M. & Shih, Y.-T. Characteristics associated with benzodiazepine usage in elderly outpatients in Taiwan. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **23**, 618–624 (2008).
- Takeshima, N., Ogawa, Y., Hayasaka, Y. & Furukawa, T.A. Continuation and discontinuation of benzodiazepine prescriptions: a cohort study based on a large claims database in Japan. *Psychiatry Res.* **237**, 201–207 (2016).
- Kurko, T.A.T. *et al.* Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* **30**, 1037–1047 (2015).
- Luijendijk, H.J., Tiemeier, H., Hofman, A., Heeringa, J. & Stricker, B.H.C. Determinants of chronic benzodiazepine use in the elderly: a longitudinal study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **65**, 593–599 (2008).
- Airagnes, G. *et al.* Prevalence of prescribed benzodiazepine long-term use in the French general population according to sociodemographic and clinical factors: findings from the CONSTANCES cohort. *BMC Public Health* **19**, 566 (2019).
- Holroyd, S. & Duryee, J.J. Substance use disorders in a geriatric psychiatry outpatient clinic: prevalence and epidemiologic characteristics. *J. Nerv. Ment. Dis.* **185**, 627–632 (1997).



15. Huang, W.-S. et al. Benzodiazepine use and risk of stroke: a retrospective population-based cohort study. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **68**, 255–262 (2014).
16. Billioti de Gage, S. et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* **349**, g5205 (2014).
17. Barker, M.J., Greenwood, K.M., Jackson, M. & Crowe, S.F. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol.* **19**, 437–454 (2004).
18. Hemmelgarn, B., Suissa, S., Huang, A., Boivin, J.F. & Pinard, G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* **278**, 27–31 (1997).
19. Egan, M., Moride, Y., Wolfson, C. & Monette, J. Long-term continuous use of benzodiazepines by older adults in Quebec: prevalence, incidence and risk factors. *J. Am. Geriatr. Soc.* **48**, 811–816 (2000).
20. Vinkers, C.H. & Olivier, B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABA(A) receptor modulators? *Adv. Pharmacol. Sci.* **2012**, 416864 (2012).
21. Morin, C.M., Colecchi, C., Stone, J., Sood, R. & Brink, D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* **281**, 991–999 (1999).
22. Holbrook, A.M., Crowther, R., Lotter, A., Cheng, C. & King, D. The diagnosis and management of insomnia in clinical practice: a practical evidence-based approach. *CMAJ*. **162**, 216–220 (2000).
23. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. (American Psychiatric Publication, Washington, DC, 2013).
24. Voyer, P., Préville, M., Cohen, D., Berbiche, D. & Béland, S.-G. The prevalence of benzodiazepine dependence among community-dwelling older adult users in Quebec according to typical and atypical criteria. *Can. J. Aging Rev. Can. Vieil.* **29**, 205–213 (2010).
25. Landreat, M.G. et al. Can we say that seniors are addicted to benzodiazepines? *Subst. Use Misuse* **45**, 1988–1999 (2010).
26. Dewost, A.-V., Michaud, P., Arfaoui, S., Gache, P. & Lancrenon, S. Fast alcohol consumption evaluation: a screening instrument adapted for French general practitioners. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **30**, 1889–1895 (2006).
27. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR*. (American Psychiatric Publication, Washington, DC, 2000).
28. McCutcheon, A.L. *Latent Class Analysis*. (Sage, London, UK, 1987).
29. HAS: Haute Autorité de Santé. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie? <[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie)> (2017).
30. HAS: Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé <[https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age)> (2007).
31. HAS: Haute Autorité de Santé. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire <[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire)> (2015).
32. Ferreri, M.C., Gutiérrez, M.L. & Gravielle, M.C. Tolerance to the sedative and anxiolytic effects of diazepam is associated with different alterations of GABAA receptors in rat cerebral cortex. *Neuroscience* **310**, 152–162 (2015).
33. File, S.E. Tolerance to the behavioral actions of benzodiazepines. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **9**, 113–121 (1985).
34. Gravielle, M.C. Activation-induced regulation of GABAA receptors: is there a link with the molecular basis of benzodiazepine tolerance? *Pharmacol. Res.* **109**, 92–100 (2016).
35. Laforgue, E. et al. Do older people know why they take benzodiazepines? A national French cross-sectional survey of long-term consumers. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **35**, 870–876 (2020).
36. Chouinard, G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J. Clin. Psychiatry* **65** (suppl. 5), 7–12 (2004).
37. Fride Tvete, I., Bjørner, T. & Skomedal, T. Risk factors for excessive benzodiazepine use in a working age population: a nationwide 5-year survey in Norway. *Scand. J. Prim. Health Care* **33**, 252–259 (2015).
38. Takano, A. et al. Factors associated with long-term prescription of benzodiazepine: a retrospective cohort study using a health insurance database in Japan. *BMJ Open* **9**, e029641 (2019).
39. Manthey, L. et al. Correlates of (inappropriate) benzodiazepine use: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Br. J. Clin. Pharmacol.* **71**, 263–272 (2011).
40. Rizvi, S.J., Sproule, B.A., Gallagher, L., McIntyre, R.S. & Kennedy, S.H. Correlates of benzodiazepine use in major depressive disorder: the effect of anhedonia. *J. Affect. Disord.* **187**, 101–105 (2015).
41. Bandelow, B., Michaelis, S. & Wedekind, D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* **19**, 93–107 (2017).
42. Lader, M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br. J. Clin. Pharmacol.* **77**, 295–301 (2014).
43. Simoni-Wastila, L. & Yang, H.K. Psychoactive drug abuse in older adults. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* **4**, 380–394 (2006).
44. Lader, M. Benzodiazepines revisited—will we ever learn? *Addict. Abingdon Engl.* **106**, 2086–2109 (2011).
45. File, S.E. The history of benzodiazepine dependence: a review of animal studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **14**, 135–146 (1990).
46. File, S.E. Rapid development of tolerance to the sedative effects of lorazepam and triazolam in rats. *Psychopharmacology* **73**, 240–245 (1981).
47. Wolf, B. & Griffiths, R.R. Physical dependence on benzodiazepines: differences within the class. *Drug Alcohol Depend.* **29**, 153–156 (1991).
48. Rat, C. et al. Did the new French pay-for-performance system modify benzodiazepine prescribing practices? *BMC Health Serv. Res.* **14**, 301 (2014).



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

Alexandra Jobert<sup>1,2</sup> · Edouard-Jules Laforgue<sup>1,3,4</sup> · Marie Grall-Bronnec<sup>1,4</sup> · Morgane Rousselet<sup>1,3,4</sup> · Morgane Péré<sup>2</sup> · Pascale Jolliet<sup>1,3</sup> · FAN-Network<sup>5</sup> · Fanny Feuillet<sup>1</sup> · Caroline Victorri-Vigneau<sup>1,3</sup>

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

## Abstract

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

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup> Inserm UMR 1246, SPHERE, Methods in Patients-centered outcomes and Health Research, Nantes and Tours University, Nantes, France

<sup>2</sup> Direction de la Recherche, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, University Hospital, 5 allée de l'île gloriante, Nantes Cedex, 44093 Nantes, France

<sup>3</sup> Pharmacologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, University Hospital, Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes, France

<sup>4</sup> Addictologie et Psychiatrie de liaison, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, University Hospital, Nantes, 8 hôpital Saint-Jacques 85 rue Saint-Jacques, 44093 Nantes Cedex 1, France

<sup>5</sup> French Addictovigilance Network, France, France

## Introduction

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

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

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

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

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

## Patients and methods

### Study oversight

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

### Patients

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

### Study procedures

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

doctor relationship; all data was patients reported via questionnaires.

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

### Outcomes

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

### Statistical analysis

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

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

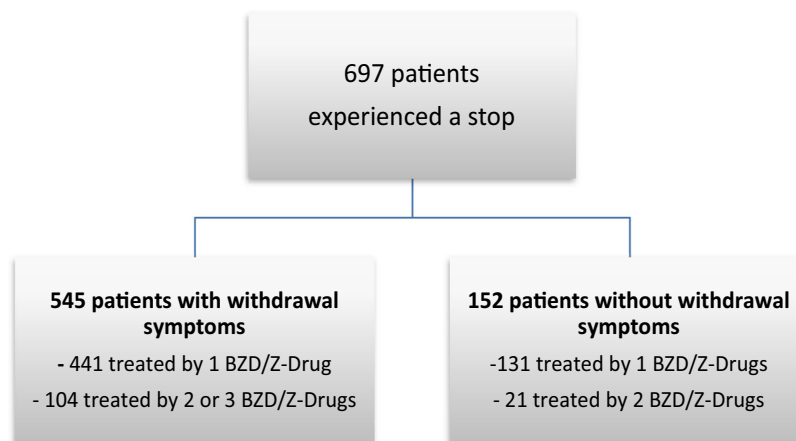
SAS statistical software (SAS Studio 3.7) was used to perform the analysis. The significance level was set at a  $p$  value  $\leq$  0.05.

## Results

### Description of the population

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

Fig. 1 Flow chart



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

### Primary outcome

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

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

### Secondary outcome

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

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

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

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

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

**Table 1** (continued)

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

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

## Discussion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Conclusion

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

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

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

### Compliance with ethical standards

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

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

### References

1. ANSM (n.d.) Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information> (accessed October 22, 2019)
2. Cloos J-M, Bocquet V, Rolland-Portal I, Koch P, Chouinard G (2015) Hypnotics and Triazolobenzodiazepines—best predictors of high-dose benzodiazepine use: results from the Luxembourg National Health Insurance Registry. *Psychother Psychosom* 84: 273–283. <https://doi.org/10.1159/000434755>
3. Bogunovic OJ, Greenfield SF (2004) Practical geriatrics: use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatr Serv* 55:233–235. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.3.233>
4. Kovess V, Valla J-P, Tousignant M (1990) Psychiatric epidemiology in Quebec: an overview. *Can J Psychiatr* 35:414–418. <https://doi.org/10.1177/070674379003500509>
5. Pélassolo A, Boyer P, Lépine JP, Bisserte JC (1996) Epidemiology of the use of anxiolytic and hypnotic drugs in France and in the world. *L'Encephale* 22:187–196
6. Lagnaoui R, Bégau B, Moore N, Chaslerie A, Fourrier A, Letenneur L et al (2002) Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case–control study. *J Clin Epidemiol* 55:314–318. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00453-X](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00453-X)
7. Lagnaoui R, Moore N, Dartigues JF, Fourrier A, Bégau B (2001) Benzodiazepine use and wine consumption in the French elderly. *Br J Clin Pharmacol* 52:455–460. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01456.x>
8. Closser MH (1991) Benzodiazepines and the elderly. A review of potential problems. *J Subst Abus Treat* 8:35–41. [https://doi.org/10.1016/0740-5472\(91\)90025-6](https://doi.org/10.1016/0740-5472(91)90025-6)
9. Petrovic M, Mariman A, Warie H, Afschrift M, Pevernagie D (2003) Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature. *Acta Clin Belg* 58:27–36. <https://doi.org/10.1179/acb.2003.58.1.004>
10. Longo LP, Johnson B (2000) Addiction: part I. benzodiazepines—side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician* 61:2121
11. HAS (n.d.) Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2038262/fr/arrret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038262/fr/arrret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire). Accessed 22 Oct 2019
12. Victorri-Vigneau C, Laforgue E-J, Grall-Bronnec M, Guillou-Landreat M, Rousselet M, Guerlais M et al (n.d.) Are seniors dependent on benzodiazepines? A national clinical survey of substance use disorder. Accepted for publication on *Clinical pharmacology and therapeutics*
13. Ameli (n.d.) Choix d'une benzodiazépine dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans. [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4960/document/choix-benzodiazepine\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4960/document/choix-benzodiazepine_assurance-maladie.pdf). Accessed 22 Oct 2019
14. de las Cuevas C, Sanz E, de la Fuente J (2003) Benzodiazepines: more “behavioural” addiction than dependence. *Psychopharmacology* 167:297–303. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1376-8>
15. Fava G, Cosci F, Offidani E, Guidi J (2016) Behavioral toxicity revisited: iatrogenic comorbidity in psychiatric evaluation and treatment. *J Clin Psychopharmacol* 36:550–553. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000570>
16. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY (2018) Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev* 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011481.pub2>
17. ANSM (n.d.) Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démente. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Benzodiazepines-et-demenche-limiter-les-risques-par-un-strict-respect-des-regles-de-prescription-et-de-bon-usage-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (accessed October 22, 2019)
18. Laforgue EJ, Jobert A, Rousselet M, Grall-Bronnec M, FAN network, Jolliet P, Feuillet F, Victorri-Vigneau C (2020) Do older people know why they take benzodiazepines? A national French cross-sectional survey of long-term consumers. *Int J Geriatr Psychiatry* 35(8):870–876. <https://doi.org/10.1002/gps.5307>
19. Rouleau A, Proulx C, O'Connor K, Bélanger C, Dupuis G (2003) Usage des benzodiazépines chez les personnes âgées : état des connaissances. *Santé Ment Qué* 28:149–164. <https://doi.org/10.7202/008621ar>
20. Fava GA, Benasi G, Lucente M, Offidani E, Cosci F, Guidi J (2018) Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: systematic review. *Psychother Psychosom* 87:195–203. <https://doi.org/10.1159/000491524>
21. Davies J, Read J, Hengartner MP, Cosci F, Fava G, Chouinard G, van Os J, Nardi A, Göttsche P, Groot P, Offidani E, Timimi S, Moncrieff J, Spada M, Guy A (2019) Clinical guidelines on antidepressant withdrawal urgently need updating. *BMJ* 365:l2238. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2238>

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



## C. Hétérogénéité des différentes populations de consommateurs problématiques de zolpidem et différence d'impact du changement de la réglementation

### 1. Contexte et objectif

Après avoir vu que les différentes trajectoires médicamenteuses pouvaient retarder différemment l'application de recommandations et que l'hétérogénéité des caractéristiques cliniques des sujets pouvaient influencer de différentes manières sur la persistance d'une prescription de durée non-recommandée, nous allons évaluer l'impact d'une réglementation nationale en fonction de l'hétérogénéité des modalités de consommation d'un médicament psychotrope.

La réglementation de 2017 du zolpidem visait à promouvoir le bon usage et d'en limiter les risques d'abus et de pharmacodépendance en instaurant un nouveau cadre pour les prescripteurs. Dans l'article 5, nous avons investigué l'impact de cette réglementation sur la consommation de zolpidem dans deux populations de consommateurs problématiques : d'une part les patients de médecine générale évalués par leur médecin selon les critères du DSM, et d'autre part les sujets accueillis en CSAPA/CAARUD pour une consommation problématique de zolpidem.

### 2. Résultats

La comparaison de la consommation problématique<sup>18</sup> de zolpidem (avant/après réglementation) dans deux populations montre pour les sujets suivis en cabinet de médecine générale ( $n = 125$ ), que celle-ci est passée de 24,8% ( $n = 31$ ) de l'échantillon à 20,8% ( $n = 26$ ) (McNemar test :  $p = .593$ ) tandis que chez les patients suivis en CSAPA/CAARUD ( $n = 118$ ), la consommation problématique a diminué significativement de 73,7% ( $n = 87$ ) de l'échantillon à 51,7% ( $n = 61$ ) (McNemar test :  $p = .001$ ).

---

<sup>18</sup> La consommation problématique est définie pour la période avant la régulation par la présence d'au moins un des items suivants : consommation quotidienne > 10mg/j ; obtention frauduleuse de zolpidem ; effet recherché autre qu'hypnotique ; voie d'administration autre qu'orale. Les mêmes critères étaient retenus pour la période après la réglementation avec l'ajout du remplacement du zolpidem par une substance (médicament ou non) non hypnotique.

Dans les deux populations de consommateurs problématiques, la principale caractéristique d'usage problématique de zolpidem avant la réglementation était la consommation excessive (dépassant les 10 milligrammes quotidiens) pour 77,4% ( $n = 24/31$ ) des sujets de médecine générale et 91,9% ( $n = 79/87$ ) des sujets CSAPAA/CAARUD. Ces derniers obtenaient plus fréquemment du zolpidem par voie frauduleuse 74,4%, ( $n = 64/87$ ) tandis que cela ne concernait que 29% ( $n = 9/31$ ) des consommateurs problématiques de médecine générale. L'administration par une autre voie que la voie orale recommandée par les RCP était également retrouvée pour 42,5% ( $n = 37/87$ ) des consommateurs problématiques de CSAPA/CAARUD alors que cela n'était déclaré par aucun consommateur de médecine générale. Pour les caractéristiques d'usages problématiques après la réglementation, l'obtention frauduleuse était moins importante chez les consommateurs problématiques de CSAPA/CAARUD (41% ( $n = 25/61$ )) et plus modérée chez les consommateurs de médecine générale (10,5% ( $n = 2/19$ )) (dose, effet recherché, voie d'administration) ; les mêmes ordres de grandeur avant/après étaient retrouvés pour les autres caractéristiques.

### 3. Apport et discussion

Ainsi, nous voyons que l'impact de cette réglementation a été différent dans deux populations aux typologies de consommations différentes. Le passage sur ordonnance sécurisée du zolpidem a eu un impact plus prononcé sur le mésusage de la population accueillie en CSAPA/CAARUD, notamment en limitant l'obtention frauduleuse du médicament très présent dans cette population. L'impact moindre dans la seconde population montre que ce levier d'action de la mesure (l'ordonnance sécurisée) n'a pas eu l'effet escompté dans une population qui était moins transgressive quant à l'obtention du zolpidem.

La première force de cette étude est d'avoir recueilli des données directement auprès des populations concernées par la réglementation. Complémentaires des données pharmaco-épidémiologiques issues de base de données, ces données apportent des informations difficilement accessibles autrement : comportements de transgression, consommations de substances non-médicamenteuses, report de consommation sur une substance non remboursable, etc. Nous notons également que les caractéristiques socio-démographiques et de typologie de consommations des deux populations de cet article rejoignent les deux populations ayant un mésusage de zolpidem décrites dans les rapports des CEIP (Victorri-Vigneau, Dailly, et al., 2007; Victorri-Vigneau et al., 2013). Un des objectifs de la réglementation de 2017 étant de limiter le mésusage, notre travail a donc évalué l'évolution de ces consommations dans les

populations concernées par ce mésusage. Ces données fournissent également des informations importantes au prescripteur pour lui permettre d'individualiser la prise en charge dans l'optique de rétablir un bon usage du zolpidem. Ces informations relatives à l'usage que le malade fait du médicament sont à investiguer lors de la consultation (effet recherché, voie d'administration, dosage réellement pris, etc.), de même que la présence de consommation d'autres substances.

#### **Synthèse article 5**

L'impact d'une réglementation de santé visant le mésusage peut être différent en fonction des différentes caractéristiques cliniques et des typologies de mésusages. Dans le cas du zolpidem, le passage sur ordonnance sécurisée a diminué de façon plus importante le mésusage de la prescription dans une population pratiquant la transgression de celle-ci.

Dans la perspective de pouvoir arrêter (ou même réduire) le mésusage à un niveau individuel, il apparaît que la prise en compte de l'hétérogénéité des sujets pourrait influencer sur le succès ou l'échec des mesures entreprises.


#### **4. Valorisation**

Ces données ont été publiées dans la revue *International Journal of Environmental Research and Public Health* (pages suivantes).



Article

# Did the New French Regulation of Zolpidem Decrease the Problematic Consumption of Zolpidem? A Field Study among Users

Edouard-Jules Laforgue <sup>1,2,\*</sup> , Morgane Rousselet <sup>1,2,3</sup>, Antoine Claudon <sup>1</sup>, Aurélie Aquizerate <sup>1</sup>, Pascale Jolliet <sup>1,2</sup>, Marion Istvan <sup>1,2,†</sup> and Caroline Victorri-Vigneau <sup>1,2,†</sup>

<sup>1</sup> CHU Nantes, Service de Pharmacologie Clinique—Centre d’Evaluation et d’Information sur la Pharmacovigilance-Addictovigilance, Nantes Université, F-44000 Nantes, France;

morgane.rousselet@chu-nantes.fr (M.R.); antoine.claudon@chu-nantes.fr (A.C.);

aurelie.aquizerate@chu-nantes.fr (A.A.); pascale.jolliet@univ-nantes.fr (P.J.);

marion.istvan@chu-nantes.fr (M.I.); caroline.vigneau@chu-nantes.fr (C.V.-V.)

<sup>2</sup> Univ Tours, CHU Nantes, INSERM, MethodS in Patient-Centered Outcomes & HEalth ResEarch, Nantes Université, SPHERE, F-44000 Nantes, France

<sup>3</sup> CHU Nantes, UIC Psychiatrie et Santé Mentale, Nantes Université, F-44000 Nantes, France

\* Correspondence: edouard.laforgue@chu-nantes.fr; Tel.: +33-2-4008-4073

† These authors contributed equally to this work.



**Citation:** Laforgue, E.-J.; Rousselet, M.; Claudon, A.; Aquizerate, A.; Jolliet, P.; Istvan, M.; Victorri-Vigneau, C. Did the New French Regulation of Zolpidem Decrease the Problematic Consumption of Zolpidem? A Field Study among Users. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 8920. <https://doi.org/10.3390/ijerph19158920>

Academic Editors: Carlotta Franchi, Manuela Casula and Ilaria Ardoino

Received: 25 May 2022

Accepted: 19 July 2022

Published: 22 July 2022

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



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Background: The French national drug regulatory authority stated, in 2017, that a secured prescription pad must be used for zolpidem prescriptions. This study aimed to evaluate the evolution of the problematic consumption of zolpidem at the individual level since the new regulation. Methods: Two nationwide populations of at-risk users of zolpidem were recruited: one in general practitioner (GP) offices and one in specialized care centers dedicated to drug dependence (SCDDs). Participants were asked about their zolpidem consumption before and after the regulation change. The primary outcome was the evolution of problematic zolpidem consumption, as defined by at least one of the following criteria: overconsumption, fraudulent ways of obtaining, effects sought other than hypnotic, and modes of administration other than oral. Results: A total of 243 participants were included: 125 from GP offices and 118 from SCDDs. In the GP population, the prevalence of patients who were identified as problematic consumers decreased from 24.8% to 20.8% ( $p = 0.593$ ), whereas the prevalence decreased from 73.7% to 51.7% in the SCDD population ( $p < 0.001$ ). The most prevalent criteria for problematic status were overconsumption and fraudulent ways. Conclusions: The new French regulation of zolpidem had different impacts among two different populations of at-risk zolpidem consumers.

**Keywords:** zolpidem; drug regulation; patient-related outcome; substance use disorder; problematic consumption

## 1. Introduction

Zolpidem, a short-half-life non-benzodiazepine imidazopyridine marketed as a hypnotic for transient sleep disorders, is massively used and prescribed worldwide [1]. Its mechanism of action is a positive allosteric modulation of the GABA<sub>A</sub> receptor, enhancing the receptor activity. Unlike benzodiazepines, zolpidem has a highly specific affinity for the alpha-1 subunit of this receptor providing the hypnotic effect [2]. Many reports of zolpidem abuse and dependence have been produced in recent decades [3–8]. Pre-clinical studies in rodents and baboons showed tolerance to the effect after repeated administration, and withdrawal manifestations suggested the potential for zolpidem dependence [4]. Many authors highlighted evidence for physical dependence and withdrawal symptoms after zolpidem chronic treatment discontinuation in humans. Concerning this potential for dependence, subjects with alcohol or drug abuse history are more at risk [4]. In France,

the surveillance of pharmacodependence is performed by a network of 13 centers for the evaluation and information on drug dependence (Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) [9]. Two surveys, covering the 1993–2002 and 2003–2010 periods [4,5], highlighted the constant and significant signal of zolpidem abuse and dependence. Looking at the individual characteristics of problematic consumers of zolpidem, two distinct patterns of patients tended to be shown. The first pattern consists of patients with chronic sleep disorders who are seeking a sedative effect that vanishes with time, due to tolerance. The second includes younger patients with a more frequent addictive history who seek an amphetamine-like stimulant effect, sometimes with megadoses of zolpidem [4,5,10–12].

The summary of the product characteristics of zolpidem defines its proper use as a single daily intake at bedtime, with a maximum duration (4 weeks—tapering included) and daily dose (10 mg). It was updated after the first survey of the CEIP-A of Nantes in 2004 [4], which mentioned “Pharmacodependence may develop even at therapeutic doses, and/or for patients who do not show an individualized risk factor”. This measure was not associated with a reduction in problematic use, and the worsening of cases notified was observed at the same time [5]. Along the same lines, a pharmacoepidemiological surveillance study revealed that zolpidem was one of the most present drugs on falsified prescriptions [13], in addition to black market selling. Facing this evidence of problematic consumptions, in 2017, the French national drug regulatory authority stated that zolpidem prescriptions would be subject to part of the regulation of narcotics: prescriptions in full letters on a mandatory secured prescription pad [14]. This new regulation was provided to promote the correct use of zolpidem and limit the risks of abuse and dependence.

Different effects of this regulation were evaluated by the CEIP-A of Nantes, with the ZORRO (Zolpidem and the Reinforcement of Regulation of prescription Orders) national study, which aimed to evaluate the overall impact of the zolpidem regulatory change on the prescription of hypnotic/sedative and anxiolytic medications [15]. The ZORRO study used an epidemiological approach, combining (i) an analysis of the French national healthcare claims database [16,17] and (ii) a clinical field study, including data collection among general practitioners (GPs) and consumers at risk for zolpidem use. The first results from the healthcare claims database approach showed a decrease of half in zolpidem consumers in the general population, and we identified four specific trajectory patterns in long-term consumers: zolpidem continuation (approximately 40% of the population), zolpidem discontinuation without replacement with another sedative (a third of the population), and zolpidem replacement with zopiclone or another hypnotic benzodiazepine (a quarter of the population) [16,17]. These results, using databases, are valuable for assessing the impact of the regulation on zolpidem delivery in the general population, but they are not sufficient to address other specific questions, such as the impact on specific patterns of zolpidem use by problematic consumers and replacement of zolpidem with nonprescribed medications or licit and illicit psychoactive substances.

Thus, the clinical part of the ZORRO study was expected to be complementary to previous results in evaluating the impact of the new zolpidem regulation on subjects at risk for zolpidem use. It provides an original study design with an individual evaluation of subjects directly recruited at their care centers. Data are scarce in the literature concerning the impact of drug regulations on specific patterns of consumption using clinical data. Thus, the part of the ZORRO study presented here aimed to evaluate the evolution of the problematic consumption of zolpidem at the individual level in two populations at risk of problematic consumption since the new regulation of its prescription.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Oversight

This study was a part of the multimodal ZORRO study. The study was funded by a grant from the French National Agency for Medicines and Health Products Safety and was monitored by a pluridisciplinary steering committee with pharmacologists, psychiatrists

specialized in addiction, pharmacoepidemiologists, and general practitioners. This study was approved by the French Committee for the Protection of Persons (CPP, 2018-A01070-55) on 11 June 2018 and conducted in accordance with the National Commission of Information Technology and Liberties (CNIL) rules, regarding data management and analysis. The study was registered under the reference NCT03584542, and the study protocol is available as a publication [15].

## 2.2. Study Population

The participants were consumers at risk for zolpidem use who were over 18 years old and had a sufficient level of French fluency to participate. All participants gave their oral consent to participate, in accordance with the Declaration of Helsinki, and recruitment occurred between 8 October 2018 and 28 January 2020.

## 2.3. Study Procedures

Two recruitment channels were used:

- General practitioners (GPs) randomly selected nationally or were members of a network of habitual partners of the investigator service identified patients at risk for zolpidem use, according to the substance use disorder (SUD) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-5) criteria [18]. If patients agreed to participate, an anonymous self-questionnaire about zolpidem consumption was given to the patient by the GP. The questionnaire was completed by the patients independently to the GP and placed in a sealed envelope.
- Specialized care centers dedicated to drug dependence (SCDDs), located throughout the country, selected users at risk for zolpidem consumption. If the users agreed to participate, they had to complete an anonymous self-questionnaire about their zolpidem consumption.

The same data were collected from the patients recruited by GPs and users recruited by SCDDs. Participants were asked about the following: their sociodemographic data (age, sex); their knowledge about the change in zolpidem prescription rules; evolution in their zolpidem consumption since the regulatory change (continuation without any change, discontinuation, or a reduction with or without replacement); their zolpidem consumption characteristics before the regulatory change (frequency, dose, duration, effects sought and felt, way of obtaining, limitation of the prescription, route of administration); their molecule of replacement and molecule of preference to replace zolpidem, if applicable; their characteristics of consumption of zolpidem or preferred molecule (when replacement) after the regulatory change (same criteria as characteristics of consumption before); and their consumption of other psychoactive substances.

## 2.4. Outcomes

The primary outcome was the evolution of problematic zolpidem consumption since the change in the regulatory framework of zolpidem. For the period before the regulatory change, participants were classified as problematic zolpidem consumers when they met at least one of the following four criteria: overconsumption (>10 mg per day), fraudulent way of obtaining zolpidem, effects sought other than the hypnotic effect, and modes of administration other than oral administration. For the period after the regulatory change, patients were considered as problematic consumers when:

- The consumption of zolpidem or another hypnotic in replacement was reported, according to the same four criteria as before the regulatory change.
- or
- Replacement with a nonhypnotic substance (medication without hypnotic indication or another psychoactive substance) was reported.

The problematic status of consumers was considered missing when missing data regarding their consumption did not allow for a classification according to our definition.

### 2.5. Statistical Analysis

All statistical analyses were performed for the two populations: patients included by GP offices and users included by SCDDs. The two study populations were first described using counts and percentages for categorical variables and using means and standard deviations for continuous variables. A McNemar test on paired samples was performed, in order to compare the number of problematic consumers before and after the regulatory change. We then described, among patients with a problematic consumption of zolpidem before the regulation, the evolution of the problematic status after the regulatory change, according to the patient's characteristics and their characteristics of consumption before the regulatory change. Comparisons were performed using Student's t-test for continuous variables and the chi-squared test or Fisher's exact test for categorical variables. All analyses were conducted using R software version 3.6.1 (R Core Team, Vienna, Austria) [19].

### 3. Results

Of the 1154 GP offices randomly selected, 113 agreed to include patients at risk for zolpidem use, and 47 included participants. A total of 77 SCDDs were solicited, of which, 59 agreed to participate, and 37 included participants. Eventually, a total of 243 participants were included, 125 by GPs and 118 users from SCDDs.

#### 3.1. Description of the Population

A detailed description of the included participants is presented in Table 1, which shows differences between the participants recruited by GP offices and participants recruited from SCDDs.

**Table 1.** Characteristics of the participants included in the study.

Variables	Patients from GP Offices <i>n</i> = 125 Number (%) or Mean (sd)	Users from SCDDs <i>n</i> = 118 Number (%) or Mean (sd)
<b>Sociodemographic data</b>		
Age (years)	65.9 (13.8)	41.8 (11.9)
Sex (men)	38 (30.4)	86 (72.9)
<b>Knowledge about the regulatory change for zolpidem (yes)</b>		
By whom? *	<i>n</i> = 101	<i>n</i> = 89
Practitioner	93 (92.1)	68 (76.4)
Pharmacist	17 (16.8)	25 (28.1)
Other	1 (1.0)	9 (10.1)
<b>Zolpidem consumption before the regulatory change</b>		
Daily consumption (yes)	110 (88.0)	99 (83.9)
Daily dose		
Number of tablets	1.1 (0.5)	5.3 (9.2)
10 mg	72 (58.1)	35 (29.9)
>10 mg	24 (19.4)	79 (67.5)
Single administration (yes)	101 (83.5)	73 (62.4)
Only taken at bedtime (yes)	104 (83.2)	55 (46.6)
Duration		
<1 month	1 (0.8)	1 (0.9)
1 to 3 months	2 (1.6)	16 (13.7)
4 months to 3 years	25 (20.2)	42 (35.9)
4 to 10 years	41 (33.1)	36 (30.8)
More than 10 years	55 (44.4)	22 (18.8)

Table 1. Cont.

Variables	Patients from GP Offices <i>n</i> = 125 Number (%) or Mean (sd)	Users from SCDDs <i>n</i> = 118 Number (%) or Mean (sd)
<b>Zolpidem consumption before the regulatory change</b>		
Effect sought *		
Sleeping	123 (98.4)	97 (82.9)
Anxiolysis, calming	6 (4.8)	21 (17.9)
Get high	0 (0.0)	23 (19.7)
Other	5 (4.0)	3 (2.6)
Effects felt *		
Sleeping	120 (96.8)	90 (76.3)
Anxiolysis, calming	6 (4.8)	28 (23.7)
Get high	1 (0.8)	20 (16.9)
Other	2 (1.6)	14 (11.9)
None	2 (1.6)	2 (1.7)
Route of administration *		
Per os	125 (100.0)	95 (80.5)
IV	0 (0.0)	32 (27.1)
Nasal	0 (0.0)	7 (5.9)
Method of obtaining *		
Prescription	125 (100)	113 (95.8)
Black market	2 (1.6)	20 (17.2)
Falsification of a prescription	0 (0.0)	18 (15.5)
Medical nomadism	4 (3.2)	24 (20.7)
Donation	4 (3.2)	26 (22.4)
Other	0	4 (3.4)
Limitation of prescriptions by GPs (yes)	41 (34.7)	42 (38.5)
<b>Consumption of other psychoactive substances (at least once in the past year) *</b>		
Alcohol	61 (52.1)	81 (71.1)
Tobacco	23 (20.0)	101 (86.3)
Cannabis	5 (4.5)	59 (52.7)
Cocaine	0 (0.0)	56 (50.0)
Heroin	1 (1.0)	38 (34.9)
Amphetamines	0 (0.0)	19 (18.3)
Hallucinogens	0 (0.0)	21 (20.2)
NPS	0 (0.0)	12 (12.0)
Others	1 (1.1)	24 (30.8)
<b>Evolution of zolpidem consumption after the regulatory change</b>		
Continuation without any change	78 (62.4)	47 (39.8)
Discontinuation without any replacement	5 (4.0)	10 (8.5)
Reduction without any replacement	20 (16.0)	23 (19.5)
Discontinuation or reduction with a replacement	22 (17.6)	33 (28.0)
Increase of zolpidem consumption	0 (0.0)	5 (4.2)

%, percentage; sd, standard deviation; GP: general practice; SCDD: specialized care centre dedicated to drug dependence; NPS: new psychoactive substances; IV: intravenous. \* Several possible answers for one participant.

Missing data < 1% for zolpidem daily dose, zolpidem duration, effects sought with zolpidem and effects felt with zolpidem; missing data from 1 to 2.1% for age, a single administration of zolpidem and mode of obtaining zolpidem; missing data between 4.5 and 8.6% for limitation of prescriptions, alcohol, tobacco, and cannabis consumption; missing data between 14.8 and 19.8% for consumption of other psychoactive substances.

The population from the GP offices was characterized by chronic daily consumption, with nearly half of the patients taking the maximum dosage. For almost all patients, the duration of treatment was superior to those recommended, but recommendations concerning the administration and effects sought and felt were usually respected. It should be noted that almost 20% of the patients had a daily dose superior to the maximum authorized dose,



and more than 30% had already experienced limitations of their prescriptions by the GPs. However, very few cases of transgressions to obtain zolpidem were reported.

The population from the SCDDs also corresponded to consumers with daily consumption in the majority of the cases, as well as with frequent chronic use, but with doses usually higher than the authorized maximum. The recommendations for use were not respected in the majority of cases: more than half of the participants used zolpidem outside of bedtime, nearly 20% intended to get high with zolpidem, almost 30% used intravenous administration and some fraudulent manners to obtain zolpidem, in addition to a prescription were reported.

Concerning the consumption of other psychoactive substances, patients from the GP offices had mainly used alcohol and tobacco; the consumption of illicit substances was rare, whereas it was frequently reported by users from SCDDs (50% reported cannabis use and cocaine, and 35% reported heroin use).

Concerning the evolution of zolpidem consumption after the regulatory change, the more prevalent behaviour in the two populations was continuation without any change (62.4% in the GP population and 39.8% in the SCDD population). Two other behaviours were frequently reported: discontinuation or reduction with a replacement (17.6% in the GP population and 28% in the SCDD population) and reduction without any replacement (16% in the GP population and 19.5% in the SCDD population).

In the case of replacement, the experimental substances for zolpidem replacements were mainly medications (95.2% in the GP population and 81.8% in the SCDD population). However, SCDD users also reported the use of other licit types of illicit substances for the replacement of zolpidem (21.2% reported cannabis use, 18.2% reported alcohol use, 15.2% reported heroin use, and 12.1% reported tobacco use). Regarding the preferred drug for the replacement of zolpidem, medications with a hypnotic indication were frequently reported in both populations (more than one-third of the users), with zopiclone being the more frequently cited molecule. Medications with an anxiolytic indication were the second-most preferred substances.

### *3.2. Primary Outcome: Evolution of Problematic Zolpidem Consumption after the Regulatory Change*

The prevalence and criteria for problematic use before and after the regulatory change for zolpidem prescriptions are presented in Table 2. Before the regulatory change, the prevalence of problematic use was much higher in users recruited from SCDDs than in patients recruited from GP offices. Both populations had the same most reported criterion: overconsumption (more than 3/4 of the problematic users). The second-most reported criterion by problematic users was the fraudulent way of obtaining zolpidem (one-third among GP office users and three-quarters among SCDDs users). After the regulatory change, the prevalence of problematic consumption (zolpidem or a replacement substance) decreased from 24.8% to 20.8% for patients from GP offices (McNemar's test  $p = 0.593$ , Table 3 and from 73.7% to 51.7% for users recruited from SCDDs (McNemar's test  $p < 0.001$ , Table 4). Regarding the criteria for problematic consumption after the regulatory change, the prevalence of each criterion was close to the prevalence before the regulatory change, except for the prevalence of fraudulent ways of obtaining zolpidem, which decreased for both populations. For both populations, the majority of the participants had the same status but in an inverted proportion: 65.6% of the patients from GP offices continued to have no problematic use, and 50.8% of the users from SCDDs continued to have problematic use. Evolution from no problematic use to problematic use was rare and concerning in the majority of users who preferentially replaced zolpidem with a nonhypnotic substance.

**Table 2.** Prevalence and criteria for problematic consumption before and after the regulatory change.

	Patients from GP Offices <i>n</i> = 125 Number (%)	Users from SCDDs <i>n</i> = 118 Number (%)
Problematic consumption of zolpidem BEFORE the regulatory change		
Yes	31 (24.8)	87 (73.7)
Overconsumption	24 (77.4)	79 (91.9)
Fraudulent way of obtaining zolpidem	9 (29.0)	64 (74.4)
Effects other than hypnotic effects sought	7 (22.6)	22 (25.3)
Modes of administration other than oral administration	0 (0.0)	37 (42.5)
No	93 (74.4)	30 (25.4)
Missing data	1 (0.8)	1 (0.8)
Problematic consumption of zolpidem AFTER the regulatory change		
Yes	26 (20.8)	61 (51.7)
Continuation of zolpidem or replacement by another hypnotic	19	47
Overconsumption	14 (73.7)	42 (89.4)
Fraudulent way of obtaining zolpidem	2 (10.5)	25 (58.1)
Effects sought other than hypnotic effects	5 (26.3)	14 (32.6)
Modes of administration other than oral administration	0 (0.0)	16 (37.2)
Replacement by a nonhypnotic substance	7	14
No	90 (72.0)	46 (39.0)
Missing	9 (7.2)	11 (9.3)

%, percentage. GP: general practice; SCDDs: specialized care centers dedicated to drug dependence. Missing data < 1% overconsumption and fraudulent ways of obtaining zolpidem before the regulatory change; missing data equal to 6.1 % for fraudulent ways of obtaining zolpidem effects, other than hypnotic effects sought and modes of administration other than oral administration.

**Table 3.** Comparison of problematic use before and after the regulatory change for GP office patients' problematic users (*n* = 125).

		AFTER			
		Yes	No	Missing	Total
BEFORE	Yes	20 (16.0%)	8 (6.4%)	3 (2.4%)	31 (24.8%)
	No	6 (4.8%)	82 (65.6%)	5 (4.0%)	93 (74.4%)
	Missing	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Total	26 (20.8%)	90 (72.0%)	9 (7.2%)	125 (100.0%)

McNemar's test = 0.593.

**Table 4.** Comparison of problematic use before and after the regulatory change for SCDD problematic users (*n* = 118).

		AFTER			
		Yes	No	Missing	Total
BEFORE	Yes	60 (50.8%)	18 (15.3%)	9 (7.6%)	87 (73.7%)
	No	1 (0.8%)	27 (22.9%)	2 (1.7%)	30 (25.4%)
	Missing	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
	Total	61 (51.7%)	46 (39.0)	11 (9.3%)	118 (100.0%)

McNemar's test < 0.001.

### 3.3. Characteristics of the Participants who Remained Problematic Consumers after the Regulatory Change

The sociodemographic characteristics, consumption of other psychoactive substances, and characteristics of zolpidem use before the regulatory change were compared between users who were still categorized as problematic users after the measure and those who were not.

In SCDD users, a longer duration of zolpidem use before the regulatory change was associated with problematic users after the change ( $p = 0.013$ ). Users of other psychoactive

substances were also less likely to continue to have problematic use after the regulatory change (Table 5).

**Table 5.** Comparison of problematic and nonproblematic users after the regulatory change among SCDD users who had problematic consumption of zolpidem before the regulatory change ( $n = 87$ ).

	Non-Problematic Users $n = 18$ Number (%) or Mean (sd)	Problematic Users $n = 60$ Number (%) or Mean (sd)	$p$ -Value
Age (years)	40.5 (10.8)	40.7 (11.0)	0.953
Sex (men)	16 (88.9)	40 (66.7)	0.124
Duration of zolpidem consumption before the regulatory change			
3 months or less	6 (33.3)	6 (10.0)	0.013 *
4 months to 3 years	9 (50.0)	20 (33.3)	
4 to 10 years	2 (11.1)	20 (33.3)	
More than 10 years	1 (5.6)	14 (23.3)	
Consumption of other psychoactive substances (at least once in the past year)			
Alcohol	14 (82.4)	37 (63.8)	0.251
Tobacco	18 (100.0)	48 (81.4)	0.111
Cannabis	13 (76.5)	31 (55.4)	0.202
Cocaine	12 (70.6)	27 (47.4)	0.160
Heroin	7 (41.2)	18 (33.3)	0.765
Amphetamines	5 (29.4)	8 (16.0)	0.289 *
Hallucinogens	7 (41.2)	9 (17.6)	0.095 *
NPS	2 (11.8)	5 (10.9)	1 *
Criteria for problematic consumption before the regulatory change			
Overconsumption	16 (88.9)	55 (93.2)	0.922
Fraudulent ways of obtaining zolpidem	12 (70.6)	43 (71.7)	1
Effects sought other than hypnotic effects	7 (38.9)	14 (23.3)	0.316
Modes of administration other than oral administration	8 (44.4)	25 (41.7)	1

%, percentage; sd, standard deviation; NPS: new psychoactive substances; \* Fisher's exact test; missing data = 1.1% for age, tobacco consumption, overconsumption, and fraudulent ways of obtaining zolpidem, 3.4% for alcohol consumption, 4.6% for cocaine consumption, 5.7% for cannabis consumption, 9.2% for heroin consumption, 12.6% for hallucinogen consumption, 13.8% for amphetamine consumption, and 18.4% for NPS consumption.

In GP users, we found that patients with a fraudulent way of obtaining zolpidem before the regulatory change were less likely to be categorized as problematic users after the change ( $p = 0.022$ ). Patients with a long duration of zolpidem use before the regulatory change seemed to remain problematic users after the change ( $p = 0.123$ ) (data not shown).

## 4. Discussion

### 4.1. Main Results

This clinical part of the ZORRO study assessed the evolution of the problematic consumption of zolpidem after the new regulation for zolpidem prescriptions from a patient-centred evaluation among at-risk consumers in two distinct populations. Evolution of the prevalence of problematic consumers since the new regulation showed mitigated results: it barely decreased (a quarter to a fifth) in the GP-recruited patients, whereas it fell from three-quarters to 52% in SCDD users. Some characteristics were found to be associated with the status of remaining problematic, such as a long duration of the treatment before the change or, in SCDD users, a trend for less frequent consumption of other psychoactive substances.

### 4.2. Characteristics of Two Different Populations

The differences found in the evolution of problematic use in the two populations need to be interpreted in light of the differences in consumer profiles. The population of GP patients at risk for zolpidem use was mostly represented by older women who sought the hypnotic effect of zolpidem with a "proper" use (bedtime by the oral route), but with chronic

consumption, by far exceeding the regulatory month of prescription. The same difficulty of withdrawing zolpidem (almost two-thirds continued zolpidem use without any change) that this study highlights was also noticed in a previous study with a sample of elderly patients who shared the characteristics of the sex ratio and duration of prescription [20,21]. It is well-known that the long duration of prescription is a major risk factor for failing to stop using benzodiazepines and related drugs, such as zolpidem [21–23]. Nevertheless, this difficulty more pronounced for the GP population can appear slightly paradoxical, given that the subjects were more informed by their GPs, concerning the new regulation, and were less frequently categorized as problematic consumers before the regulation.

The second population represented younger males who, as a majority, also sought the hypnotic effect of zolpidem, but also sought anxiolytic effects or, likewise, the “get high” effects. Consumption in this group differs from the proper use with a majority of higher dosage intake than the daily recommended dose and intake that can occur throughout the whole day. Although they were recruited in structures that traditionally manage consumers with more severe substance use disorders, they were more prone than the first population to stop or reduce zolpidem use. A major explanatory factor is that SCDD patients were probably consulted from the perspective of receiving specialized addictive care, whereas recruitment by GPs was performed for all patients, regardless of the purpose of the consult. Another factor to consider: SCDD users frequently reported other psychoactive substance consumption. We can hypothesize that it was less difficult for SCDD users to stop or reduce zolpidem consumption with an available and already known substance (maybe taken more frequently and/or in higher amounts) that could “substitute” the effects sought with zolpidem. Indeed, we found that patients using other psychoactive substances were less likely to remain problematic users after the change.

#### 4.3. Reinforcement of Prescriptions and Fraudulent Ways of Obtaining Zolpidem

The fraudulent ways of obtaining were found to be a major criterion of problematic use. However, we found that for patients who pursued zolpidem consumption, there was a decrease in the fraudulent ways of obtaining zolpidem. This was more marked in the SCDD population but was also effective in the GP recruitment population. Among the fraudulent ways of obtaining, prescription falsification was a potential target of the mandatory secured prescription pad. Thus, the decrease observed here for falsified prescriptions is coherent with the *Ordonnances Suspectes Indicateur d’Abus Possible* (OSIAP) study results, where zolpidem fell from the first place in 2015–2017 to the fourth place in 2018 [24]. However, a falsified prescription was not the main fraudulent way of obtaining zolpidem in our study (donation, black market, doctor shopping, etc.). Thus, we can say that this new regulation has reduced zolpidem prescriptions (seen in the database study [16]) and reduced the quantity of zolpidem circulating in fraudulent ways (this study). The other criteria were less impacted by the new regulation.

#### 4.4. Strengths and Weaknesses

The unique multimodal design of the ZORRO study combining complementary approaches (a clinical approach and a database approach) provides valuable knowledge regarding the overall impact of the health regulation. No clear guidelines are provided in the methodology application to assess the impact of a regulatory action at an individual level. Indeed, two systematic reviews in 2013 and 2018 investigated the scientific literature regarding methodologies used to assess the impact of regulatory actions, notably for the Food and Drug Administration in the USA and Europe [25,26], and revealed the heterogeneity of the methodologies employed. None of the studies focused on hypnotics/zolpidem, and only a few studies concerned a patient-centred evaluation. In these studies, the data collected were not compared to medico-administrative data and, to our knowledge, never compared from a global perspective integrating database and individual evaluations. This clinical part of the ZORRO study is the first to assess the impact of a health regulation on specific populations of problematic zolpidem consumers. This field study provides

complementary results to previous results on a database regarding (i) a specific population of zolpidem users at risk and (ii) clinical data about consumption that are unavailable in medico-administrative data (type of consumption and use of nonprescribed substances). We especially identified that some licit or illicit substances for replacing zolpidem were reported by users in SCDDs. However, the majority of the time, the preferred substance was a medication in GP offices and SCDDs. This explains why we found a close proportion of patients with replacement substances in a context of discontinuation or reduction of zolpidem in this clinical study, compared to our previous results using a healthcare database (18% in GP offices and 28% in SCDDs versus a quarter in database study [17]). However, we found a higher proportion of patients who continued zolpidem use (any change or reduction without a replacement), compared to the healthcare database results (80% in GP offices and 64% in SCDDs versus approximately 40%). The main factor appears to be the differences between the study populations: at-risk users of problematic zolpidem consumption in our study versus more broadly chronic users in the healthcare database. We can assume that at-risk zolpidem users may have much difficulty stopping zolpidem and, moreover, stopping zolpidem without a drug replacement. Taking this into account, off-prescription zolpidem intake in our study may also have played a role in the difference, but to a lesser extent because it was only reported by SCDD users.

A major limitation is the relatively small size of the study populations, which can limit the generalizability of our results. However, the profiles of problematic zolpidem consumers found in GP offices and SCDDs were similar to those described in previous reports [4,5,10]. In the two channels of recruitment, the inclusion criteria were at-risk users of zolpidem. However, we can suspect that risky consumption may have been differently interpreted by GPs and SCDDs, given the heterogeneity between the two populations. This may have slightly contributed to the difference in the prevalence of problematic consumption among at-risk users. Declarative bias was also possible, especially regarding fraudulent ways of obtaining zolpidem or the underreporting of illicit consumption. The use of anonymous self-questionnaires in a sealed envelope may have limited underreporting. Moreover, the evaluation of subjects, which occurred from 1.5 years to 3 years after the regulation, may have led to a memory bias.

## 5. Clinical Implications

In our study, we individualize different results, in terms of impact on problematic zolpidem consumption, according to patient characteristics and prior consumption typology. Thus, the clinical implications for practitioners caring for patients with problematic zolpidem consumption will be the integration of the clinical characteristics of the patient (other substances abuse and dependence), as well as the type of consumption (duration, dosage, route of administration, sought effect, etc.), in order to individually optimize the therapeutic management and ensure the correct application of the regulation. Indeed, the new regulation of zolpidem had secure prescription as a lever of action and applied to all patients, regardless of their clinical characteristics or consumption typology. However, adherence by prescribers to a regulation or a recommendation may be limited by patient-related factors, such as the non-integration of the unique characteristics of patients in these recommendations [27]. In a study of the ZORRO project on the perception of this new regulation by GPs, we showed that patient-related parameters (duration of zolpidem intake, presence of psychiatric comorbidity, age, etc.) were associated with the choice to continue or not the prescription of zolpidem [28]. This was concordant with a study with French health insurance data where the decrease in zolpidem reimbursement was more pronounced in younger than older subjects [29].

## 6. Conclusions

This clinical study between two different populations of problematic consumers revealed that the new French regulation of zolpidem prescriptions had an impact on the fraudulent ways of obtaining zolpidem. In order to mitigate the results of the evolution of

problematic use on the GPs population, we must strengthen the vigilance of clinicians on zolpidem dependence, and the results in the SCDD population warn us of the necessity of helping patients quit zolpidem use, while avoiding switching to an alternative addiction.

**Author Contributions:** E.-J.L.: interpretation of data, writing the manuscript; M.R.: interpretation of data, editing the manuscript; A.C.: collection of data, statistical analysis; A.A.: interpretation of data, editing the manuscript; P.J.: design of the work and editing the manuscript; M.I.: statistical analysis, interpretation of data, editing the manuscript; C.V.-V.: conception of the work, interpretation of data, and editing the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded (grant number: AAP-2017-027) by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM). The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

**Institutional Review Board Statement:** This study was monitored by a pluridisciplinary steering committee with pharmacologists, psychiatrists specialized in addiction, pharmacoepidemiologists, and general practitioners. This study was approved by the French Committee for the Protection of Persons (CPP, 2018-A01070-55) on 11 June 11 2018 and conducted in accordance with the National Commission of Information Technology and Liberties (CNIL) rules regarding data management and analysis.

**Informed Consent Statement:** All participants gave their oral consent to participate in accordance with the Declaration of Helsinki, and recruitment occurred between 8 October 2018 and 28 January 2020.

**Data Availability Statement:** Given the confidentiality of the data, our ethics committee (GNEDS) is preventing us from making our data set publicly available. However, we are willing to make our data available upon request as we consider that it is important for open and reproducible science, and thus we will ensure that all interested and qualified researchers will be able to be granted access. Furthermore, vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr is the contact for data requests to approve and distribute our data.

**Acknowledgments:** We wish to sincerely thank all the medical practitioners and members of the specialized care centers dedicated to drug dependence who agreed to participate in the study for their investment in recruiting patients and users. We would like to thank all the members of the steering committee who participated in the construction of this ambitious project.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

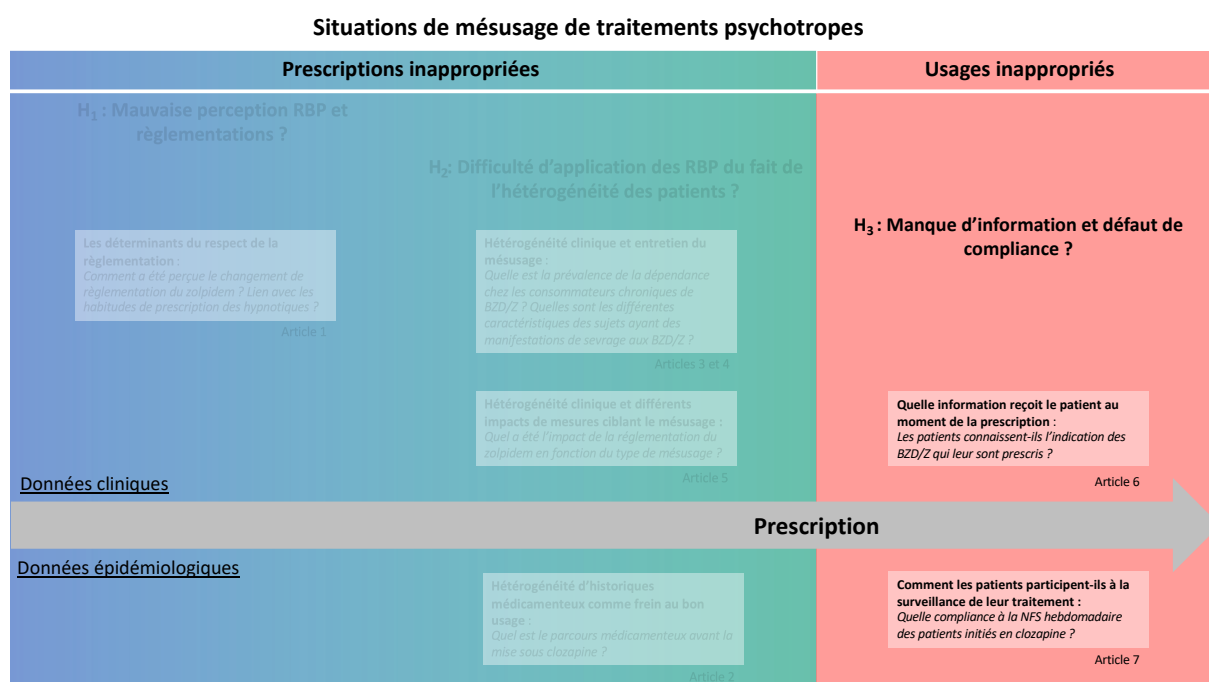
1. ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Etat des Lieux de la Consommation des Benzodiazépines—Point d'Information—ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé 2017. Available online: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information> (accessed on 17 July 2019).
2. McKernan, R.M.; Rosahl, T.W.; Reynolds, D.S.; Sur, C.; Wafford, K.A.; Atack, J.R.; Farrar, S.; Myers, J.; Cook, G.; Ferris, P.; et al. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha1 subtype. *Nat. Neurosci.* **2000**, *3*, 587–592. [PubMed]
3. World Health Organization. *WHO Expert Committee on Drug Dependence; Thirty-second report*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2001; Volume 903, pp. 1–26.
4. Victorri-Vigneau, C.; Dailly, E.; Veyrac, G.; Jolliet, P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: Results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2007**, *64*, 198–209. [CrossRef] [PubMed]
5. Victorri-Vigneau, C.; Gérardin, M.; Rousselet, M.; Guerlais, M.; Grall-Bronnec, M.; Jolliet, P. An update on zolpidem abuse and dependence. *J. Addict. Dis.* **2014**, *33*, 15–23. [CrossRef] [PubMed]
6. Schifano, F.; Chiappini, S.; Corkery, J.M.; Guirguis, A. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2019**, *22*, 270–277. [CrossRef] [PubMed]
7. Schonmann, Y.; Goren, O.; Bareket, R.; Comaneshter, D.; Cohen, A.D.; Vinker, S. Chronic hypnotic use at 10 years—does the brand matter? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *74*, 1623–1631. [CrossRef] [PubMed]

8. Holm, K.J.; Goa, K.L. Zolpidem: An Update of its Pharmacology, Therapeutic Efficacy and Tolerability in the Treatment of Insomnia. *Drugs* **2000**, *59*, 865–889. [CrossRef]
9. Jouanjus, E.; Gibaja, V.; Kahn, J.-P.; Haramburu, F.; Daveluy, A. Signal identification in addictovigilance: The functioning of the French system. *Thérapie* **2015**, *70*, 113–131. [CrossRef]
10. Victorri-Vigneau, C.; Feuillet, F.; Wainstein, L.; Grall-Bronnec, M.; Pivette, J.; Chaslerie, A.; Sébille, V.; Jolliet, P. Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *69*, 1965–1972. [CrossRef]
11. Chiappini, S.; Schifano, F. What about “Pharming”? Issues Regarding the Misuse of Prescription and Over-the-Counter Drugs. *Brain Sci.* **2020**, *10*, 736. [CrossRef]
12. Griffiths, R.R.; Johnson, M.W. Relative abuse liability of hypnotic drugs: A conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. *J. Clin. Psychiatry* **2005**, *66* (Suppl. S9), 31–41.
13. Jouanjus, E.; Guernec, G.; Lapeyre-Mestre, M.; The French Addictovigilance Network. Medical prescriptions falsified by the patients: A 12-year national monitoring to assess prescription drug diversion. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2018**, *32*, 306–322. [CrossRef]
14. ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. STILNOX et Génériques 2017. Available online: <https://archiveansm.integra.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychootropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/STILNOX-et-generiques> (accessed on 16 June 2021).
15. Gérardin, M.; Rousselet, M.; Caillet, P.; Grall-Bronnec, M.; Loué, P.; Jolliet, P.; Victorri-Vigneau, C. French national health insurance database analysis and field study focusing on the impact of secure prescription pads on zolpidem consumption and sedative drug misuse: ZORRO study protocol. *BMJ Open* **2019**, *9*, e027443. [CrossRef] [PubMed]
16. Caillet, P.; Rousselet, M.; Gérardin, M.; Jolliet, P.; Victorri-Vigneau, C. Prevalence of zolpidem use in France halved after secure prescription pads implementation in 2017: A SNDS database nested cohort study. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0228495. [CrossRef] [PubMed]
17. Istvan, M.; Caillet, P.; Rousselet, M.; Guerlais, M.; Laforgue, E.-J.; Gérardin, M.; Jolliet, P.; Feuillet, F.; Victorri-Vigneau, C. Change in the regulatory framework for zolpidem: What is the impact on the landscape of the prescription of sedative medications? The French national ZORRO study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2021**, *87*, 3310–3319. [CrossRef]
18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*; American Psychiatric Publishing: Washington, DC, USA, 2013.
19. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2020; Available online: <https://www.R-project.org/> (accessed on 24 December 2021).
20. Laforgue, E.-J.; Jobert, A.; Rousselet, M.; Grall-Bronnec, M.; Jolliet, P.; Feuillet, F.; Victorri-Vigneau, C.; FAN Network. Do older people know why they take benzodiazepines? A national French cross-sectional survey of long-term consumers. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2020**, *35*, 870–876. [CrossRef]
21. Victorri-Vigneau, C.; Laforgue, E.-J.; Grall-Bronnec, M.; Guillou-Landreat, M.; Rousselet, M.; Guerlais, M.; Feuillet, F.; Jolliet, P.; FAN-Network. Are seniors dependent on benzodiazepines? A national clinical survey of substance use disorder. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2020**, *109*, 528–535. [CrossRef] [PubMed]
22. Takeshima, N.; Ogawa, Y.; Hayasaka, Y.; Furukawa, T.A. Continuation and discontinuation of benzodiazepine prescriptions: A cohort study based on a large claims database in Japan. *Psychiatry Res.* **2016**, *237*, 201–207. [CrossRef]
23. Kurko, T.A.T.; Saastamoinen, L.K.; Tähkää, S.; Tuulio-Henriksson, A.; Taiminen, T.; Tiihonen, J.; Airaksinen, M.S.; Hietala, J. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns—A systematic review of register-based studies. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* **2015**, *30*, 1037–1047. [CrossRef] [PubMed]
24. Lapeyre Mestre, M.; Jouanjus, E. Principaux Résultats de l’enquête OSIAP 2018. AddictovigilanceFr 2018. Available online: [https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/plaquette\\_osiap\\_2018\\_finale.pdf](https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/plaquette_osiap_2018_finale.pdf) (accessed on 20 December 2021).
25. Goedecke, T.; Morales, D.R.; Pacurariu, A.; Kurz, X. Measuring the impact of medicines regulatory interventions—Systematic review and methodological considerations: Methods for measuring impact of medicines regulatory interventions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *84*, 419–433. [CrossRef]
26. Briesacher, B.A.; Soumerai, S.B.; Zhang, F.; Toh, S.; Andrade, S.E.; Wagner, J.L.; Shoaibi, A.; Gurwitz, J.H. A critical review of methods to evaluate the impact of FDA regulatory actions. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2013**, *22*, 986–994. [CrossRef]
27. Lugtenberg, M.; Zegers-van Schaick, J.M.; Westert, G.P.; Burgers, J.S. Why don’t physicians adhere to guideline recommendations in practice? An analysis of barriers among Dutch general practitioners. *Implement. Sci.* **2009**, *4*, 54. [CrossRef] [PubMed]
28. Laforgue, E.J.; Istvan, M.; Schreck, B.; Mainguy, M.; Jolliet, P.; Grall-Bronnec, M.; Victorri-Vigneau, C. Perception of the Regulatory Change for Zolpidem Prescription by French General Practitioners and Its Relation to Prescription Behavior. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2176. [CrossRef] [PubMed]
29. Jobert, A.; Istvan, M.; Laforgue, E.J.; Schreck, B.; Victorri-Vigneau, C. Regulatory Framework Implementation for the Prescription of Zolpidem in France, What Impact in the Older People? *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 12099. [CrossRef] [PubMed]

### III. Troisième hypothèse : le mésusage est lié à un manque d'information du patient ainsi qu'à un défaut de compliance à la surveillance

« Vous dites surtout que de temps en temps, je serai consolée. »

Céline Sciamma, *Portrait de la jeune fille en feu*



A l'heure de la décision médicale partagée, le patient doit être informé des bénéfices et des risques inhérents à une prescription et en donner son accord, cela pouvant influencer sur le choix de telle ou telle stratégie de prescription. Le patient se retrouve ainsi partie prenante dans le bon usage du médicament. Cette participation est donc premièrement conditionnée par une information claire (et retenue !) sur le traitement prescrit et, une fois la prescription émise, sa capacité à pouvoir réaliser la surveillance du médicament prescrit, notamment en cas d'examen paracliniques à réaliser.



## A. La connaissance de l'indication du traitement

### 1. Contexte et objectifs

Nous avons vu la persistance du mésusage des BZD/Z chez les sujets âgés par des prescriptions trop longues avec les difficultés de l'arrêt. La durée maximale de traitement étant de 1 à 3 mois, l'arrêt du traitement doit être planifié dès la primo-prescription et le malade informé de cette temporalité comme rappelé dans les récentes fiches BUM sur les BZD (HAS: Haute Autorité de Santé, 2017b, 2018). Dans une étude de 2014, Gérardin et al. ont justement montré que parmi les facteurs associés aux échecs d'arrêts de traitement par BZD/Z, l'absence de connaissance sur le traitement par les sujets en était (avec la dépendance) un des principaux (Gérardin et al., 2014).

L'article 6 évalue (i) la connaissance de l'indication d'un traitement par BZD/Z et (ii) les paramètres associés à cette bonne connaissance.

### 2. Résultats

Une bonne connaissance<sup>19</sup> de l'indication de leur(s) traitement(s) par BZD/Z était retrouvée chez 61,6% des 1023 sujets ( $n = 630$ ) et une mauvaise connaissance chez 38,4% ( $n = 393$ ) des sujets.

Pour les variables collectées, certaines étaient significativement associées à une bonne connaissance de l'indication de leurs traitements lors de l'analyse univariée. Nous retrouvons des variables propres aux sujets : la déclaration d'un trouble psychiatrique en cours par les patients ( $p = .02$ ) et le niveau d'éducation (diplôme supérieur) ( $p < .09$ ) et le désir d'arrêter le traitement ( $p = .01$ ) comme associées à la bonne connaissance. Les autres variables associées sont relatives à la prescription : une durée maximale de traitement par benzodiazépines et apparentées inférieure à 120 mois ( $p = .02$ ), la présence de moins de deux molécules BZD/Z sur l'ordonnance ( $p < .001$ ) et la présence de BZD hypnotique seule ( $p < .001$ ) ou associée à une BZD anxiolytique ( $p < .001$ ).

---

<sup>19</sup> Les réponses attendues étaient : « anxiolytique », « pour le stress », « pour l'angoisse » pour les benzodiazépines anxiolytiques et « hypnotique », « pour dormir », « pour le sommeil » pour les Z-drugs (zopiclone, zolpidem).

Le modèle obtenu par analyse multivariée sur 970 sujets retrouve des facteurs propres aux sujets comme prédictifs de la bonne connaissance de l'indication : la déclaration d'un trouble psychiatrique en cours par les patients (OR : 1,99 [Intervalle de confiance à 95% (IC<sub>95</sub>) : 1,14 ; 3,49 –  $p = .02$ ]), le fait de posséder un diplôme d'enseignement technique (OR : 2,08 [IC<sub>95</sub> : 1,23 ; 3,52 –  $p < .01$  ]) ou un diplôme post-baccalauréat (OR : 2,92 [IC<sub>95</sub> : 1,69 ; 5,04 –  $p < .001$  ]) comparativement à l'absence de diplôme. Le contenu de la prescription était également prédictif de la bonne connaissance avec la présence d'un hypnotique seul (OR : 52,18 [IC<sub>95</sub> : 29,32 ; 92,86 –  $p < .001$  ]) ou associé à un anxiolytique (OR : 15,74, [IC<sub>95</sub> : 33,02 ; 338,65 –  $p < .001$  ]) comparativement à la présence d'anxiolytiques seuls. Pour ce modèle, le test de Hosmer et Lemeshow ( $p = .65$ ) reflète son adéquation entre la réalité et ses prédictions, également la mesure de l'aire sous courbe ROC (0.88) indique sa bonne puissance de discrimination.

### 3. Apport et discussion

Presque 40% des sujets ne connaissaient pas l'indication d'un traitement qu'ils prenaient quotidiennement en moyenne depuis plus de 10 ans. Il est pourtant essentiel qu'un sujet puisse dire ce qu'il prend et pourquoi il prend tel ou tel traitement à un médecin qui ne serait pas son prescripteur habituel ou en contexte d'urgence. Ainsi, au risque de ne pouvoir interrompre le mésusage par une prescription renouvelée *ad aeternam* par le prescripteur, se rajoute le risque d'un mauvais usage par la prescription d'une molécule dont l'association peut être pourvoyeuse de iatrogénie. Dans le contexte de la population de cet article, on pense évidemment aux risques de chutes, de troubles cognitifs et de baisse de vigilance / sédation qui pourraient être consécutifs d'une prescription se rajoutant à une prise de BZD/Z (chronique ou non).

Les paramètres prédictifs du modèle multivarié sur la bonne connaissance font apparaître – en miroir – le profil type d'un patient qui se retrouve dans cette position de mésusage potentiel par défaut de connaissance. Comme souvent retrouvé dans la littérature, le niveau d'éducation faible était associé à une mauvaise connaissance (Chan et al., 2013). Il est intéressant de noter que seuls 11,5 % des sujets de l'étude déclaraient un trouble psychiatrique actuel au moment de l'évaluation alors qu'ils prenaient tous un (au moins) traitement psychotrope depuis plus de 3 mois et en moyenne 10 ans. La première hypothèse serait – comme évoqué plus haut – la reconduction d'un traitement alors que la condition ayant justifié sa prescription serait résolue dans le groupe avec une mauvaise connaissance, tandis que cette condition persisterait dans le

groupe avec une bonne connaissance. Pour la seconde hypothèse, qui nous semble plus probable, que la capacité de reconnaître ce trouble soit associée à une bonne connaissance peut faire penser que le défaut de connaissance ne concerne pas que le traitement mais également le diagnostic. La situation d'un patient qui ne sait ni son trouble / sa maladie, ni son traitement apparaît alors préoccupante. Cela souligne de fait l'importance de l'information transmise dans la relation médecin / malade.

Comparativement aux anxiolytiques, nos résultats retrouvent que les hypnotiques sont mieux connus quant à leur indication par les sujets. Il est possible que cette différence s'explique par les différentes mesures mises en œuvre par les politiques de santé avec les avertissements sur la somnolence induite (pictogramme sur les boîtes de médicaments), l'action à court terme et la consigne de prise « au moment du coucher » aient facilité l'intégration de cette information par les malades et donc favorisé son bon usage.

Comme pour les précédents travaux issus de ce PHRC, le nombre de sujets participants (> 1000) est une force de ces données. Nous avons également choisi d'interroger directement les sujets à distance de leur interaction avec leur professionnel de santé (médecin ou pharmacien), ceci afin de ne pas interférer avec la relation entre ces parties et d'avoir une évaluation des données rapportées par le patient au plus proche de la *vie réelle* quotidienne. Néanmoins, cette évaluation a quelques limites. Au-delà de la définition non-consensuelle de la connaissance de l'indication, nous avons évalué l'information déclarée par le sujet à distance de la consultation et de la délivrance du traitement. Ainsi – et bien que les sujets ayant des troubles cognitifs majeurs furent exclus – nous ne pouvons savoir si l'information n'a pas été transmise par le prescripteur ou si elle n'a pas été retenue par le sujet. Si retenir une information est une opération passive, il est des situations où la participation du patient est nécessaire au bon usage du traitement.

Dans le dernier travail, nous évaluerons donc une situation où la délivrance d'un traitement est conditionnée à la participation active du patient.

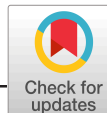
### **Synthèse article 6**

Un taux important (40%) de sujets de plus de 65 ans ne connaissaient pas l'indication de leur traitement par BZD/Z qu'ils prenaient de façon chronique.

Un profil type de patient qui ne connaissait pas son traitement émerge en miroir des facteurs prédictifs d'une bonne connaissance : c'était un sujet au bas niveau d'études, qui ne se déclarait pas de pathologie psychiatrique en cours et prenant des anxiolytiques.

## **4. Valorisation**

Ces données ont été publiées dans la revue *International Journal of Geriatric Psychiatry* (pages suivantes) et ont été communiquées lors du Congrès Français de Psychiatrie de Strasbourg (édition digitale) en décembre 2020.



## RESEARCH ARTICLE

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

Edouard-Jules Laforgue<sup>1,2,3</sup> | Alexandra Jobert<sup>3,4</sup> | Morgane Rousselet<sup>1,2,3</sup> | Marie Grall-Bronnec<sup>2,3</sup> | FAN network<sup>5</sup> | Pascale Jolliet<sup>1,3</sup> | Fanny Feuillet<sup>3</sup> | Caroline Victorri-Vigneau<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Clinical Pharmacology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, University Hospital, Nantes, France

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

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

<sup>4</sup>Direction de la recherche, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, University Hospital, Nantes, France

<sup>5</sup>French Addictovigilance Network, France

## Correspondence

Edouard-Jules Laforgue, Service d'addictologie, CHU de Nantes, 85 rue Saint-Jacques, 44093 Nantes cedex 1, France.  
Email: edouard.laforgue@chu-nantes.fr

## Abstract

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

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

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

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

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

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

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

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

#### KEYWORDS

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

## 1 | INTRODUCTION

Benzodiazepines (BZD) and related drugs (Z-drugs) are widely prescribed,<sup>1</sup> especially in France, where they are among the most prescribed drugs, with more than 2 millions of long terms users among people aged of 65 years old or more in 2007.<sup>2</sup> This high prevalence—approximately a fifth of the French aged population—is astonishing given (a) the restricted indications: delirium tremens prevention and symptomatic treatment of severe and/or invalidating anxiety or transient or occasional insomnia and (b) the time limited: 4 weeks for hypnotics and 12 weeks for anxiolytics.

Despite their initial good efficacy for anxiety and insomnia, BZD/Z use carries major concerns about side effects such as antero-grade amnesia, altered psychomotor functions, behavior, memory trouble, altered conscience state and dependence<sup>3</sup> when chronically used. These risks are increased by altered pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters in older people.<sup>4</sup>

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

In a 2014 study, Gérardin et al<sup>3</sup> found a rate of 44% of unsuccessful attempts to stop treatment in older patients. **Among the factors that could explain why older people failed to stop, dependence in older people<sup>7</sup> and lack of knowledge about the treatment** seemed to be major concerns.

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

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

### Key Points

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

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

## 2 | MATERIALS AND METHODS

### 2.1 | Study oversight

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

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

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

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

\*P &lt; .05.

\*\*P &lt; .01.

\*\*\*P &lt; .001.

Libertés). All participants provided written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. The study is registered as NCT01920581.

## 2.2 | Patients

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

major cognitive impairments that prevented them from understanding the questions were excluded from the study.

## 2.3 | Study procedures

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

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

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

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

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

\* $P < .05$ .

\*\* $P < .01$ .

\*\*\* $P < .001$ .

The data included sociodemographic data, health problems (physical health problems and psychiatric issues), tobacco and alcohol consumption, treatments and prescribers, BZD/Z data (number of treatments, ATC classification, indication declared, maximum duration of treatment, prescriber) and dependence perception items towards BZD/Z treatment (limitations by prescriber, bypassing prescriptions, socio-affective negative consequences, desire to stop). The data were self-reported by the patient. In order to be as close as possible to the patient's real-life, minimal help was provided if the subject requested clarifications (eg, when asked "do you have current psychiatric problems?" the interviewer specified "as depression or anxiety"). The number of non-BZD/Z drug treatments was also requested.

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

The knowledge of the treatment was evaluated by a direct question from the evaluator to the patient, mentioning the BZD/Z treatment concerned: "Can you tell me why you are taking this treatment?" The expected answers were: for anxiety, stress, for N05B category; to sleep for N05C category; seizure for N03A category and myorelaxant for M03 category—according to the drugs approvals. Patients were rated as having (a) good knowledge in cases of good agreement between their described reason for taking the treatment and the treatment indications and (b) as having bad knowledge in cases

of bad agreement. In cases in which patients were taking multiple BZD/Z medications, they were considered to have good knowledge if there was no bad agreement for any of the medications.

## 2.4 | Outcomes

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

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

## 2.5 | Statistical analyses

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

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

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

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

## 3 | RESULTS

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

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

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



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

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

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

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

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

## 4 | DISCUSSION

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

A Chinese study<sup>11</sup> of 412 patients aged 60 years or older with at least one chronic disease who were recruited from general outpatients clinic found 76.2% understood the indications for their treatments when assessed after a regular medical consultation. Patients were asked "why are you taking this medication?" on the *Medicine Knowledge Assessment Form*. However, the drug classes and type of chronic disease were not detailed. A study of a population of community-dwelling people aged 65 years or older in the United States was conducted<sup>14</sup> to assess through a structured interview, patients' knowledge of the purpose of their treatment. Patients were recruited as part of a therapeutic education programme and came to the centre for assessment at the same time as they were receiving the programme. Of the 375 patients, 87% were able to cite the indication their medications. Here too, we have no information of the class of drug evaluated or the type of disease. Similar rates were observed in the study by Jaye et al,<sup>10</sup> where patients were recruited from a general practice. A questionnaire was given and fulfilled by the patient

prior to the appointment with a doctor or nurse. The population consisted of 344 patients older than 16 years old, 90% of whom were on long-term treatment (more than 3 months). Treatment knowledge was assessed using the question "why did the doctor prescribe?" and knowledge was considered good if there was agreement between the patient's answer and the purpose stated in the medical record. The result was that 87% of subjects knew the indications of all their treatments but without any information on the drug classes evaluated or the diseases presented by the patients. Over a period of 2 months, Chung found in another American study of 77 patients over 65 years of age seen in the emergency department, that 83.3% of the drug indications were correctly identified according to the *Physician' Desk References*.<sup>15</sup> Akici's study<sup>12</sup> of more than 1600 postoperative patients recruited from a primary healthcare department showed much lower results. In a face-to-face questionnaire, patients were asked about the names and main effects of drugs. In the group of patients who could not recall the name of drugs (almost 90% of the sample), only 46.5% could recall main effects of the treatment. CNS drugs represent 3.2% of all drugs in the sample. The heterogeneous methodology used in previous studies may account for the difference in rates concerning treatment knowledge. Generally, patients were recruited at their GP's office or the day after their hospital discharge, whereas in our study, patients were contacted at home a few days later days after the recruitment by the pharmacist. The time elapsed between recruitment and the telephone interview may explain the poorer results than in the literature, with the exception of Akici's study. On the other hand, this gives our study a quality that is closer to the patient's "daily life" and is free from any evaluation bias (eg, the patient is better able to recall treatment name and indication just before or just after a medical appointment). The methodology to investigate and assess good knowledge of the treatment is heterogeneous: main effect, supposed reason for prescribing, etc...and criteria of judgement are poorly described except the in the Jaye's and Chung studies (agreement with medical record and *Physician' Desk References*, respectively), our study is the only one to assess agreement based on marketed indication. Although the off-label is not evaluated, it is indicative of what patients know about their treatment regardless of their doctor-patient relationship. Finally, drug classes and chronic diseases are not generally described in studies results. Our study is the only one to focus on benzodiazepines, drugs which have cognitive side effects that can alter responses.

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

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

Treatments such as hypnotics were more likely to be associated with good knowledge than anxiolytic. Not only did almost all the patients who took only hypnotic drugs have good knowledge, but the rates were even higher among patients who took both anxiolytics and hypnotics. These results are interesting because generally, the higher the number of treatments prescribed, the weaker the patient's knowledge about each treatment.<sup>14,15,17,18</sup> However, the multivariate analysis warrants a cautious interpretation of the odds ratios due to the small number of observations in some cases.

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

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

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

The database of 1023 patients included in our multicentre study is particularly interesting and allowed a valid statistical analysis. Furthermore, it partly answers a crucial question that is known as a main

factor in the successful cessation of treatment: do older people know why they take BZD/Z?

Comparing our older BZD/Z consumers to the general population, we found similar characteristics in terms of the sex ratio, educational level, prescribing practitioner and prescribed drugs, indicating that our sample was representative.<sup>24</sup>

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

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

## 5 | CONCLUSION

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

## ACKNOWLEDGEMENTS

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

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

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

## ORCID

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

## REFERENCES

- Pélissolo A, Boyer P, Lépine JP, Bisseurbe JC. Epidemiology of the use of anxiolytic and hypnotic drugs in France and in the world. *Encephale*. 1996;22(3):187-196.
- Desplanques-Leperre A, Legrain S, Emeriau J, Chabot J. Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé. *Rev Prat MG*. 2006;20:720-721.
- Gérardin M, Victorri-Vigneau C, Guerlais M, Guillou-Landreat M, Grall-Bronnec M, Jolliet P. Benzodiazepines consumption: does dependence vary with age? *Subst Use Misuse*. 2014;49(11):1417-1425. <https://doi.org/10.3109/10826084.2014.912226>.
- Bogunovic OJ, Greenfield SF. Practical geriatrics: use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatr Serv*. 2004;55(3):233-235. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.3.233>.
- Briot M. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/064000593/index.shtml>. Published 2006. Accessed November 19, 2018.
- HAS. Haute Autorité de Santé—Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age). Published 2007. Accessed August 9, 2018.
- Landreat MG, Vigneau CV, Hardouin JB, et al. Can we say that seniors are addicted to benzodiazepines? *Subst Use Misuse*. 2010;45(12):1988-1999. <https://doi.org/10.3109/1082608100377568>.
- Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Clinical guidelines Committee of the American College of physicians. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;165(2):125-133. <https://doi.org/10.7326/M15-2175>.
- Blenkiron P. The elderly and their medication: understanding and compliance in a family practice. *Postgrad Med J*. 1996;72(853):671-676.
- Jaye C, Hope J, Martin IR. What do general practice patients know about their prescription medications? *N Z Med J*. 2002;115(1162):U183.
- Chan FW, Wong FY, So WY, Kung K, Wong CK. How much do elders with chronic conditions know about their medications? *BMC Geriatr*. 2013;13:59. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-13-59>.
- Akici A, Kalaça S, Uğurlu MU, Toklu HZ, Iskender E, Oktay S. Patient knowledge about drugs prescribed at primary healthcare facilities. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13(12):871-876. <https://doi.org/10.1002/pds.1020>.
- Balkrishnan R. Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther*. 1998;20(4):764-771.
- Spiers MV, Kutzik DM, Lamar M. Variation in medication understanding among the elderly. *Am J Health-Syst Pharm*. 2004;61(4):373-380.
- Chung MK, Bartfield JM. Knowledge of prescription medications among elderly emergency department patients. *Ann Emerg Med*. 2002;39(6):605-608.
- Sensky T, Catalan J. Asking patients about their treatment. *BMJ*. 1992;305(6862):1109-1110.
- Modig S, Kristensson J, Ekwall AK, Hallberg IR, Midlöv P. Frail elderly patients in primary care—their medication knowledge and beliefs about prescribed medicines. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(2):151-155. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0581-8>.
- Hayes KS. Adding medications in the emergency department: effect on knowledge of medications in older adults. *J Emerg Nurs*. 1999;25(3):178-182. [https://doi.org/10.1016/S0099-1767\(99\)70201-1](https://doi.org/10.1016/S0099-1767(99)70201-1).
- Bjorvatn B, Meland E, Flo E, Mildestvedt T. High prevalence of insomnia and hypnotic use in patients visiting their general practitioner. *Fam Pract*. 2017;34(1):20-24. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmw107>.
- Hohagen F, Käßler C, Schramm E, Riemann D, Weyerer S, Berger M. Sleep onset insomnia, sleep maintaining insomnia and insomnia with early morning awakening—temporal stability of subtypes in a longitudinal study on general practice attenders. *Sleep*. 1994;17(6):551-554.
- Hohagen F, Rink K, Käßler C, et al. Prevalence and treatment of insomnia in general practice. A longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1993;242(6):329-336.
- Blais FC, Morin CM, Boisclair A, Grenier V, Guay B. Insomnia. Prevalence and treatment of patients in general practice. *Can Fam Physician*. 2001;47:759-767.
- HAS. Haute Autorité de Santé—Épisode dépressif caractérisé de l'adulte: prise en charge en premier recours. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours). Published 2017. Accessed August 7, 2018.
- ANSM. Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France—Point d'Information—ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>. Published 2013. Accessed August 7, 2018.

**How to cite this article:** Laforgue E-J, Jobert A, Rousselet M, et al. Do older people know why they take benzodiazepines? A national French cross-sectional survey of long-term consumers. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020;870-876. <https://doi.org/10.1002/gps.5307>

## B. Compliance à la réalisation du suivi biologique

Dans la littérature sur les barrières à l'application des recommandations de bonne pratique, nous avons vu que, pour certains prescripteurs, le manque de compliance du patient au traitement pouvait en constituer une. L'usage inapproprié peut ainsi résider dans le défaut de réalisation de la surveillance nécessaire du traitement prescrit— notamment lorsqu'il s'agit d'examen de laboratoire à faire par le patient à distance de la consultation médicale et de la délivrance du traitement.

### 1. Rappel du contexte et des objectifs

La surveillance biologique de la clozapine illustre la situation où la participation active du patient est nécessaire : (i) sa réalisation astreignante est citée par certains psychiatres comme un frein, du côté des patients, à la prescription de clozapine (ne recevant de fait pas *le bon traitement au bon moment*) (Ismail et al., 2019; Verdoux et al., 2018) et (ii) en cas de non réalisation, l'agranulocytose potentielle n'est pas détectée et la poursuite de l'administration expose à un risque mortel.

L'article 7 évalue la compliance à la réalisation des hémogrammes hebdomadaires ambulatoires des dix-huit premières semaines d'une initiation de clozapine, pour des sujets avec un diagnostic de schizophrénie / trouble schizo-affectif (SSA) et des sujets avec un diagnostic de maladie de Parkinson (MP) avec des données du SNDS.

### 2. Résultats

Pour les 160 sujets SSA inclus : 78,1% (n = 125/160) ont réalisé  $\geq 70\%$  des NFS attendues, 70,0% (n = 112/160) ont réalisé  $\geq 80\%$  des NFS attendues et 56,9% (n = 91/160) ont réalisé  $\geq 90\%$  des NFS attendues.

Pour les 136 sujets MP inclus : 71,3% (n = 97/136) ont réalisé  $\geq 70\%$  des NFS attendues, 63,2% (n = 86/136) ont réalisé  $\geq 80\%$  des NFS attendues et 47,8% (n = 65/136) ont réalisé  $\geq 90\%$  des NFS attendues.

La clozapine a été considérée comme initiée lors d'une hospitalisation pour 159 (53,7%) et en soins ambulatoires pour 137 (46,3%) des sujets. La date exacte d'initiation de clozapine n'étant pas connue en cas d'introduction hospitalière<sup>20</sup>, par défaut elle a été fixée au milieu du séjour hospitalier le cas échéant. Nous avons mené une analyse de sensibilité (date d'initiation de la clozapine fixée au premier jour d'hospitalisation *et* date d'initiation fixée au dernier jour d'hospitalisation) pour évaluer dans quelle mesure la date choisie comme date d'initiation – et l'hospitalisation – influait sur les taux de réalisation des hémogrammes.

L'analyse de sensibilité retrouve, quelle que soit la pathologie, des taux de réalisation supérieurs lorsque la date d'initiation était fixée au premier jour d'hospitalisations et des taux inférieurs quand la date était fixée en fin d'hospitalisation. Les écarts entre les valeurs extrêmes étaient plus prononcés au seuil de  $\geq 90\%$  des NFS attendues dans les deux populations. Les résultats détaillés sont donnés dans la représentation graphique des [figures 28](#) et [29](#).

L'analyse univariée des caractéristiques associées à une réalisation de plus de  $\geq 90\%$  des NFS attendues retrouve une seule variable comme significative : la présence d'une hospitalisation durant la période de suivi chez les patients SSA (63,1% (82/130) vs 30,0% (9/30) –  $p < .001$ ) – cette variable n'était pas significative chez les sujets MP (55,4% (36/65) vs 40,8% (29/71) –  $p = .09$ ). Toutes les autres variables étudiées : âge, sexe, présence d'une ALD, bénéficiaire de la CMUc, type de prescripteur n'étaient pas significatives. Nos données n'ont pas permis de réaliser une régression logistique avec un modèle multivarié (trop peu d'effectifs dans certains groupes).

---

<sup>20</sup> Pour rappel, le SNIRAAM ne permet pas de connaître les actes biologiques réalisés et traitements administrés durant une hospitalisation. Néanmoins les dates d'hospitalisations sont connues grâce aux données du PMSI. En cas d'hospitalisation dans les sept jours précédant la première délivrance de clozapine, nous avons considéré le milieu de cette période d'hospitalisation comme date index d'initiation de clozapine. Également, en cas d'hospitalisation pendant la période de suivi, nous avons considéré que les NFS étaient correctement réalisées.

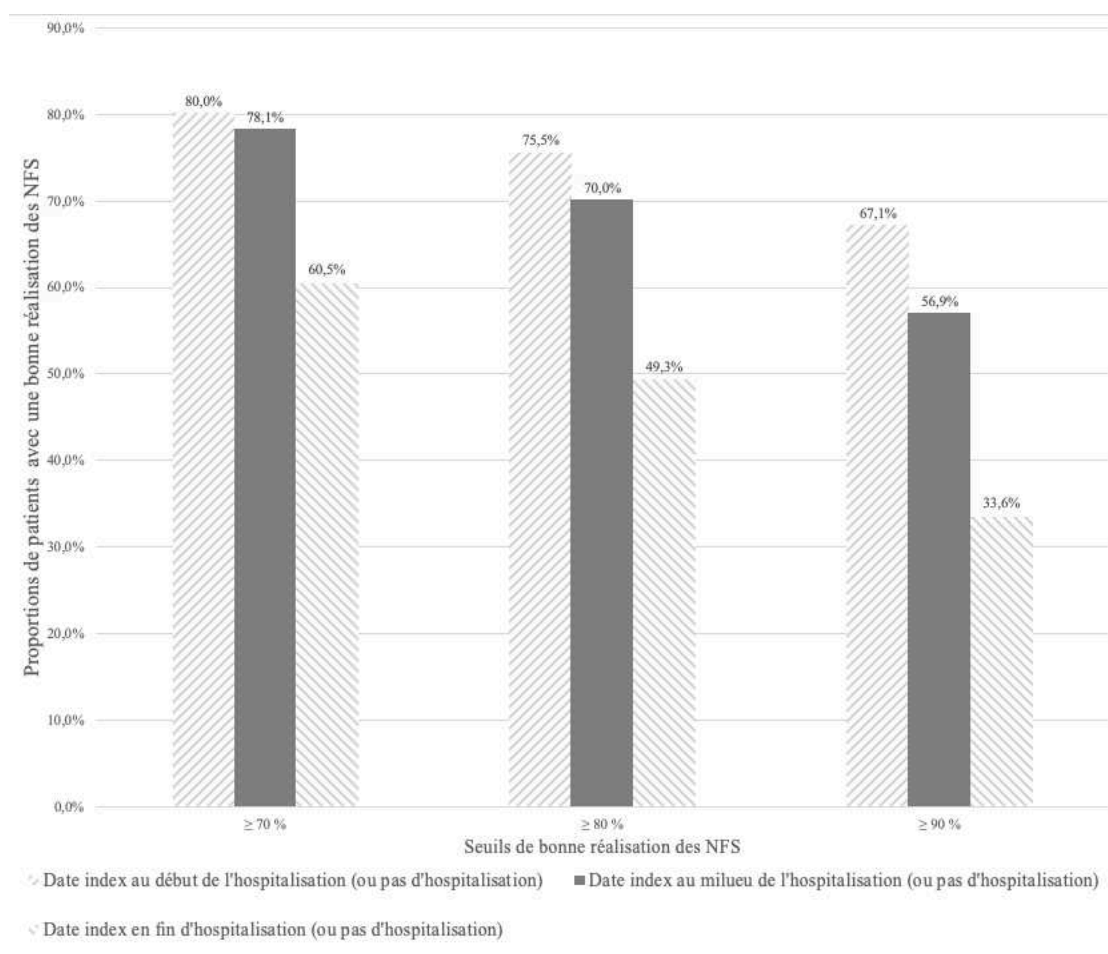


Figure 28 : Taux de complétion des NFS aux seuils  $\geq 70\%$  ;  $\geq 80\%$  ;  $\geq 90\%$  pour les sujets SSA

**Légende :** Chaque catégorie sur l'axe des abscisses représente un seuil de réalisation des NFS et l'axe des ordonnées représente le pourcentage de sujets ayant atteint ce seuil. Les colonnes grises représentent l'analyse principale avec une date d'index de la clozapine au milieu de l'hospitalisation (ou sans hospitalisation), les colonnes rayées représentent les taux de réalisation en cas de dates index fixées en début et en fin d'hospitalisation (ou sans hospitalisation) de l'analyse de sensibilité.

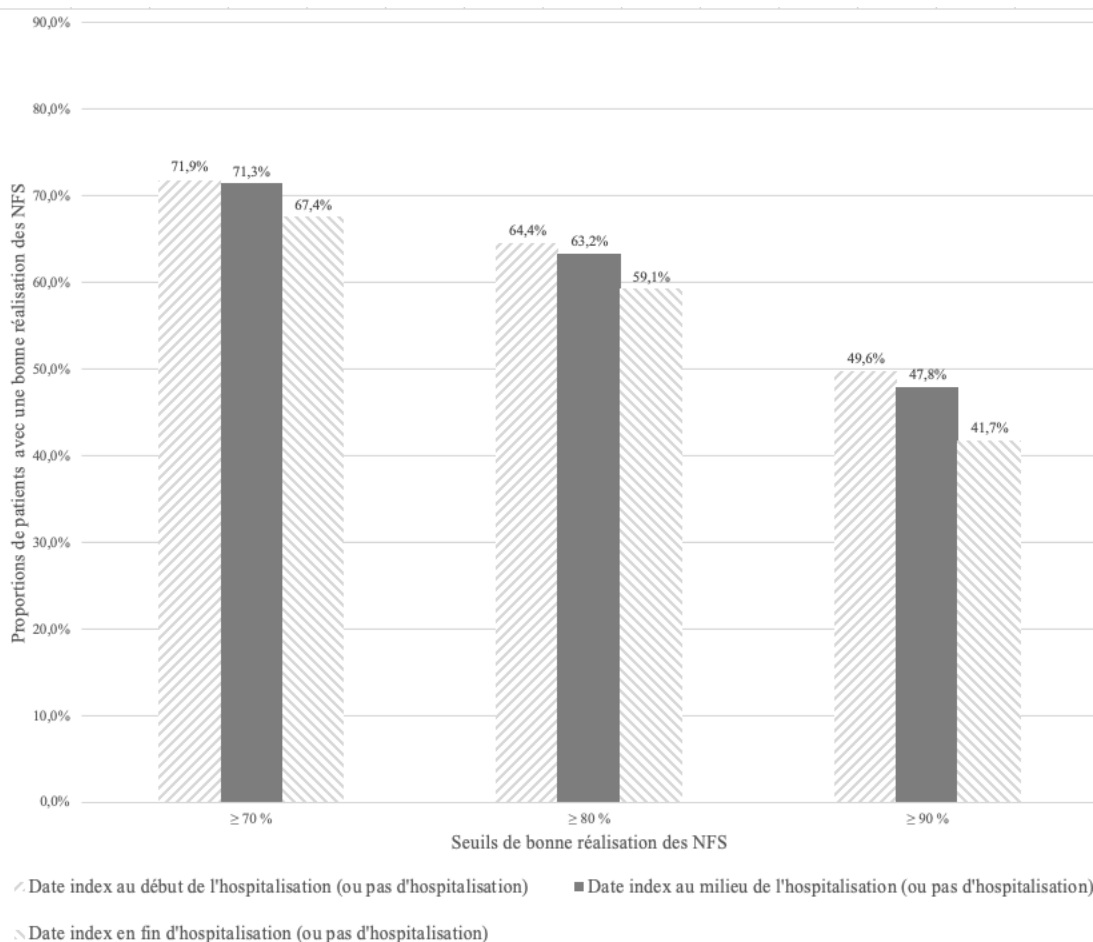


Figure 29 : Taux de complétion des NFS aux seuils  $\geq 70\%$  ;  $\geq 80\%$  ;  $\geq 90\%$  pour les sujets MP

**Légende :** Chaque catégorie sur l'axe des abscisses représente un seuil de réalisation des NFS et l'axe des ordonnées représente le pourcentage de sujets ayant atteint ce seuil. Les colonnes grises représentent l'analyse principale avec une date d'index de la clozapine au milieu de l'hospitalisation (ou sans hospitalisation), les colonnes rayées représentent les taux de réalisation en cas de dates index fixées en début et en fin d'hospitalisation (ou sans hospitalisation) de l'analyse de sensibilité.

### 3. Apport et discussion

Ces données montrent une discordance entre la réglementation d'usage de la clozapine et la « vie réelle ». De par sa nature obligatoire, le taux de NFS retrouvé devrait être de 100% – indistinctement de l'indication – et la clozapine ne devrait être délivrée par le pharmacien en cas d'absence d'un résultat satisfaisant de la NFS. Au seuil de 90%, les taux sont un peu au-delà de 50% pour les sujets avec SSA et un peu en deçà de 50% pour les sujets avec maladie de Parkinson. Ces résultats sont de plus, potentiellement, surestimés au regard du choix méthodologique d'avoir considéré les NFS comme réalisées en cas d'hospitalisation. Toutefois, nous constatons que les taux sont plus importants avec des seuils moins élevés, cela montre que la réalisation de la surveillance par les patients n'est pas binaire (faite ou non faite). Cependant, comparativement à la surveillance biologique du syndrome métabolique des antipsychotiques,

les taux sont nettement au-dessus pourtant pour une population – du moins pour les sujets avec schizophrénie – censée être plus sévère puisque résistante (Bulteau et al., 2020; De Hert et al., 2011; Haupt et al., 2009; Mitchell et al., 2012; Morrato et al., 2008). Cette différence s’explique peut-être par la vigilance plus importante qu’implique la surveillance d’un risque potentiellement mortel de survenue immédiate. Il est également possible que les différences de réalisation de cette surveillance entre ces deux populations témoignent d’une perception différente de la clozapine par les prescripteurs et les patients en fonction de la pathologie sous-jacente : la clozapine est le traitement « étiologique » de référence des schizophrénies résistantes, tandis que c’est un traitement « symptomatique » des complications possibles de la MP.

Malgré les limitations de disponibilité des données durant l’hospitalisation et des résultats des examens, le SNDS est le meilleur outil pharmaco-épidémiologique pour mesurer la compliance des patients à une surveillance biologique ambulatoire. Un biais potentiel (avec surestimation des taux) à l’extrapolation des résultats à l’ensemble des sujets SSA est qu’il s’agit de sujets pour qui la clozapine a été initiée – et donc potentiellement considérés comme compliants par les prescripteurs.

#### **Synthèse article 7**

La surveillance biologique de la clozapine montre là aussi un mésusage potentiel par défaut de participation des patients. Seule la présence d’une hospitalisation chez les sujets avec schizophrénie était associée à une bonne réalisation des hémogrammes règlementaires.

#### **4. Valorisation**







Ces données ont été publiées dans la revue *Expert Opinion On Drug Safety* (pages suivantes) et ont donné lieu à une communication affichée au congrès de la SFPT de Lille (édition digitale) en juin 2021.



ORIGINAL RESEARCH



## What about regular hematological monitoring during clozapine treatment? A compliance analysis using the French health insurance database

Edouard-Jules Laforgue <sup>a,b</sup>, Marion Istvan <sup>a,b</sup>, Marylène Guerlais<sup>a</sup>, Anicet Chaslerie <sup>c</sup>, Pascal Artarit<sup>c</sup>, Genevieve Vallot<sup>c</sup>, Pascale Jolliet <sup>a,b</sup>, Marie Grall-Bronnec <sup>b,d</sup> and Caroline Victorri-Vigneau <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Clinical Pharmacology Department, Nantes University Hospital, Nantes, France; <sup>b</sup>INSERM UMR 1246 SPHERE (Methods in Patients-centered Outcomes and Health Research), Nantes and Tours Universities, France; <sup>c</sup>Medical Department, French Health Insurance System, Nantes, France; <sup>d</sup>Addictology and Liaison-Psychiatry Department, Nantes University Hospital, Nantes, France

### ABSTRACT

**Background:** The inherent risk of agranulocytosis associated with clozapine requires the realization of weekly white blood cell monitoring (WBCM) during the 18 first weeks of treatment. The aim of this study was to assess the compliance with WBCM during clozapine initiation for schizophrenia and Parkinson's disease (PD) subjects.

**Research design and method:** The analysis was conducted using SNDS data on a cohort of new users of clozapine in 2018. We analyzed all reimbursements for WBCM from 2 weeks before the index date to 18 weeks after (optimal monitoring during hospitalization was assumed). The primary outcome was the proportion of good realization of WBCM according to different thresholds of completion (70%; 80%; 90%). Descriptive and comparative analyses with chi-squared test or Student's t-test were performed.

**Results:** Two hundred and ninety-six subjects were included. Rates of patients with WBCM realization over 70%, 80%, and 90% of WBCM expected were, respectively, 78.1%, 70.0%, and 56.9% for subjects with schizophrenia and 71.3%, 63.2%, and 47.8% for PD subjects. Only hospitalization during the follow-up period for schizophrenia subjects was significantly associated with good WBCM realization.

**Conclusions:** We observed rather good results for compliance with clozapine initial monitoring. Other studies are needed to confirm our results.

### ARTICLE HISTORY

Received 19 February 2021  
Accepted 2 June 2021

### KEYWORDS

Clozapine; health insurance database; schizophrenia; schizoaffective disorder; Parkinson's disease

## 1. Introduction

### 1.1. Clozapine: an atypical antipsychotic

Clozapine is only approved in treatment-resistant schizophrenia [1] (with some slight variations of definition across different countries) and for psychotic symptoms and behavioral disorders occurring during the course of Parkinson's Disease (PD) [2]. Its specific place among antipsychotics, is due to its particular efficacy and tolerance profile [3].

The unique pharmacologic property of clozapine is characterized by the particularly lower blockade of D2 receptor compared to other antipsychotics. Clinically, clozapine is distinct by its significantly better efficacy on different symptoms, leading to an overall clinical improvement in schizophrenia [4–6]. Its low D2 receptor antagonism leads to a low rate of extrapyramidal symptoms, allowing its use in PD [7]. One of the most feared side effects of clozapine is agranulocytosis. Indeed, the occurrence of 16 cases (including 8 with lethal evolution) of agranulocytosis with clozapine in 1976 in Finland led to the restriction of

prescriptions in schizophrenia [8] despite its superiority of efficacy.

### 1.2. Clozapine: a mandatory monitoring

To ensure the safety of the clozapine prescription, mandatory weekly white blood cell monitoring (WBCM) with neutrophil count must be performed during the first 18 weeks of treatment – when the risk of agranulocytosis is the highest [9,10]. In cases when the number of white blood cells decreases to less than 3000/mm<sup>3</sup> or if the absolute number of neutrophils drops to less than 1500/mm<sup>3</sup>, clozapine must be stopped immediately according to the summary of product characteristics [2].

This 'intensive' monitoring can be perceived as tiresome by the patient and physicians and is a reason for clozapine under-utilization [11]. Physicians may also have doubts about the realization of biological follow-up [12], notably with schizophrenia patients or advanced PD due to cognitive failure. In fact, the mandatory characteristic of the biological monitoring is not a guarantee of the good realization of WBCM.

### 1.3. The need for a suitable assessment

Data about realization and compliance with WBCM for clozapine are scarce in the literature. In 2016, a study by Ingimarsson *et al.* on WBCM during the first 18 weeks of clozapine treatment reported a rate of 14.5% of Icelandic patients with treatment-resistant schizophrenia receiving weekly neutrophil measurements [13]. However, in this work, WBCM measurement was not the primary objective and the very low rate of WBCM compliance could be explained by its nonmandatory characteristic in Iceland. Also, no data are available for patients with PD who have a clozapine initiation. Furthermore, in France, there is no register about clozapine WBCM and, to the best of our knowledge, no study to assess the compliance of practices with the recommendations has been carried out, despite the strong need to address this question.

### 1.4. Objective

In this context, the main aim of the present study, CALM (for Clozapine Agranulocytosis Monitoring) was to investigate the conformity of the realization of WBCM during the first 18 weeks as mentioned in the summary of product characteristics, in patients with an initiation of clozapine treatment the *Système National des Données de Santé* (SNDS) data.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Study oversight

The SNDS database is a national health-care claims database gathering: the *Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie* (SNIIRAM) providing the outpatient health-care reimbursements and the *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information* (PMSI) containing data about hospitalizations (hospitalization dates and diagnostic codes according to the International Classification of Disease 10th edition (ICD-10)). The SNDS data are individual and anonymous and cover more than 98% of the French inhabitants from birth (or immigration) to death (or emigration) even in the case of change in occupation or retirement [14–16].

Using a regional component of the SNDS (Pays de la Loire – a French western area), we performed a historical cohort of patients initiating clozapine to study biological monitoring compliance. From the SNDS database, we studied all reimbursements for biological monitoring.

Subjects included were all new users of clozapine in 2018 living in the Pays de la Loire area. In this area, the population covered by the SNDS is approximately 3.7 million inhabitants. In this population were selected for analysis subjects with a diagnosis of schizophrenia and schizoaffective disorder (SSA) and Parkinson's disease (PD) in conformity with the marketed indications of clozapine.

Variables used from the claims database were:

- *individual characteristics*: age at inclusion (index date of clozapine initiation), gender, presence of the Universal

Complementary Healthcare Coverage ('*Couverture maladie universelle complémentaire*,' CMU-c) – an indicator of low-income patients, presence of a registration in the list of Chronic Disease Scheme beneficiaries ('*Affection Longue Durée*,' ALD), presence of hospitalization during the follow-up period, date of death;

- *treatment characteristics*: clozapine ambulatory dispensing reimbursement (number and dates), type of prescriber of clozapine (psychiatrists or neurologists from public health system (PHS) or psychiatrists or neurologists from liberal activity);
- *biological monitoring*: WBCM claims (number and dates) of reimbursements.

Using SNDS, we were able to study all outpatient clozapine and biological acts reimbursements. However, it should be noted that these data are not available during hospitalizations and that results of outpatient's biological acts are not available.

The study was conducted under the responsibility of an expert committee including psychiatrists, pharmacologists, biostatisticians, and medical health insurance physicians. The key role of the committee was to guarantee the scientific validity of the work, and in particular, the relevance of the data use and interpretation from the claims database. Data were extracted and analyzed according to data protection laws ('*Commission nationale de l'informatique et des libertés*,' CNIL).

### 2.2. Study population

- A *new user of clozapine* was defined as a subject for whom there is no reimbursement for clozapine in the 12 months prior to the first reimbursement of clozapine during the study period and (i) with at least 2 reimbursements for clozapine in ambulatory care or (ii) one reimbursement for clozapine and a hospitalization with a date of discharge in the 7 days prior to the reimbursement.
- *Schizophrenia or Schizo-affective disorder (SSA) or Parkinson's disease (PD) subjects* were identified using diagnosis codes reported for ALD recognition or hospitalizations according to the ICD-10: F20 (schizophrenia), F25 (schizoaffective disorder) and G20 (Parkinson's disease) during the period 2017–2018.

### 2.3. Study procedures

#### 2.3.1. Definition of the index date

The index date corresponds to the date of clozapine initiation and was defined as

- The date of the first reimbursement when the initiation was considered in ambulatory care;
- The date of the middle of the hospital stay when the initiation was considered during a hospitalization. To consider the hospital initiation of clozapine, a hospitalization for SSA or PD diagnosis (with at least F20, F25 or G20 code diagnosis) with a date of discharge less than 7 days before the date of the first ambulatory reimbursement of clozapine must be listed in the PMSI database. Given the absence of

available data about medications in the PMSI when patients are hospitalized, we made the hypothesis that the middle of the stay was the most relevant and probable proxies for the real date of clozapine initiation. Concerning this hypothesis, sensitivity analysis has been done.

### 2.3.2. Definition of the follow-up period

The duration of follow-up extended from 2 weeks before the index date to 18 weeks after (which corresponds to the duration requiring weekly mandatory WBCM in France according to the summary of product characteristics).

### 2.3.3. Evaluation of WBCM

The regulatory requirements evaluated in our study for WBCM were:

- Before dispensing clozapine for the first time;
- Weekly during the first 18 weeks of clozapine treatment.

We analyzed all reimbursements for WBCM in a time window from 2 weeks before the index date to 18 weeks after. The expected number of WBCM was 1 before initiation and 1 per week of treatment during the first 18 weeks after the clozapine initiation with a total of 19 WBC biological tests per patient. In the case of clozapine drop-out during the follow-up period, the total number of expected WBCM was adjusted on the total number of weeks of treatment (i.e. one before plus weekly until 4 weeks after the last reimbursement for clozapine since treatments are usually given for a month).

Due to the particular settings of the French SNDS (see **Study oversight** part), we have no data about biological tests realized during hospitalization. For the analysis, we made the hypothesis that during a hospitalization, even in a specialized department (somatic or psychiatric ward), WBCM was performed at least weekly during the length of stay, in accordance with clozapine regulation.

## 2.4. Outcomes

The primary outcome was the proportion of high levels of WBCM compliance according to three different thresholds of completion ( $\geq 70\%$ ;  $\geq 80\%$ ;  $\geq 90\%$ ).

Secondary outcomes were (i) the proportion of SSA and PD subjects with  $\geq 100\%$  of WBCM realization and (ii) the identification of factors associated with high levels of WBCM compliance at the threshold of completion  $\geq 90\%$ .

## 2.5. Statistical analysis

Categorical data for individual and treatment characteristics were expressed in number and percentage. Quantitative data (length of hospitalization) was expressed in mean (days) and 95% confidence interval ( $IC_{95\%}$ ) and compared according to the disease's diagnosis using a Student's t-test.

For the primary outcome, the completion of WBCM was calculated as the number of WBCM observed over the number of WBCM expected (19 or less in case of clozapine drop-out). We set three different thresholds of completion: WBCM

observed/WBCM expected  $\geq 70\%$ ; WBCM observed/WBCM expected  $\geq 80\%$ ; and WBCM observed/WBCM expected  $\geq 90\%$ . Results were expressed as the percentage of the sample that achieves each threshold according to the main disease's diagnosis: SSA or PD.

As we set the index date of clozapine at the middle of the stay in case of hospital initiation, we performed a sensitivity analysis of the primary outcome with an index date on the first day of the hospital stay and the last day of the hospital stay. This sensitivity analysis was performed for the three thresholds of WBCM completion according to the main disease's diagnosis.

For the secondary outcomes, we characterized subjects meeting a threshold of 90% compliance. A descriptive analysis was performed for individuals (age, gender, presence of CMU-c, presence of ALD, presence of hospitalization during the follow-up period) and treatment (type of initial clozapine prescriber) characteristics. We compared the rates of good completion (90% threshold) according to the individual and treatment characteristics using a chi-squared test.

This analysis was stratified according to the diagnosis: SSA and PD subjects.

The level of significance was fixed at  $p < .05$ .

Statistical analyses were performed by the Healthcare Insurance Medical Department using the SAS-Enterprise Guide version 7.100.3.5419.

## 3. Results and statistical analysis

In the database, we identified 487 subjects with an initial clozapine reimbursement during year 2018. After the exclusion of subjects with unusable data ( $n = 94$ ) and unknown or nonretained diagnosis ( $n = 97$ ), we included 296 subjects in our cohort for analysis (Figure 1). For these 296 subjects, clozapine was considered as initiated while hospitalized for 159 (53.7%) and in ambulatory care for 137 (46.3%). There was significantly more initiation of clozapine during hospitalization for SSA subjects than PD subjects (114/160 (71.3%) vs. 45/136 (33.1%);  $p < .001$ ).

### 3.1. Characteristics of the subjects

A detailed description is presented in Table 1. The subjects included are slightly more than half with SSA (54.1%) and mainly male (59.8%). Nearly half of the population was less than 60 years old but this was unequally distributed: most SSA subjects were under 60 years old (86.3%), whereas most PD subjects were over 60 years old (91.9%). All PD subjects and all but 2 SSA subjects had an ALD recognition. One-third of the SSA subjects benefited from specific rights and were given access to full health-care coverage due to low income (CMU-c), whereas only 3 PD subjects were in this position. Regarding the prescriptions, almost all the clozapine initiations were from a public health system practitioner for the SSA subjects and merely two-thirds for the PD subjects. Hospitalization during the study period (1 week before and 18 weeks after first clozapine reimbursement) was observed in a large majority of SSA subjects ( $>80\%$ ) but was observed with slightly less than half of the PD subjects.

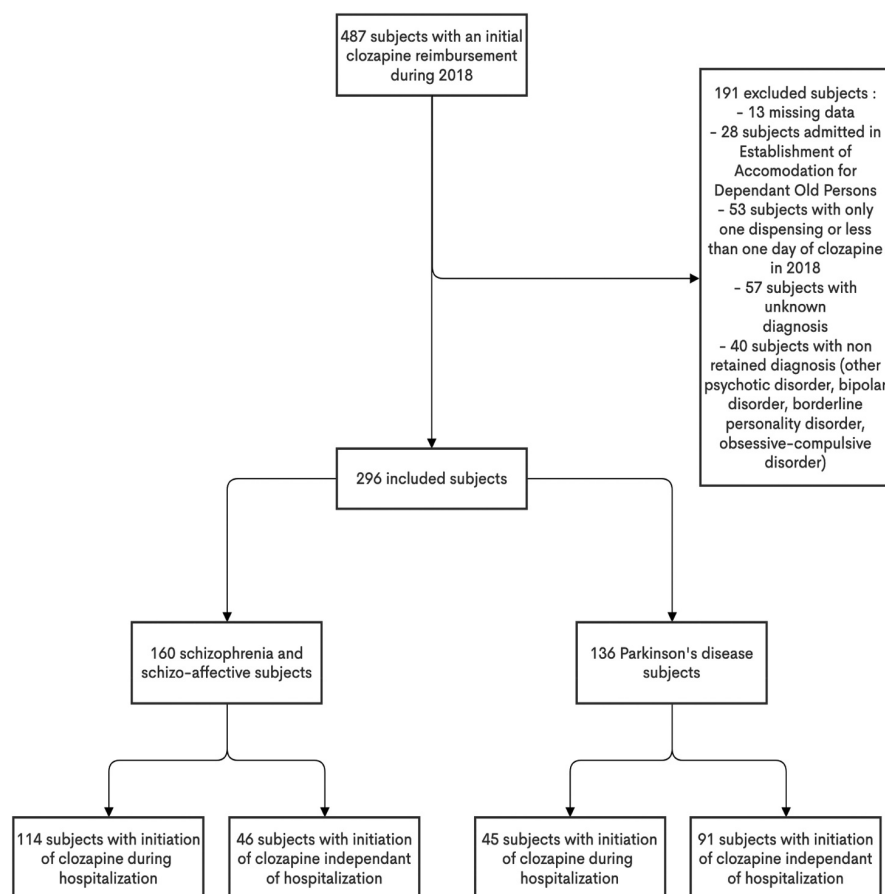


Figure 1. Flow chart of patients included and analyzed.

Table 1. Characteristics of the population.

	SSA	PD	Total
<b>Number of subjects</b>	160	136	296
<b>Age</b>			
< 60 yo	138 (86.3%)	11 (8.1%)	149 (50.3%)
<b>Gender</b>			
M	102 (63.8%)	75 (55.1%)	177 (59.8%)
<b>CMU-c beneficiary</b>			
Yes	55 (34.4%)	3 (2.2%)	58 (19.6%)
<b>ALD beneficiary</b>			
Yes	158 (98.8%)	136 (100%)	294 (99.3%)
<b>At least one hospitalization (-1 to +18 wk)</b>			
Yes	130 (81.3%)	65 (47.8%)	195 (65.9%)
<b>Prescriber</b>			
PHS	152 (95.0%)	89 (65.4%)	241 (81.4%)

Legend: SSA = schizophrenia and schizo-affective disorder, PD = Parkinson's disease, yo = years old, M = Male, CMU-c = Universal Complementary Healthcare Coverage ('Couverture maladie universelle complémentaire'), ALD = list of Chronic Disease Scheme beneficiaries ('Affection Longue Durée'), PHS = prescriber from Public Health System (if not, prescriber is from liberal activity), wk = weeks

For the 114 SSA subjects and the 45 PD subjects with initiation of clozapine while hospitalized, the mean duration of hospitalization was significantly longer ( $p < .001$ ) in the SSA group (mean: 82.6 days,  $IC_{95\%}[65.22-100.04]$ ) than in the PD patient group (mean: 23.9 days,  $IC_{95\%}[11.52-36.22]$ ).

### 3.2. Primary outcome

Results of good completion for WBCM according to the three thresholds and sensitivity analysis are detailed and represented in Figure 2 for SSA subjects and Figure 3 for PD

subjects. The lower the cutoff for the threshold of good realization was, the higher were the rates for WBC:

- $\geq 70\%$ : 78.1% of SSA subjects; 71.3% of PD subjects,
- $\geq 80\%$ : 70.0% of SSA subjects; 63.2% of PD subjects,
- $\geq 90\%$ : 56.9% of SSA subjects; 47.8% of PD subjects.

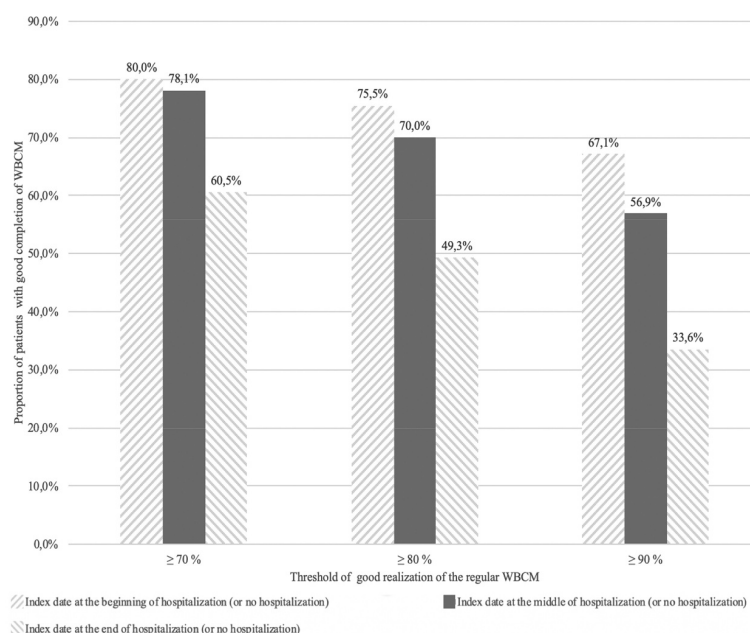
We would like to provide results of the sensibility analysis that were provided with the submitted manuscript :

A nonsignificant trend for higher rates for SSA subjects compared to PD subjects regardless of the threshold was observed ( $p > 0.05$ ).

In the sensitivity analysis of the index date, for all pathologies, the rates of high levels of WBCM compliance were higher when the hypothesized clozapine initiation was set on the first day of hospital admission, followed by when the index date was set at the middle of the length of the stay, and then when the index date was set as the day of discharge from hospital. The differences between the bounds of the index date sensitivity analysis were greater for the 90% threshold for SSA and PD subjects.

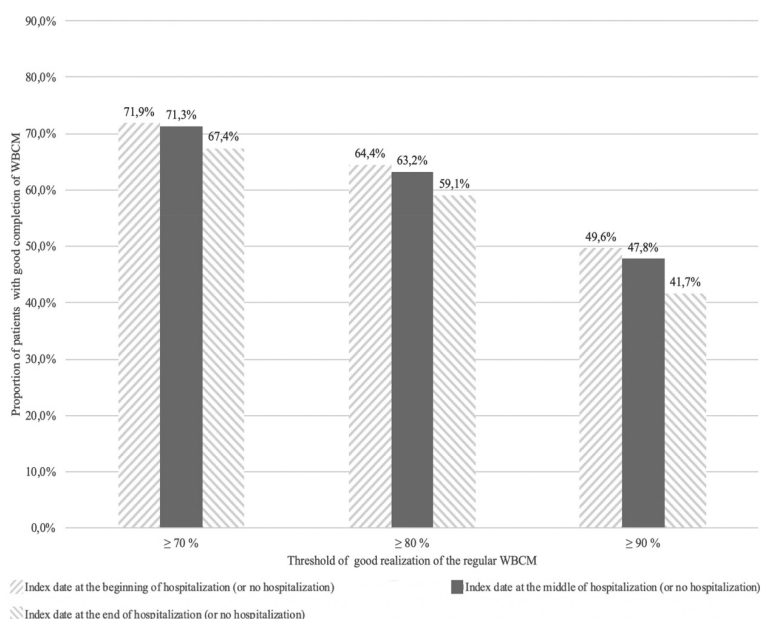
### 3.3. Secondary outcomes

Of the 296 subjects, 127 (42.9%) have  $\geq 100\%$  of WBCM compliance (some subjects had realized more WBCM than expected). Half of the SSA subjects (50.6% (81/160)) and a third of the PD subjects (33.8% (46/136)) have  $\geq 100\%$  of



**Figure 2.** Percentage of high levels of WBCM compliance according to different thresholds ( $\geq 70\%$ ,  $\geq 80\%$ ,  $\geq 90\%$ ) for schizophrenia and schizoaffective disorder subjects.

WBCM – white blood cell monitoring. Each category on the x-axis represents a threshold defining the good realization of the regular WBCM and the y-axis represents the percentage of subjects who achieved this threshold of completion of WBCM. Full grey columns of the histogram represent the main analysis with an index date of clozapine at the middle of hospitalization (or no hospitalization), striped grey columns represent the bound of the index date at the beginning of the hospitalization (or no hospitalization) and at the end of the hospitalization (or no hospitalization) of the sensitivity analysis. Depending on when the index date was set, number of subjects included in the analysis could vary because the index date became or was no longer included in the recruitment period.



**Figure 3.** Percentage of high levels of WBCM compliance according to different thresholds ( $\geq 70\%$ ,  $\geq 80\%$ ,  $\geq 90\%$ ) for Parkinson Disease subjects.

WBCM – white blood cell monitoring. Each category on the x-axis represents a threshold defining the good realization of the regular WBCM and the y-axis represents the percentage of subjects who achieved this threshold of completion of WBCM. Full grey columns of the histogram represent the main analysis with an index date of clozapine at the middle of hospitalization (or no hospitalization), striped grey columns represent the bound of the index date at the beginning of the hospitalization (or no hospitalization) and at the end of the hospitalization (or no hospitalization) of the sensitivity analysis. Depending on when the index date was set, number of subjects included in the analysis could vary because the index date became or was no longer included in the recruitment period.

for fig 2. Sensitivity analysis of the index date: Beginning of hospitalization (or no hospitalization)  $\geq 70\%$  124 (80,0%)  $\geq 80\%$  117 (75,5%)  $\geq 90\%$  104 (67,1%) End of hospitalization (or no hospitalization)  $\geq 70\%$  92 (60,5%)  $\geq 80\%$  75 (49,3%)  $\geq 90\%$  51 (33,6%) and for fig 3. Sensitivity analysis of the index date: Beginning of hospitalization (or no hospitalization)  $\geq 70\%$  97 (71,9%)  $\geq 80\%$  87 (64,4%)  $\geq 90\%$  67 (49,6%) End of hospitalization (or no hospitalization)  $\geq 70\%$  89 (67,4%)  $\geq 80\%$  78 (59,1%)  $\geq 90\%$  55 (41,7%)

**Table 2.** Comparison of WBCM good realization according to the threshold of  $\geq 90\%$  according to individual characteristics for SSA and PD.

		SSA		PD	
		n (%)	p-value	n (%)	p-value
<b>Number of subjects with good completion/number total of subjects</b>		91/160 (56.9%)		65/136 (47.8%)	
<b>Age</b>	< 60 yo	78/138 (56.5%)	0.82	5/11 (45.5%)	0.87
	$\geq 60$ yo	13/22 (59.1%)		60/125 (48.0%)	
<b>Gender</b>	M	55/102 (53.9%)	0.32	36/75 (48.0%)	0.96
	F	36/58 (62.1%)		29/61 (47.5%)	
<b>ALD beneficiary</b>	Yes	89/158 (56.3%)	0.22	65/136 (47.8%)	NA
	No	2/2 (100%)		0/0	
<b>CMU-c beneficiary</b>	Yes	35/55 (63.6%)	0.21	1/3 (33.3%)	0.61
	No	56/105 (53.3%)		64/133 (48.1%)	
<b>Prescriber</b>	PHS	89/152 (58.6%)	0.06	44/89 (49.4%)	0.60
	Liberal	2/8 (25.0%)		21/47 (44.7%)	
<b>Hospitalization (at least one between -1 and +18 wk)</b>	Yes	82/130 (63.1%)	0.001**	36/65 (55.4%)	0.09
	No	9/30 (30.0%)		29/71 (40.8%)	

Legend: SSA = schizophrenia and schizoaffective disorder, PD = Parkinson's disease, yo = years old, F = Female, M = Male, CMU-c = Universal Complementary Healthcare Coverage ('Couverture maladie universelle complémentaire'), ALD = list of Chronic Disease Scheme beneficiaries ('Affection Longue Durée'), PHS = prescriber from Public Health System, wk = weeks, NA = Not applicable

WBCM compliance. For SSA and PD subjects with a hospitalization during the follow-up period, proportion of subjects with  $\geq 100\%$  of WBCM compliance was 56.9% (74/130) and 46.2% (30/65). Subjects with  $\geq 100\%$  of WBCM compliance and a hospitalization during the follow-up period represent, respectively, 91.4% (74/81) and 65.2% (30/46) of SSA and PD subjects with a  $\geq 100\%$  of WBCM compliance.

The results for the factors associated with high levels of WBCM compliance ( $\geq 90\%$ ) are presented in Table 2. Neither age (< or  $\geq 60$  y.o.) nor gender was associated with a significantly better realization of WBCM (90% threshold) in the SSA group and in the PD group. No statistical association was found concerning ALD or CMU-c status and high levels of WBCM compliance in the two groups. A merely significant trend ( $p = .06$ ) was found regarding the association between high levels of WBCM compliance and prescriber of clozapine from the Public Health System (compared to liberal practitioner) in the SSA group. This trend was not observed in the PD group.

Regardless of diagnosis, the presence of at least one hospitalization during the follow-up period was associated with a better realization of WBCM at the threshold of 90% (118/195 (60.5%) vs. 38/101 (37.6%);  $p < .001$ ). The presence of a hospitalization during the follow-up period was significantly associated with high levels of WBCM compliance for SSA subjects ( $p = .001$ ) and a trend for higher rates for PD subjects ( $p = .09$ ) is observed.

## 4. Discussion

### 4.1. Main result

In the present study, we estimated the good realization of WBCM during the first 18 weeks of clozapine treatment using the proxy of claims reimbursements from the SNDS data. To the best of our knowledge, this study is the first to assess the conformity of practices of the regulatory oversight of clozapine for either condition of its marketed indications: SSA and PD. According to the threshold of 90% completion, the rates of high levels of WBCM compliance in our sample were 56.9% (from 33.6% to 67.1% according to the sensitivity analysis) for

SSA subjects and 47.8% (from 41.7% to 49.6% according to the sensitivity analysis) for PD subjects. This study, which is a global inventory, found rather good results. However, we observed for some SSA and PD subjects a nonoptimal compliance.

The previous study by Ingimarsson et al. [13] with a sample of 201 Icelandic subjects with schizophrenia showed that only 14.5% of the subjects had weekly monitoring of neutrophil counts and 26.5% of the subjects were monitored every 1–2 weeks during clozapine initiation. Our results were better than these previous findings, even for the more demanding threshold of high levels of WBCM compliance ( $\geq 90\%$ ). One possible explanation was that despite similar guidelines in Iceland and France, WBCM is not mandatory but only recommended in Iceland.

By its mandatory nature, WBCM realization should be 100%. Our results highlight a gap between guidelines and practice concerning the monitoring and thus the need for an evaluation of what is done in real-life conditions, especially after hospital discharge. In France, to explore this issue of interest in a large part of the general population, the only way is the SNDS database as it provides information on almost all the population about claims of reimbursement of paramedical acts for outpatients [15].

In a previous study using SNDS data in the same French area [17], which assessed metabolic syndrome monitoring for subjects with antipsychotics, rates of minimal laboratory test monitoring were dramatically low, with less than 3% over 1 year. Metabolic syndrome is a less striking and directly lethal compared to agranulocytosis or myocarditis; in this way, patient or prescriber could be less careful of the metabolic syndrome monitoring than WBCM. In this previous study, all subjects with a first prescription of antipsychotics were selected, which is a different population (clozapine was nearly totally absent from this database) than selected in the present study because we have 'young' antipsychotic users in one side compared to treatment-resistant SSA or advanced PD subjects in the other side. It is possible that the major differences observed between these two studies can be partly explained by these different methodology approaches.

Even if a slight trend of better monitoring for the subjects with SSA than for the subjects with PD seemed to be observed, the results of WBCM compliance are in a similar direction. Symptoms of SSA, such as delusions, persecution or negative symptoms, can lead to mistrust and social isolation that can interfere with patient participation in his or her own oversight due to lack of treatment and care adherence [12]. When clozapine is prescribed to far advanced PD subjects, cognitive impairments are generally more pronounced at this stage of the disease. These cognitive impairments can partially jeopardize compliance. Among the antipsychotics, clozapine has the best efficacy in many ways [6] and the effectiveness of antipsychotics can lead to a better insight and recognition of the disease by the subject. So, the subject becomes more involved in his or her care [18] – including laboratory test monitoring compliance.

#### 4.2. A major factor for compliance: hospitalization

Clozapine was mainly initiated during hospitalization for SSA subjects (71%) but less for PD subjects (33%). The only characteristic that was significantly associated with high levels of WBCM compliance is the presence of hospitalization during the follow-up period for SSA subjects. As seems *de facto* logical for SSA subjects, we also see a trend of high levels of WBCM compliance associated with the hospitalization in PD subjects, while they are less hospitalized for the initiation of clozapine and during the follow-up period. Hospitalizations were significantly longer for SSA subjects compared to PD subjects and we assumed that WBCM was correctly performed during hospitalization.

For SSA subjects with optimal compliance ( $\geq 100\%$  WBCM completion), they mainly had been hospitalized (91.4%) at least once during the follow-up period. Although hospitalization can be reflective of a more severe pathology [19,20], for SSA subjects the mean length of stay after clozapine initiation (theoretical initiation date at the middle of 82.6 days) is just over 40 days and covers one-third of the total follow-up period. This can tend to show that even subjects with severe pathology can be compliant with WBCM once discharged from hospital after clozapine hospital initiation.

As hospitalizations were longer for SSA subjects, we see in the sensitivity analysis for the index date that ranges are bigger for SSA subjects, notably for the bound *end of hospitalization*.

For PD subjects for whom clozapine is not a curative treatment, symptoms require lower daily dosages, and therefore a shorter titration period, that can explain in part differences in hospitalization lengths. If it is highly unlikely for SSA subjects that clozapine was introduced the day of discharge from the hospital. Nevertheless, we can still observe that, at least, more than a third (33.6%) have  $\geq 90\%$  of WBCM completion and more than 60% of SSA subjects have  $\geq 70\%$  of WBCM completion. Comparatively, less than a third (9/30) of never hospitalized SSA subjects have  $\geq 90\%$  of WBCM completion.

All of these arguments converge on the benefit of the initiation of clozapine during a hospitalization for further compliance of outpatients. Nevertheless, decreased rates of WBCM

when clozapine was considered to be introduced at the end of hospitalization, while unlikely, probably showed that WBCM was not performed weekly for longer than the first 18 weeks.

With SSA, the lack of insight and cognitive impairments of the patient can lead the prescriber to think that treatment adherence and laboratory test follow-ups will not be done by the patient once discharged from the hospital. Our data suggest that it could be a misconception. Legge *et al.* showed subjects with a first course of clozapine dropped out for the tiresome characteristic of WBCM for only 3% of them [21]. The notion that poor adherence is a misconception is consistent with a study by Ingimarsson [22] that showed that among antipsychotics, clozapine was the treatment with the best adherence over time. In other words, the benefits from intra-hospitalization initiation of clozapine can be conserved at discharge.

#### 4.3. Strengths and weaknesses

In France, the SNDS covers 99% of the French population and provide a database about claims of reimbursement of medical and paramedical acts [15]. Our sample's originality is based on recruiting both SSA and PD subjects, and its size is larger than the existing Ingimarsson study. Despite this, exploitation of a regional component of SNDS database has two limitations that prevent us from a global extrapolation of our results: the small size of our cohort and the regional recruitment that reflects a diversity of practices, for example, clozapine can be introduced either in hospital or in ambulatory consultation. The purpose of our study is to assess compliance with the guidelines regarding WBCM. Many other factors can also influence this compliance as quality of information and therapeutic alliance. In this way, how information on WBCM and its mandatory nature are passed on from the practitioner to the patient is a key element to compliance.

The major bias in our methodology was the nonavailable data during hospitalization in the SNDS. It implied absence of data concerning medication dispensed and absence of data concerning WBCM realization during hospitalization. We tended to overcome these two problems. First, in performing a sensitivity analysis on the theoretical date of the index date of clozapine initiation during hospitalization: at the beginning, middle, and end of hospitalization stay. The sensitivity analysis appreciated the results variability according to the theoretical date of clozapine initiation. Second, we considered that WBCM was correctly performed during the hospitalization time (including day-time hospitalization) – that may have led to an overestimation in the results, notably for SSA subjects with longer hospitalizations. The weight of hospitalization in compliance was considered *via* the sensitivity analysis. Clozapine initiation at the first or the last day of hospitalization defined the two time limits for the introduction of clozapine during hospitalization. This method allows us to estimate the variability of the results induced by our hypothesis of initiation date. We thus see this way that the weight of hospitalization is less important for the PD than the SSA subjects. Another limitation in the interpretation of our results is the lack of data as clinical endpoints, such as the severity of the

disease and possible cognitive impairments that may negatively impact compliance. Conversely, the presence of family or institutional support that may facilitate compliance is also unknown.

Despite its major limitations, SNDS database is still the powerful pharmacoepidemiologic tool available in France to assess the compliance of WBCM for outpatients in the general population.

In the sensitivity analysis, we choose to pool subjects with an ambulatory initiation and hospital initiation of clozapine. We made this choice since the important parameter was not so much to know whether there was a hospitalization but rather to know if this hospitalization led to a change in the date of initiation with regard to the first ambulatory reimbursement.

Only SSA and PD subjects were considered for inclusion in this study because the WBCM recommendations are clearly provided only in these conditions. Our methodology did not allow us to directly compare these populations toward WBCM compliance. Nevertheless, according to the main indications we can think that clozapine is prescribed as an etiological treatment in SSA, whereas a symptomatic treatment for PD psychotic symptoms and behaviors. This difference could also explain a potential different investment in clozapine and its surveillance by both subject and prescriber.

There were 97 subjects in the database with clozapine initiation, although unknown or other primary diagnoses were recorded (such as bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder), which are not indications of clozapine. This raises two points: first, the reliability of the diagnosis encoded in the database and its potential nonconcordance with the patient clinical situation and this factor then raises the question of off-label prescription of clozapine. These points can be biased in the extrapolation of our results to all patients as even an off-label prescription for clozapine requires regular WBCM. Moreover, the reported data of our study only showed WBCM realization for those initiated on clozapine but not those who have been eligible but not started clozapine for different reasons (such as reluctance and/or predictable noncompliance with weekly WBCM) and we cannot neglect the fact that patients with clozapine initiation were maybe 'selected' by their physician as they thought their patient will be compliant for biological monitoring. Thus, our results could appear better than if clozapine had been introduced in all subjects with a theoretical indication.

#### 4.4. Perspectives

Agranulocytosis, the striking, potentially lethal, iatrogenic adverse event of clozapine administration that was described in the provocatively named paper by Cohen 'Prescribers fear as a major side-effect of clozapine' [23]. Bogers et al. estimated that a theoretical rate of 12–18% of schizophrenia subjects using clozapine is expected [24]. This rate is not close to being reached. The rate of clozapine prescription is estimated at 3% in France [25] and 2% in the USA for schizophrenia [24]. The cumbersome and restraint characteristics of clozapine hematological monitoring during the first 18 weeks are key barriers

to its prescription and one of the reasons for its underutilization [11]. In France, a clozapine notebook is supposed to be given to each patient, this one allowing to record the daily dose and the results of the WBCM. This notebook is supposed to be fulfilled after each biological result and to be checked by hospital and outpatient pharmacies before each clozapine delivery. Apart from this, to our knowledge, in the area of this study, there is no other standardized reminders, such as phone application, call or text messages to facilitate outpatient compliance. Institutional and training programs for prescribers to facilitate clozapine prescription have been implemented with positive results [26,27]. New methods of WBCM, such as capillary sampling [28], or locally arrangement and reminders for patients or their caregivers can be an interesting way to enhance compliance and simplify follow-up clozapine laboratory testing.

The *ad hoc* laboratory test monitoring remains important in at least two manners. First, if the prescriber's fear of clozapine-induced agranulocytosis is a barrier to its prescription, recent data have revealed that systematic WBCM dramatically lowered agranulocytosis incidence to 1% or even less than 0.38% of those receiving a clozapine prescription [10]. Also, SSA and PD subjects are vulnerable populations with frequent somatic comorbidities that are inadequately supported [29,30]. Regular laboratory test monitoring associated with a frequent medical evaluation is a cornerstone in the early detection and prevention of debilitating pathologies, such as malnutrition, cancer, or other conditions. In the study by Stroup et al. [31], subjects under clozapine benefited from more ambulatory care than those with other antipsychotics. Thus, even if our results may appear satisfactory, they reflect a nonoptimal practice. It would be interesting, in view of the benefits of clozapine and its monitoring, to understand – and act on – the reasons for a completion of WBCM <100%.

In our study, we used the SNDS to evaluate the good realization of WBCM for new users of clozapine in real-life conditions. We observed rather good results for SSA and PD subjects and highlighted the importance of hospitalization previous to ambulatory care for compliance. Other studies using different methodologies crossing epidemiological data and clinical endpoints are strongly needed to confirm and complete our results.

#### Funding

This paper was not funded.

#### Declaration of interest

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

#### Reviewer disclosures

Peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.



## Ethics approval

Data were extracted and analyzed according to the French national agency regulating data protection laws (CNIL). The study was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki

## Consent to participate

NA

## Consent to publication

NA

## Data availability statement

All datasets generated for this study are included in the manuscript.

## Code availability

Statistical analyses were performed by the Healthcare Insurance Medical Department using SAS Enterprise software.

## Author contributions

- Edouard-Jules LAFORGUE: Conceptualization, Writing – Original Draft, Writing – Review & Editing
- Marie GRALL-BRONNEC: Conceptualization, Writing – Review & Editing
- Marion ISTVAN: Writing – Review & Editing
- Marylène GUERLAIS: Writing – Review & Editing
- Anicet CHASLERIE: Methodology, Formal analysis, Writing – Review & Editing
- Pascal ARTARIT: Methodology, Formal analysis, Writing – Review & Editing
- Genevieve VALLOT: Methodology, Formal analysis, Writing – Review & Editing
- Pascale JOLLIET: Writing – Review & Editing, Supervision
- Caroline VICTORRI-VIGNEAU: Conceptualization, Methodology, Writing – Review & Editing

## ORCID

Edouard-Jules Laforgue  <http://orcid.org/0000-0002-7400-1212>  
 Marion Istvan  <http://orcid.org/0000-0001-7386-3075>  
 Anicet Chaslerie  <http://orcid.org/0000-0002-9144-2239>  
 Pascale Jolliet  <http://orcid.org/0000-0003-0191-9249>  
 Marie Grall-Bronnec  <http://orcid.org/0000-0003-0722-7243>  
 Caroline Victorri-Vigneau  <http://orcid.org/0000-0002-3745-2532>

## References

Papers of special note have been highlighted as either of interest (\*) or of considerable interest (\*\*) to readers.

1. Nielsen J, Young C, Ifteni P, et al. Worldwide differences in regulations of clozapine use. *CNS Drugs*. 2016;30(2):149–161.
2. Base de données publique du médicament. Résumé des caractéristiques du produit - CLOZAPINE BIOGARAN 100 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments 2020. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

[affichageDoc.php?specid=61491877&typedoc=R](#) (accessed December 20, 2019).

3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Rang and Dale's pharmacology. Edinburgh: Elsevier; 2020.
4. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):789–796.
5. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951–962.
6. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939–951.
- Huhn et al., Superior efficacy of clozapine
7. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
8. Huguet G, Lillo-Le Louet A, Darnige L, et al. [Clozapine rechallenge in resistant schizophrenia disorder affecting "super sensitive" patients, after neutropenia under clozapine: a case report]. *Encephale*. 2013;39(Suppl 1):S42–48.
9. Honigfeld G. Effects of the clozapine national registry system on incidence of deaths related to agranulocytosis. *Psychiatr Serv*. 1996;47:52–56.
10. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, et al. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(Suppl 3):3–7.
11. Ismail D, Tounsi K, Zolezzi M, et al. A qualitative exploration of clozapine prescribing and monitoring practices in the Arabian Gulf countries. *Asian J Psychiatr*. 2019;39:93–97.
12. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, et al. Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(4):355–371.
13. Ingimarsson O, MacCabe JH, Haraldsson M, et al. Neutropenia and agranulocytosis during treatment of schizophrenia with clozapine versus other antipsychotics: an observational study in Iceland. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):441.
- Ingimarsson et al., A previous study with different methodology for WBCM compliance
14. Gérardin M, Rousselet M, Caillet P, et al. French national health insurance database analysis and field study focusing on the impact of secure prescription pads on zolpidem consumption and sedative drug misuse: ZORRO study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(6):e027443.
15. Scailteux L-M, Droitcourt C, Balusson F, et al. French administrative health care database (SNDS): the value of its enrichment. *Therapies*. 2019;74(2):215–223.
16. 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):954–962.
- Bezin et al., Description of the SNDS tool
17. Bulteau S, Le Pierres M, Artarit P, et al. Advocacy for better metabolic monitoring after antipsychotic initiation: based on data from a French health insurance database. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;1–9. DOI:10.1080/14740338.2021.1851678
18. Mohamed S, Rosenheck R, McEvoy J, et al. Cross-sectional and longitudinal relationships between insight and attitudes toward medication and clinical outcomes in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009;35(2):336–346.
19. Glick HA, Li P, Harvey PD. The relationship between Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) schizophrenia severity scores and risk for hospitalization: an analysis of the CATIE Schizophrenia Trial. *Schizophr Res*. 2015;166(1–3):110–114.
20. Kiviniemi M, Suvisaari J, Isohanni M, et al. The characteristics and outcomes of hospitalised and outpatient-treated first-onset

- schizophrenia patients: a 5-year register linkage study. *Int J Clin Pract.* 2013;67(11):1105–1112.
21. Legge SE, Hamshere M, Hayes RD, et al. Reasons for discontinuing clozapine: a cohort study of patients commencing treatment. *Schizophr Res.* 2016;174(1–3):113–119.
    - **Legge et al., Reasons for clozapine drop-out**
  22. Ingimarsson O, MacCabe JH, Haraldsson M, et al. Clozapine treatment and discontinuation in Iceland: a national longitudinal study using electronic patient records. *Nord J Psychiatry.* 2016;70(6):450–455.
  23. Cohen D. Prescribers fear as a major side-effect of clozapine. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130(2):154–155.
  24. Bogers JPAM, Schulte PFJ, Van Dijk D, et al. Clozapine Underutilization in the Treatment of Schizophrenia: how Can Clozapine Prescription Rates Be Improved? *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(2):109–111.
    - **Bogers et al., Inventory of reasons for clozapine underutilization and how improve its prescription**
  25. Mouaffak F, Foulon S, Smail F, et al. Clozapine: les dernières recommandations de la FDA et nous ... *L'Encéphale.* 2016;42(6):600–601.
  26. Verdoux H, Quiles C, Bachmann CJ, et al. Prescriber and institutional barriers and facilitators of clozapine use: a systematic review. *Schizophr Res.* 2018;201:10–19.
  27. Wheeler AJ. Treatment pathway and patterns of clozapine prescribing for schizophrenia in New Zealand. *Ann Pharmacother.* 2008;42(6):852–860.
  28. Bogers JPAM, Bui H, Herruer M, et al. Capillary compared to venous blood sampling in clozapine treatment: patients' and healthcare practitioners' experiences with a point-of-care device. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(3):319–324.
  29. Leucht S, Burkard T, Henderson J, et al. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;116(5):317–333.
  30. McLean G, Hindle JV, Guthrie B, et al. Co-morbidity and polypharmacy in Parkinson's disease: insights from a large Scottish primary care database. *BMC Neurol.* 2017;17(1):126.
  31. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, et al. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. *AJP.* 2015;173(2):166–173.

# Discussion

## Discussion générale

### I. Résultats généraux

Les différents travaux de cette thèse avaient comme déterminant commun de s'intéresser aux facteurs associés au mésusage des psychotropes. Suivant la dichotomie proposée par différents auteurs pour séparer les mésusages liés à des prescriptions non-conformes et liés à des usages inappropriés, nous avons relevé des éléments importants pour comprendre les raisons de ces mésusages.

Pour les prescriptions non-conformes, la littérature évoquait la perception des prescripteurs quant aux réglementations et RBP. Nous avons montré au travers de l'exemple du zolpidem qu'une réglementation ou recommandation nouvellement émise, lorsqu'elle était perçue négativement par les prescripteurs, était moins associée à une modification des habitudes de prescription par les prescripteurs. Ces données sont d'importance car la littérature de mesure d'impact d'une réglementation de santé est pauvre et ne s'était pas intéressée à la question spécifique des hypnotiques jusqu'ici. Dans ce travail, nous avons choisi une réglementation et non une recommandation, nul prescripteur n'est censé s'y soustraire. Toutefois, la réglementation de 2017 n'appelait pas directement à ne plus prescrire de zolpidem. La démonstration d'une certaine efficacité de cette mesure vue sur les données de pharmaco-épidémiologie de vente de zolpidem démontre qu'elle a néanmoins impacté le processus de prescription des médecins. La « contrainte » de la prescription sécurisée a possiblement réintroduit un processus analytique sur le bien-fondé de cette prescription chez le prescripteur « ce traitement est-il nécessaire pour ce que je veux traiter chez mon patient ? », en opposition à une prescription ou un renouvellement automatique. Ainsi, bien que cette mesure, si l'on reprend le cadre de la prescription rationnelle de l'OMS se positionnait sur l'acte de prescrire *stricto sensu* (étape 4), elle a vraisemblablement eu une efficacité par une action sur les étapes précédentes de définition des objectifs thérapeutiques et du traitement adéquat (étapes 2 et 3).

L'hétérogénéité des malades est également un frein fréquemment rencontré à l'application des recommandations. Si la clozapine est sous-utilisée, elle est aussi prescrite trop tardivement. Nous avons montré que l'hétérogénéité des parcours médicamenteux des sujets avec schizophrénie peut allonger encore plus le délai avant traitement (article 2). *Le bon traitement au bon moment* est ainsi un paramètre lié certes à la maladie mais aussi au profil du sujet : prescrire un traitement à la surveillance contraignante va différer chez un patient qui n'a eu que peu de couverture antipsychotique prolongée et potentiellement inobservant (comme le cluster 1) comparativement à un sujet ayant l'habitude de prendre un traitement de façon prolongée. Si les recommandations préconisent à l'unisson une prescription de la clozapine dès que deux séquences par antipsychotiques ont été bien conduites mais sans succès, ni la pluralité des anamnèses thérapeutiques, ni les différentes caractéristiques questionnées par nos données ne sont implémentées dans les algorithmes des recommandations. Il est également peu fait état de comment maximiser la réalisation de l'observance pourtant essentielle.

Pour les BZD/Z, illustrant à l'inverse le mésusage par excès, nous avons mis en évidence également la diversité des malades comme facteur de résistance aux politiques de déprescription. Dans nos travaux, nous avons choisi d'étudier la question de la dépendance non comme un usage inapproprié par le patient, mais comme un facteur d'hétérogénéité des malades. Effectivement, la dépendance, si elle peut être un frein légitime à l'arrêt de cette prescription, de même que la survenue de symptômes de sevrage qui peut lui être consubstantielle, n'était pas présente pour l'ensemble des consommateurs chroniques. La dépendance elle-même est plurielle avec des enjeux différents en fonction des vulnérabilités individuelles et des différents contextes. Les campagnes concernant les prescriptions et déprescriptions de BZD/Z portées par la HAS, ainsi que les fiches BUM, évoquent ces différents paramètres : mesurer l'attachement des patients à leurs BZD/Z, chercher une co-addiction, un EDC, un trouble anxieux, etc. et le cas échéant proposer une prise en charge spécialisée conjointe. Les difficultés dans cette situation vont se situer potentiellement dans les soins primaires : capacité à diagnostiquer ces différentes situations pour le généraliste et disponibilité des soins spécialisés requis.

L'application d'une réglementation peut également questionner le prescripteur sur l'intérêt et l'efficacité de celle-ci pour son patient, comme cela avait été évoqué dès les premières recherches de 1999 sur les freins d'applications aux recommandations (Cabana et al., 1999). Dans l'article 5, nous montrons que l'impact de la réglementation du zolpidem n'a effectivement pas été identique dans les deux populations de consommateurs visés par la

réglementation. Des données dans la publication relative à ce travail suggèrent la possibilité d'un report vers une autre substance psychoactive, parfois au risque plus élevé (Laforgue et al., 2022). A ce titre le prescripteur, bien que conscient du mésusage du traitement, peut légitimement se demander l'intérêt de modifier sa prescription et d'avoir à choisir entre deux maux.

Pour ce qui concerne les usages inappropriés liés aux patients, le changement de paradigme du modèle de relation médecin/malade modifie les implications de chacun de ces acteurs. Le patient gagne en autonomie et en responsabilité dans son traitement. Cela peut dériver vers une plus grande *désobéissance* à la prescription, comme citée par certains praticiens dans les études de Hobbs et Lugtenberg (Hobbs & Erhardt, 2002; Lugtenberg et al., 2011). Néanmoins, le choix éclairé co-construit entre le médecin et le malade est plus avantageux à bien des points, notamment pour l'observance. Les données issues des études cliniques apportées par les recommandations vont servir d'informations échangées entre le praticien et le patient pour un choix de traitement personnalisé et accepté par le patient (Kernot et al., 2019). La responsabilisation du malade vis-à-vis de son traitement n'est pas le laisser s'en occuper seul. Cette dynamique s'accompagne et est supportée par le médecin, la qualité de l'information délivrée par le médecin est la condition d'une responsabilisation efficiente. L'article 6 souligne la méconnaissance du traitement par le sujet qui est ainsi exposé au mésusage avec notamment le risque de iatrogénie. Dans la population particulière des sujets âgés, on pense évidemment aux prescriptions multiples de différentes classes médicamenteuses du fait des pathologies diverses s'accumulant avec l'âge et des interactions médicamenteuses qui vont en découler aux conséquences potentiellement graves (troubles cognitifs, chutes, etc.). Pour les prévenir, le malade doit pouvoir dire ce qu'il prend à un nouveau médecin rencontré et être informé sur les risques de ceux-ci, notamment en cas d'automédication. L'article 7 montre que la surveillance hématologique des sujets avec schizophrénie initiant de la clozapine n'est pas parfaite, mais néanmoins réalisée pour peu qu'une certaine tolérance soit accordée sur le taux de réalisation de celle-ci. Il nous semble important de souligner que bien que nous ayons étudié ces deux situations dans les usages inappropriés liés aux patients, ces situations sont également présentes dans les étapes de la prescription rationnelle de l'OMS, elles sont donc là aussi dépendantes du médecin. La transmission de l'information sur l'intérêt du traitement, ces bénéfices attendus, ces risques, sa surveillance nécessaire correspond à l'étape 5 et prépare le bon déroulement de l'étape 6. Cela nécessite une alliance thérapeutique passant par une transparence de l'information et une qualité de la communication.

## II. Un mésusage aux points communs avec le mésusage des traitements somatiques

Nous avons investigué les raisons du mésusage des psychotropes en nous appuyant sur une liste de barrières évoquées majoritairement par des médecins généralistes à destination de traitements « somatiques ». Force est de constater que ces mésusages partagent des caractéristiques.

Les difficultés pour les médecins généralistes à appliquer les RBP et réglementations, démontrées pour le zolpidem dans notre travail de thèse, a également été vu sur des domaines variés tels que la prise en charge de la dyslipidémie, le dépistage du cancer colo-rectal ou prostatique ou encore le repérage des consommations problématiques d'alcool (Sebo et al., 2017). La question des manifestations de sevrage chez les patients consommateurs de BZD/Z pérennisant les prescriptions prolongées est également retrouvée comme motif de prescription prolongée des IPP (Esteves et al., 2017). Pour ces deux classes, la même interrogation reste en suspens lors de la survenue de symptômes à l'arrêt : sevrage, rechute ou rebond ?

Les difficultés d'application des réglementations et recommandations du fait de la diversité des sujets est un problème récurrent. Dans le rapport Bégau et Costagliola, les auteurs évoquent des RCP « imprécis et peu adaptés à la pratique de soins primaires », de même pour les recommandations, élaborées généralement pour un sujet « monopathologie » (Bégau & Costagliola, 2013). Ce constat est particulièrement criant pour les sujets âgés qui sont les plus forts consommateurs de médicaments, mais également les plus comorbides et les plus sujets à iatrogénie. L'illustration de cette inadéquation entre recommandations et pratique en vie réelle est vue avec l'exemple de la partie sur les raisons du mésusage (où plusieurs recommandations étaient appliquées pour une patiente virtuelle de 79 ans) où l'application conjointe des différentes recommandations étaient génératrices d'interactions médicamenteuses antagonistes, voire de iatrogénie (Boyd et al., 2005). Ce problème est également vrai lorsqu'il existe plusieurs recommandations pour une même pathologie ou condition. Nous avons vu les recommandations fréquentes d'éviter les BZD/Z à demi-vie longues chez les sujets âgés, mais également le fort risque de dépendance dans cette population notamment associée au syndrome de sevrage, or les BZD de demi-vie courte sont également plus à risque de survenue de syndrome de sevrage et d'effets rebond, amenant à l'augmentation du nombre de prises

quotidiennes... La pluralité des recommandations peut également être à l'origine de discordances pour différentes recommandations entre elles. A titre d'exemple, l'olanzapine classiquement reconnue comme traitement de première intention de la schizophrénie ou de la manie aiguë, commence à être reléguée en seconde intention dans certaines recommandations du fait de sa iatrogénie métabolique (Galletly et al., 2016; Yatham et al., 2018). Toutefois, si cette pluralité de choix peut amener une confusion chez les prescripteurs, elle est également une opportunité. Tous les traitements ne sont pas égaux au sein d'une même classe, que ce soit en termes de profil d'efficacité ou d'effets indésirables. Ces différences vont donc permettre d'adapter au mieux le traitement choisi au profil du patient (efficacité recherchée, effets indésirables prédictibles et potentiellement plus ou moins acceptés par le patient).

Le défaut de connaissance de l'indication par les patients n'est pas propre aux BZD/Z et a été retrouvé pour d'autres classes médicamenteuses dans la littérature. Avec des méthodologies très hétérogènes pour mesurer cette connaissance, des chiffres entre 45% et 90% de mauvaise connaissance par les sujets âgés pour des traitements toutes classes confondues ont été mentionnés (Akici et al., 2004; Chan et al., 2013; Chung & Bartfield, 2002; Jaye et al., 2002). Un point récurrent entre ces données antérieures et les nôtres est le bas niveau éducatif comme prédicteur d'une mauvaise connaissance. Cela pointe la vigilance à porter par le médecin au moment de la transmission de l'information : en plus de la transmettre de façon claire, transparente et appropriée, il appartient au prescripteur de s'assurer que l'information a bien été comprise et retenue.

### III. Des caractéristiques propres aux psychotropes

La possibilité de détournement des médicaments stupéfiants impose un cadre de prescription contrôlé. Le caractère astreignant pour le prescripteur d'une ordonnance non renouvelable sécurisée avec la rédaction en toutes lettres de celle-ci est aisément perceptible, d'autant plus pour un traitement destiné à un symptôme fréquent, d'usage jusqu'ici courant et non réservé aux spécialistes. La réticence des prescripteurs à l'ordonnance sécurisée pour les substances narcotiques avait déjà été évoquée dans une étude menée chez les prescripteurs (Daveluy et al., 2018). Pour autant, nous en avons vu le bénéfice – pourrait-on dire secondaire – sur la prescription de zolpidem, là où de précédentes mesures avaient échoué dans leur tentative de réduire les prescriptions. Cela rejoint ce qui a été constaté pour la prescription de valproate chez les femmes enceintes / en âge de procréer pour le trouble bipolaire où la mise en place de mesures contraignant les conditions de prescriptions par l'ANSM ont été efficaces.

Ceci est à confronter aux réductions moindres de consommations suite aux campagnes d'informations et programmes de dé-prescription initiés par la HAS pour les BZD et IPP. Comme dit plus haut, ce levier règlementaire sur la prescription à une action individuelle sur les prescripteurs, possiblement en les amenant à reconsidérer la balance bénéfice/risque du traitement, ce qui s'est traduit à une échelle populationnelle par une diminution de la consommation. Il apparaît difficile d'appliquer ce levier à tous les médicaments donnant lieu à un mésusage par excès de prescription, néanmoins il s'avère un moyen pertinent lorsque les risques liés à cet excès sont identifiés et importants.

La clozapine et le lithium partagent la caractéristique d'être deux médicaments *gold standard* dans leur indication respective, mais aussi celle d'être peu prescrits, notamment en France (Bellivier et al., 2014; Mouaffak et al., 2016). Dans l'étude portant sur les psychiatres auvergnats, le lithium était souvent relégué en seconde intention du traitement de la manie aiguë, derrière le valproate de sodium – soit à l'inverse du RCP (Samalin et al., 2011). Les psychiatres intéressés déclaraient n'utiliser que peu les recommandations, leur préférant l'expérience personnelle. Dans un travail de thèse d'exercice que j'ai encadré portant sur les facteurs déterminant la prescription d'antipsychotiques dans la schizophrénie, seuls 30% des psychiatres interrogés<sup>21</sup> pouvaient citer correctement les antipsychotiques recommandés en première intention pour le traitement de la schizophrénie (Bresdin, 2022). Si l'on se risque à des comparaisons avec d'autres spécialités : doit-on attendre qu'un malade soit en phase terminale d'une maladie grave pour lui proposer le traitement de référence ? Imagine-t-on qu'un cardiologue ne connaisse pas les recommandations de la prise en charge médicamenteuse du syndrome coronarien aigu ? Apparaît ici quelque chose de potentiellement propre au maniement des psychotropes en psychiatrie. Dans l'étude de Samalin et al., la principale raison invoquée (plus de 56%) au fait de ne pas employer les recommandations par les psychiatres était qu'elles réfèrent à un modèle anglo-saxon. Les systèmes de soins anglo-saxons sont effectivement différents des français, cependant il est difficile d'imaginer que la réponse d'un sujet à un médicament donné puisse être grandement influencée par sa nationalité.

La surveillance imposée par le risque mortel lors de la prescription de clozapine pour les patients avec schizophrénie nécessite une alliance thérapeutique solide. Le déni de la maladie, comme les troubles cognitifs mnésiques liés à la pathologie schizophrénique peuvent

---

<sup>21</sup> La population d'étude était constituée majoritairement de psychiatres hospitaliers de Loire-Atlantique.



compromettre l'alliance et l'observance. Bien que l'étude de l'article 6 ne reposait pas sur une méthodologie permettant la comparaison des deux populations, nous constatons cependant une tendance légèrement meilleure à la réalisation des NFS chez les schizophrènes par rapport aux parkinsoniens. Ce résultat peut paraître surprenant car on imagine plus volontiers le sujet avec schizophrénie comme inobservant et peu compliant. Ainsi, cette surveillance imposée doit-elle être considérée comme un frein au bon emploi de la clozapine (Farooq et al., 2019; Verdoux et al., 2018) ? L'amélioration clinique avec ce médicament permet-elle d'améliorer la compliance ? En d'autres termes, pour les sujets inobservants semblables à ceux de notre cluster 1 de l'article 2, doit-on prendre le pari de la clozapine malgré le risque théorique de non-surveillance et les risques associés (agranulocytose, myocardite) ?

Le phénomène de dépendance médicamenteuse est également singulier et propre à quelques psychotropes (comme les benzodiazépines et le zolpidem étudiés ici, mais nous pouvons citer également les médicaments opiacés et opioïdes, la prégabaline, ou encore le méthylphénidate). Si tous les sujets qui consomment des BZD/Z depuis plus de 3 mois sont dans le mésusage, tous ne sont pas dépendants. Les caractéristiques de transgression vis-à-vis de l'ordonnance observées dans nos populations de consommateurs de BZD et zolpidem (falsifications d'ordonnance, etc.) n'ont à notre connaissance pas été retrouvées pour ces autres traitements. Il en va de même pour les complications à type d'isolement socio-affectif, complications interpersonnelles, ... ou la tendance au report sur d'autres molécules psychotropes en cas de diminution ou d'arrêt. Ainsi, la réponse du prescripteur face au mésusage devra s'adapter au patient : évaluer les besoins du patient, traiter l'éventuelle étiologie sous-jacente ou comorbide, programmer une décroissance progressive et surveiller un report de la consommation.

#### **IV. Entre bon usage et mésusage : une zone grise où l'évaluation du rapport bénéfice/risque est centrale**

Nous avons cerné des raisons de mésusage comme écart au bon usage (non conforme à la réglementation, aux modalités d'usages, à la population ciblée, etc.). Cette dichotomie entre le bon et le mauvais usage n'est pourtant pas si nette. Dans l'introduction, nous avons évoqué la pluralité des situations de mésusage définissant une « zone grise » où différents paramètres vont déplacer le curseur du côté du bon usage ou du mauvais usage (Vignot et al., 2021). Parmi ces situations, nous ne les avons pas toutes abordées dans nos travaux, mais il convient d'évoquer l'absence d'AMM de médicaments dans certaines populations (pédiatrie, sujets de plus de 65 ans, insuffisants hépatiques et rénaux) en dépit des besoins thérapeutiques.

Comme évoqué plus haut, si nous constatons le mésusage *par défaut* de la clozapine, il est possible que la clozapine ait été proposée par les prescripteurs plus tôt aux sujets de notre étude (et également à d'autres patients non inclus de fait) mais refusée par les sujets. Dans cette situation, prescrire un autre antipsychotique que la clozapine est-il réellement du mésusage ? Pour les patients aux prescriptions prolongées de benzodiazépines, si les recommandations plaident pour le dépistage de la dépendance : que faire une fois celle-ci avérée ? Le risque du sevrage appelle à une gestion méticuleuse de la décroissance posologique. Nous avons vu aussi le risque de transfert vers d'autres substances non médicamenteuses potentiellement plus nocives pour les sujets arrêtant le zolpidem, ce risque est-il à prendre ? Également, le traitement de cette dépendance peut nécessiter une prise en charge addictologique, encore faut-il que celle-ci soit acceptée par les sujets et disponible.

La prise de décision dans ces situations répond difficilement à l'application simple d'une recommandation. Ici, c'est l'évaluation individualisée du sujet dans sa complexité qui permettra d'apprécier au mieux la balance bénéfice/risque. Toutefois, elle nécessite également une bonne connaissance des médicaments. Nous avons montré que pour le zolpidem, le changement de réglementation a été l'occasion d'une sensibilisation aux risques des hypnotiques et du zolpidem. Cette perception du zolpidem comme un médicament moins risqué que les BZD a déjà été évoquée par Hoffman dans une étude parmi des généralistes allemands, ainsi que dans l'étude de Siriwardena et al., où le zolpidem était perçu comme un médicament dénué de risques par les médecins généralistes britanniques (Hoffmann, 2013; Siriwardena et al., 2006). Cette représentation d'un médicament aux bénéfices surévalués et à la iatrogénie sous-estimée est partagée par les IPP dans la littérature et est souvent considérée comme un frein aux politiques de réduction des prescriptions (Savarino et al., 2016; Siriwardena et al., 2006).

Si la juste évaluation du rapport bénéfice/risque est liée à la bonne connaissance par le prescripteur des propriétés du médicament, il convient de rappeler que dans les définitions du mésusage vues en première partie, le caractère « intentionnel » de l'usage inapproprié est un point central différenciant le mésusage du champ de l'erreur médicamenteuse. Il est licite de penser que dans bon nombre de situations, une prescription inadaptée au patient, voire contre-indiquée, est due à une méconnaissance du RCP du médicament plutôt qu'à une prescription outrepassant délibérément les règles. Pour exemple, nous avons précédemment cité le cas de généralistes français convaincus de prescrire les antidépresseurs dans le cadre de l'AMM tout

en alléguant des propriétés thérapeutiques erronées à ces derniers (Mercier et al., 2011). Néanmoins, que l'on soit dans l'erreur médicamenteuse par méconnaissance ou du mésusage par une perception erronée de la balance bénéfique/risque du médicament, les enjeux sont *in fine* les mêmes et engagent tous deux la responsabilité du prescripteur. Ce constat fait émerger le besoin d'améliorer les connaissances des médicaments pour les prescripteurs.

## V. Forces et faiblesses

Notre travail a embrassé la problématique du mésusage des psychotropes en combinant différentes approches complémentaires : épidémiologiques et cliniques ; et en s'intéressant aux différents aspects de la prescription médicamenteuse : cadre réglementaire, individualisation à la singularité du patient, transmission de l'information au patient et surveillance. L'évaluation s'est faite pour des médicaments d'usage courant (benzodiazépines et zolpidem) et un médicament relevant de la prescription d'un spécialiste (clozapine).

La couverture de la quasi-totalité de la population par le SNDS permet l'exploitation de données précieuses pour évaluer le mésusage à une échelle populationnelle. Comprendre l'entière du phénomène de mésusage est impossible à l'échelle individuelle et les études pharmaco-épidémiologiques de phase IV permettent d'identifier et caractériser le mésusage en temps réel. Dans notre travail, cet outil nous a permis de retracer des parcours médicamenteux ainsi que mesurer la compliance à un examen biologique. En l'absence de dossier médical individuel informatisé généralisé, le recueil de ce type de données auprès des sujets ou de leurs médecins aurait exposé à des potentiels biais mnésiques. L'outil SNDS ne nous permet pas de dire s'il s'agissait de sujets ayant une schizophrénie *résistante*, tout du moins sur le plan clinique. Néanmoins, nous avons pu évaluer l'anamnèse thérapeutique avec une profondeur de trois ans avant l'initiation de la clozapine. Cette durée est plus que celle nécessaire à l'évaluation de l'efficacité de deux séquences thérapeutiques d'antipsychotiques, ainsi – en dépit de l'absence de données cliniques – nous pouvons évoquer une notion pour une majorité de nos sujets qui serait celle de *résistance pharmaco-épidémiologique* : l'impossibilité d'avoir un traitement antipsychotique stable d'une ou deux séquences sur cette période. L'utilisation de l'analyse de séquences d'états nous a permis d'identifier différents clusters et de donner une représentation graphique intuitive à ces différents parcours.

Comme toute base de données, le SNDS a ses limites : informations incomplètes, absence de données cliniques, restriction aux traitements (substances) et actes remboursés, cécité sur les

traitements et actes hospitaliers, etc. Ainsi, la collecte de données directement auprès des concernés (patients, médecins) nous a permis d'aller préciser certaines de ces caractéristiques associées au mésusage. L'évaluation par des Patient-Related Outcomes reflète au plus ce qui se passe « en vie réelle » pour le sujet concerné. Le projet benzodiazépines et sujets âgés a inclus un nombre conséquent de sujets, à la mesure de la problématique du mésusage des BZD/Z chez les sujets âgés. Cela nous a permis de caractériser différentes typologies de consommateurs chroniques de BZD/Z (caractéristiques cliniques, connaissances du traitement, etc.), d'investiguer les raisons possibles d'une prescription anormalement longue, les comportements transgressifs (de falsification d'ordonnance par exemple). Si le nombre de patients inclus dans le projet ZORRO était moindre, il a montré sa capacité à investiguer le mésusage dans les populations principalement concernées par ce phénomène et ainsi fournir des informations sur les typologies de consommation du zolpidem, le détournement de son usage et l'éventuel report sur d'autres substances psychoactives non remboursées en cas d'arrêt (licites ou illicites). Ainsi, de façon complémentaire aux données pharmaco-épidémiologiques permettant d'identifier et caractériser le bon usage, les données cliniques renseignent sur les situations de vulnérabilité face au mésusage et permettent ainsi sa prévention.

Nous ne pouvons prétendre à l'extrapolation de nos données à toutes situations. Au-delà des classiques biais de recrutement des sujets dans les études cliniques, mentionnons que pour les données des patients avec schizophrénie recevant de la clozapine, il s'agit possiblement de sujets préalablement sélectionnés par leurs prescripteurs comme potentiellement compliants à la surveillance nécessaire de ce traitement. De plus, nos résultats sur la surveillance hématologique de la clozapine sont très différents des données sur la surveillance du risque métabolique des antipsychotiques. Une étude utilisant les données de la même zone géographique que la nôtre, portant sur les utilisateurs incidents d'antipsychotiques, a montré que seuls moins de 3% des sujets réalisaient correctement cette surveillance (Bulbeau et al., 2020). Ainsi, au-delà de la sélection des sujets sous clozapine, se pose également la question de la perception du risque iatrogène et de son impact sur la réalisation de la surveillance. Un risque potentiellement mortel et directement imputable au médicament sera sans doute plus suivi qu'un risque aux complications indirectes et différées.

## Perspectives

L'identification du mésusage, sa caractérisation et sa prévention ont comme finalité d'optimiser le bon usage. Nous allons donc voir les différentes perspectives de cette optique.

### I. Une meilleure anticipation

Les situations d'un mésusage à risque anticipable de iatrogénie sont souvent la conjonction de l'exposition d'une population particulière (vulnérable, avec polymédication, etc.) à des médicaments aux caractéristiques particulières (interactions et variations pharmacocinétiques potentielles, effets pharmacodynamiques, index thérapeutiques étroits, etc.) (Vignot et al., 2021). L'identification de ces risques doit permettre d'établir un plan de réévaluation de l'indication d'un médicament et de surveillance des risques dès la première prescription. Dans les RBP parues en mars 2022 sur le « bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses » (HAS: Haute Autorité de Santé, 2022), un message fort ressort : celui de la nécessité d'anticiper. Les principaux risques des opioïdes sont connus : développement d'un trouble de l'usage et overdose. Cette recommandation insiste donc sur une juste prescription dès l'instauration du traitement pour éviter / limiter la survenue d'un trouble de l'usage des opioïdes. L'évaluation clinique, notamment à l'aide d'outils comme le POMI (Prescription Opioid Misuse Index) ainsi que les examens paracliniques sont les pierres angulaires du dépistage de la survenue d'une consommation problématique. Il en est de même pour le risque de surdose, à savoir le respect des règles de prescription dès la mise en place du traitement et l'évaluation des comorbidités psychiatriques, interactions médicamenteuses potentielles, etc. Nous voyons ici que bien que s'intéressant à un mésusage lié à un usage inapproprié par le patient, le médecin a la responsabilité de ces actions anticipatoires. Cela rejoint les recommandations de déprescription dès la primo-prescription émises par la HAS pour les BZD/Z (HAS: Haute Autorité de Santé, 2015a).

### II. Le développement d'une médecine personnalisée

Une meilleure connaissance des caractéristiques particulières du sujet sont également un axe d'amélioration pour concourir au bon usage du médicament. Les particularismes pharmacocinétiques illustrent cela et connaître le « statut métabolique » des sujets préalablement à la prescription serait intéressant pour prévoir un risque d'inefficacité ou de surdosage.

Dans l'étude OPAL, la comparaison des 3 trois génotypes du CYP 2B6 chez 72 sujets sous méthadone a retrouvé des différences significatives pour les ratios de concentrations/doses des deux énantiomères de méthadone (Victorri-Vigneau et al., 2019, p. 6). Toutefois, ces différences n'étaient pas associées à des différences de succès thérapeutiques du traitement de substitution aux opiacés. Cette absence de différence d'efficacité en fonction des différents phénotypes des CYP 2C19 et 2D6 a également été constatée pour la venlafaxine dans le cadre du traitement d'un EDC (Taranu et al., 2017). Si ces résultats négatifs sont pour l'instant décevants, le développement des connaissances à l'avenir sur l'impact de la variabilité inter-individuelle sur le métabolisme du médicament pourrait ouvrir la perspective très intéressante d'obtenir un modèle prédictif individualisé permettant de choisir (ou d'écarter du choix thérapeutique), pour un patient donné, telle ou telle molécule en fonction de paramètres de métabolisation.

Les variations pharmacocinétiques peuvent également être intra-individuelles. C'est le cas lors de chirurgie bariatrique du fait des modifications anatomiques (réduction de la surface d'absorption) et métaboliques (modification du pH gastrique, inflammation hépatique) induites par le geste chirurgical. La population candidate à une chirurgie bariatrique est très exposée aux psychotropes du fait de comorbidités psychiatriques avec des liens bidirectionnels avec l'obésité : les traitements psychotropes influent sur le poids et une pathologie psychiatrique mal traitée va limiter la perte de poids (Duarte-Guerra et al., 2017). Le projet COMBAT (pour COncentration Médicaments antidépresseurs et chirurgie BAriatrique) que je souhaite déposer au programme de recherche translationnelle en santé est une étude de pharmacocinétique de population évaluant les variations des concentrations d'antidépresseurs après une chirurgie par by-pass gastrique. Les résultats permettraient d'établir des abaques d'ajustements posologiques en post-interventionnel.

### III. Des outils à disposition

Au début du manuscrit, nous avons évoqué les critères de Beers, ainsi que son pendant français, la liste Laroche, référençant des prescriptions inappropriées dans certaines situations (Beers, 1997; Beers et al., 1991; Laroche et al., 2007). Ces listes sont des outils dont l'emploi est préalable à la prescription ou au renouvellement d'ordonnance.

Aux Etats-Unis, le programme *Choosing Wisely* est né de la volonté de réduire les prescriptions excessives de médicaments et d'examens paracliniques (Cassel & Guest, 2012). Accessible sur internet (<https://www.choosingwisely.org/>), le programme regroupe des listes issues de différentes sociétés savantes américaines de prescriptions inappropriées. Les prescripteurs peuvent s'y référer ou trouver les informations nécessaires à une évaluation complète de la pertinence d'une prescription. La particularité de ce programme est qu'il met également des informations à destination des patients, par exemple « comment prendre des médicaments opiacés après une chirurgie » ou « éviter les hypnotiques pour les troubles du sommeil chez les enfants ». Il s'agit de règles de base sur la prise de tel ou tel médicament, ainsi que de situations où le patient doit se référer à son médecin ou lui demander des informations supplémentaires. Cette initiative a eu des échos dans d'autres pays portant sur les prescriptions à éviter, souvent à destination des médecins généralistes. Pour la France, nous citerons le « top 5 des situations les plus fréquemment rencontrées par les médecins généralistes », dont les BZD/Z font partie (Hazard et al., 2020). Du côté des patients, l'éducation thérapeutique est aussi un élément essentiel pour optimiser le bon emploi des traitements (Foucaud et al., 2013). Dans le cadre des maladies psychiatriques, des groupes d'éducation thérapeutique et de psychoéducation ont montré leur efficacité sur l'observance du traitement antipsychotique (Sauvanaud et al., 2017).

Des outils préventifs informatisés peuvent également être d'intérêt pour limiter le mésusage. Là également, le dossier médical unique informatisé pourrait être une aide lorsque plusieurs praticiens de spécialités différentes vont devoir prescrire de leur côté des médicaments entre lesquels peuvent se jouer des interactions. C'est d'autant plus d'intérêt si le patient ne connaît pas son traitement. L'implémentation de programmes informatiques d'aide à la décision de prescription a montré son intérêt dans la réduction des prescriptions inappropriés, notamment chez les sujets âgés (Dalton et al., 2018; Monteiro et al., 2019). Un algorithme de dé-prescription en cas de polymédication chez les sujets âgés plus de 70 ans prenant plus de 8 traitements différents a été proposé par l'équipe de Garfinkel et a montré son efficacité chez les sujets institutionnalisés ou ambulatoires pour réduire le nombre de médicaments pris, cela sans augmentation du nombre de consultations médicales, d'hospitalisations ou de décès (Campins et al., 2017; Garfinkel et al., 2007; Garfinkel & Bilek, 2020; Garfinkel & Mangin, 2010).

## IV. Améliorer la connaissance des médicaments auprès des acteurs

Si la iatrogénie est la conséquence majeure du mésusage, elle est évitable dans bien des situations. Ces prescriptions inappropriées peuvent venir du manque de connaissances des praticiens quant à la pharmacologie des médicaments qu'ils prescrivent (Dean et al., 2002; Members of EMERGE, Erice Medication Errors Research Group et al., 2009). Nous avons également souligné l'importance de la connaissance et de la représentation des médicaments par les prescripteurs dans la réalisation d'une balance bénéfice/risque la plus adéquate. Pour la question des psychotropes, la représentation de ces traitements comme uniquement d'efficacité symptomatique (et non étiologique) pourrait être une barrière au bon usage. Nous n'avons pas investigué cette hypothèse telle quelle, mais les fortes prescriptions d'antipsychotiques sédatifs au long cours (cyamémazine, loxapine, etc.) vues dans notre échantillon de sujets avec schizophrénie pourrait abonder en ce sens. Il en va de même pour la prépondérance des antipsychotiques sur le lithium dans le trouble bipolaire. Toutefois, dans la cohorte islandaise de patients avec schizophrénie résistante, la clozapine était l'antipsychotique avec la meilleure observance alors qu'il a la surveillance la plus contraignante (Ingimarsson et al., 2016). Une hypothèse peut être que l'efficacité de la clozapine est telle qu'elle modifie l'attitude du patient quant à son traitement, le rendant ainsi compliant. A ce titre, la clozapine pourrait être perçue comme un traitement *disease modifier*, n'étant plus qu'un simple modérateur de symptômes, mais modifiant le cours évolutif de la maladie. L'évaluation de la différence de parcours de soins après l'introduction de clozapine pour les sujets avec schizophrénie fera l'objet d'un travail de recherche à venir (troisième volet du projet clozapine). La perception d'un traitement pouvant modifier le cours évolutif de la maladie psychiatrique aura nécessairement un poids conséquent dans le plateau bénéfice de la balance bénéfice/risque.

Ces notions soulèvent l'importance de la formation, initiale et continue, des prescripteurs en pharmacologie. Nous y reviendrons un peu plus loin. Néanmoins, ce travail sur les connaissances du médicament ne se circonscrit pas aux prescripteurs et doit concerner également les patients. Nous n'avons pas évoqué dans notre travail les mésusages liés à la distribution et au pharmacien, mais de par sa place dans le circuit du médicament, son rôle dans l'identification, la caractérisation et la prévention du mésusage, il est également central.



## V. L'amélioration de la communication sur les réglementations et recommandations

La communication des recommandations et réglementations est un élément clé pour l'accueil qu'elles auront auprès de leur cible. Les moyens de communication comme les lettres aux professionnels de santé connaissent des destins divers en fonction de leur relais médiatique. L'exemple d'une communication nationale simple comme pour le risque de valvulopathie pour le pergolide n'a que peu été suivie d'effets, tandis qu'une communication similaire pour les risques liés au celecoxib mais accompagnée d'un relais médiatique s'est traduite par une diminution marquée de la consommation (Victorri-Vigneau et al., 2006; Victorri-Vigneau, Marais, et al., 2007). Les procédures judiciaires relayées médiatiquement quant aux risques tératogènes du valproate ont également pu influencer sur la diminution de prescriptions de celui-ci dans les populations exposées (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2020a; Casassus, 2017).

Nous l'avons vu pour le zolpidem, si la mise en place d'un levier d'action sur la prescription peut avoir son efficacité, néanmoins cette contrainte « verticale » peut être également mal perçue et être contre-productive chez certains prescripteurs. L'opacité des méthodes de constitution des recommandations a également été citée comme un frein à l'adhésion à celles-ci par les prescripteurs. Il apparaît cependant que lorsque l'enjeu soulevé par le cadre de prescription est important (risques des hypnotiques et/ou du zolpidem, risque d'agranulocytose de la clozapine, etc.) celui-ci est bien intégré par les prescripteurs. Il y a donc nécessité à ce que la communication accompagnant les réglementations et recommandations soit impactante pour en favoriser l'adhésion.

L'élaboration de futures réglementations et recommandations doit donc se faire en toute transparence et en impliquant toutes les parties prenantes du bon usage : prescripteurs, universitaires, patients, pharmaciens. L'ANSM se positionne dans cette optique d'impliquer les différents acteurs dans la construction de programmes éducatifs et d'entraînement dont l'objectif est de changer la perception des patients et des professionnels de santé sur le bon usage ou l'usage inapproprié des produits de santé (Vignot et al., 2021).

## VI. La place du pharmacologue

Le pharmacologue, par sa connaissance des médicaments, va naturellement avoir une place prépondérante dans l'optimisation du bon usage qu'il soit impliqué dans la recherche, l'enseignement ou professionnel de santé.

La recherche clinique se doit d'enrichir les connaissances des mécanismes pathologiques pour permettre l'émergence de nouvelles thérapies au juste positionnement et ainsi améliorer la prise en charge des malades (Rongen et al., 2021). Apporter des connaissances sur les actions moléculaires (pour mieux prédire les effets attendus, thérapeutiques comme indésirables), évaluer et valider des moyens de mesure d'efficacité (pour être au plus proche de l'effet en *vie réelle*), fournir des modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pertinents (correspondant aux modèles des pathologies à traiter et aux singularités des populations particulières) et définir une surveillance adaptée de l'efficacité et la tolérance des médicaments sont autant de défis à la responsabilité du pharmacologue pour concourir au développement d'une médecine de précision. La recherche clinique sur le médicament ne s'arrête pas une fois l'AMM obtenue. Le pharmacologue participe à cette surveillance continue « en vie réelle » en apportant son expertise sur les questions émergentes d'effets indésirables non détectés lors des essais cliniques ou survenant dans des populations particulières non exposées préalablement. Les études de phase IV menées par les pharmacologues permettent l'identification de populations à risques de mésusage du médicament. C'est notamment ce qui a été fait avec l'identification des deux populations distinctes à risque quant au zolpidem qui de par leurs caractéristiques différentes vont amener à des actions règlementaires et des prises en charge individualisées pour limiter le mésusage (Laforgue et al., 2022; Victorri-Vigneau, Dailly, et al., 2007; Victorri-Vigneau et al., 2013). Le projet COMBAT présenté plus haut entre aussi dans cette démarche en évaluant la pharmacocinétique des antidépresseurs dans le contexte particulier de la chirurgie bariatrique.

De par son aspect incontournable pour la prise en charge des patients et transdisciplinaire, l'enseignement de la pharmacologie aux étudiants en santé est essentiel. Le modèle en 6 étapes (cf. [figure 5](#)) de la prescription rationnelle de l'OMS (de Vries et al., 2012) est le seul modèle validé pour l'enseignement de la pharmacologie (Keijsers et al., 2015). Une étude sur 4 ans comportant plus de 1650 étudiants de l'université d'Utrecht a montré qu'après l'intégration systématique de cet enseignement, les connaissances basiques en pharmacologie

(connaissances de pharmacocinétique, pharmacodynamique, interactions, effets secondaires et classes des médicaments), les connaissances spécifiques (prescription, prescription en population particulière, réglementation de la prescription) et les compétences pharmacologiques (rédiger une prescription) étaient significativement améliorées (Keijsers et al., 2015). Nous avons pu positionner les exemples de mésusages de ce travail dans au moins une des cases de ce canevas de prescription, cela illustre effectivement que l'apprentissage et l'emploi généralisés de cet outil pourrait limiter le mésusage. A la faculté de médecine de Nantes, les pharmacologues ont développé des outils pédagogiques innovants pour l'enseignement de la pharmacologie. Dans l'esprit de la réforme du deuxième cycle des études de santé, nous avons mis en place des séances d'ECOS centrées sur la réalisation de prescriptions médicamenteuses pour compléter les connaissances théoriques des étudiants avec l'apprentissage d'un savoir-faire.

Enfin, l'activité d'expertise du pharmacologue clinicien, par ses connaissances et ses outils, est une ressource essentielle pour les professionnels de santé, notamment pour renseigner les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des prescriptions complexes et en situations à risque de mésusage. Lors du premier confinement de la pandémie à coronavirus, le service de pharmacologie clinique a travaillé en collaboration avec l'unité Covid-psy du CHU de Nantes pour renseigner les psychiatres de cette unité quant aux risques respiratoires et cardiaques liées aux psychotropes pour les patients de cette unité. La réalisation d'avis pharmacologiques experts est également précieuse pour aider à la définition de la thérapeutique à la meilleure balance bénéfique/risque lorsque l'on situe dans une situation clinique dépourvue d'AMM. C'est dans cette optique que je vais assurer l'évaluation pharmacologique spécialisée pour les patients présentant un premier épisode psychotique ou une psychose émergente (condition pour laquelle aucun antipsychotique n'a d'indication et où les paramètres d'évaluation et d'efficacité dans cette population ne sont pas connus) pris en charge au sein des unités dédiées du CHU de Nantes.

# Conclusion

La réalisation d'une prescription est l'acte le plus fréquent de l'exercice médical. Réussir une prescription pour le médecin est l'aboutissement de sa formation reçue sur les bancs de la faculté complétée de l'expérience acquise au lit du malade, engageant ainsi autant les connaissances fondamentales que les compétences relationnelles. L'enjeu est de taille tant les conséquences individuelles et populationnelles du mésusage peuvent être importantes. Bien que soumises à un cadre réglementaire définissant leurs conditions d'utilisation et sujettes à des RBP, les prescriptions de psychotropes ne font pas exception quant au risque de mésusage.

Dans ce travail, nous avons enrichi les connaissances sur le mésusage des psychotropes. A partir d'exemples, nous avons classé les mésusages selon leur provenance : prescription non-conformes aux recommandations ou usage inapproprié par le patient ; caractériser ceux-ci : prescriptions par excès ou défaut d'indication, défaut de surveillance ; et investiguer les raisons des écarts au bon usage. Nos résultats étayent plusieurs hypothèses :

- L'application d'une RBP / réglementation est liée à la perception que les prescripteurs vont en avoir ;
- L'hétérogénéité des malades est un frein à l'application de recommandations standardisées se basant sur un malade « théorique » ;
- Le mésusage est lié à un manque d'information du patient, ainsi qu'à un défaut de compliance à la surveillance.

Une fois le mésusage identifié et caractérisé, la prévention de celui-ci passe par différentes mesures. L'anticipation du risque reste un principe phare. Le développement d'une médecine personnalisée implémentant de façon plus précise les paramètres particuliers des patients va sans doute changer le paradigme de la prescription. La formation des prescripteurs en pharmacologie, ainsi que l'apprentissage d'une prescription rationnelle, resteront toujours pertinents. L'élaboration des futures réglementations et recommandations devra s'appliquer à dépasser le traitement idéal d'un malade fictif. De la même manière qu'une relation médecin/malade basée sur une clarté de l'information maximise l'adhésion du traitement par le malade, l'adhésion d'une recommandation par le prescripteur ne peut se faire sans une communication claire, transparente et individualisée entre les autorités de santé et les médecins.

# Références bibliographiques

Abraham, N. S. (2012). Proton pump inhibitors: Potential adverse effects. *Current Opinion in Gastroenterology*, 28(6), 615–620. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328358d5b9>

Adedeji, A. R., Tumbo, J., & Govender, I. (2015). Adherence of doctors to a clinical guideline for hypertension in Bojanala district, North-West Province, South Africa. *African Journal of Primary Health Care & Family Medicine*, 7(1). <https://doi.org/10.4102/phcfm.v7i1.776>

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. (2007). *Recommandations De Bonne Pratique: Les Antisecretoires Gastriques Chez L'adulte*. <https://www.snfge.org/download/file/fid/341>

Akici, A., Kalaça, S., Uğurlu, M. U., Toklu, H. Z., Iskender, E., & Oktay, S. (2004). Patient knowledge about drugs prescribed at primary healthcare facilities. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 13(12), 871–876. <https://doi.org/10.1002/pds.1020>

Alvarenga, J. M., Loyola Filho, A. I. de, Firmo, J. O. A., Lima-Costa, M. F., & Uchoa, E. (2008). Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: The Bambuí Health and Aging Study (BHAS). *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 30(1), 7–11. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462006005000062>

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed). American psychiatric association.

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2013). *Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France—Point d'Information*. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2014, June 24). *Ventes de médicaments en France: Le rapport d'analyse de l'année 2013—Communiqué*. <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique>

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2015, May 26). *Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse—Lettre aux professionnels—ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*. <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-valproate-et-derivees-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-du-fait-des-risques-lies-a-leur-utilisation-pendant-la-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2017a). *Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines—Point d'Information—ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2017b). *STILNOX et génériques*. <https://archiveansm.integra.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/STILNOX-et-generiques>

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2017c, January 11). *Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée—Point d'Information*. <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prescription-obligatoire-du-zolpidem-sur-ordonnance-securisee-Point-d-Information>

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2018a, June 12). *Actualité—Le valproate est interdit pendant la grossesse et ne doit plus être prescrit aux filles, adolescentes et femmes en âge de procréer (sauf circonstances exceptionnelles)—Communiqué*. <https://ansm.sante.fr/actualites/le-valproate-est-interdit-pendant-la-grossesse-et-ne-doit-plus-etre-prescrit-aux-filles-adolescentes-et-femmes-en-age-de-procreer-sauf-circonstances-exceptionnelles-communique>

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2018b, October 29). *Actualité - Antipsychotiques: Rappel des mesures de suivi cardio-métabolique*. <https://ansm.sante.fr/actualites/antipsychotiques-rappel-des-mesures-de-suivi-cardio-metabolique>

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2018c). *Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Étude observationnelle à partir des données du SNDS, France, 2015*. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/08/rapport-etude-utilisation-ipp-2018.pdf>

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2018d, December 19). *Actualité—Près de 16 millions de personnes ont eu une prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en 2015 en France—ANSM*. <https://ansm.sante.fr/actualites/pres-de-16-millions-de-personnes-ont-eu-une-prescription-dinhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp-en-2015-en-france>

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2019, July 9). *Paracétamol et risque pour le foie: Un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament*. <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-dalerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-communique>

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2020a, February 4). *Actualité - Valproate et dérivés: L'exposition des femmes enceintes a fortement diminué mais persiste*. <https://ansm.sante.fr/actualites/valproate-et-derives-lexposition-des-femmes-enceintes-a-fortement-diminue-mais-persiste>

ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2020b, September 15). *Bonnes pratiques de pharmacovigilance*. <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>

ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2020c, November 18). *Mesures additionnelles de réduction du risque (MARR)—ANSM*. <https://ansm.sante.fr/documents/referance/mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque-marr>

ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, & CNAMTS: Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. (2016, August 24). *Rapport d'étude « Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014: Une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM »—Ministère de la Santé et de la Prévention*. <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-d-etude-exposition-a-l-acide-valproique-et-ses-derives-au-cours-de-la>

Association Française des Centres Régionaux et de Référence en PharmacoVigilance. (2022, May 2). *Rapport-IATROSTAT-version-definitive-02-mai-2022.pdf*. <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/05/rapport-IATROSTAT-version-definitive-02-mai-2022.pdf>

Assurance Maladie. (2017). *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses – Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018* (p. 206). [https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2017-07\\_rapport-propositions-pour-2018\\_assurance-maladie\\_0.pdf](https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2017-07_rapport-propositions-pour-2018_assurance-maladie_0.pdf)

Assurance Maladie. (2021, July). *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses: Les propositions de l'Assurance Maladie pour 2022*. <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2021-rapport-propositions-pour-2022-charges-produits>

Baik, S.-Y., Gonzales, J. J., Bowers, B. J., Anthony, J. S., Tidjani, B., & Susman, J. L. (2010). Reinvention of Depression Instruments by Primary Care Clinicians. *Annals of Family Medicine*, 8(3), 224–230. <https://doi.org/10.1370/afm.1113>

Ball, J. K., & Albright, V. (2008). *Drug Abuse Warning Network, 2006: National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits | Office of Justice Programs* (No. 225524; p. 100). SAMHSA. <https://www.ojp.gov/ncjrs/virtual-library/abstracts/drug-abuse-warning-network-2006-national-estimates-drug-related>

Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. (2017). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(2), 93–107.

Bandelow, B., Sher, L., Bunevicius, R., Hollander, E., Kasper, S., Zohar, J., Möller, H.-J., WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care, & WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD. (2012). Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 16(2), 77–84. <https://doi.org/10.3109/13651501.2012.667114>

Beers, M. H. (1997). Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Archives of Internal Medicine*, 157(14), 1531–1536.

- Beers, M. H., Ouslander, J. G., Rollinger, I., Reuben, D. B., Brooks, J., & Beck, J. C. (1991). Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Archives of Internal Medicine*, 151(9), 1825–1832. <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400090107019>
- Bégaud, B., & Costagliola, D. (2013). *Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France* (p. 57). Ministère des Affaires sociales et de la Santé. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Begaud\\_Costagliola.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Begaud_Costagliola.pdf)
- Bellivier, F., Delavest, M., Coulomb, S., Figueira, M. L., Langosch, J. M., Souery, D., & Vieta, E. (2014). [Therapeutic management of bipolar disorder in France and Europe: A multinational longitudinal study (WAVE-bd)]. *L'Encéphale*, 40(5), 392–400. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2014.08.002>
- Beracochea, D. (2006). Anterograde and retrograde effects of benzodiazepines on memory. *TheScientificWorldJournal*, 6, 1460–1465. <https://doi.org/10.1100/tsw.2006.243>
- Bezin, J., Duong, M., Lassalle, R., Droz, C., Pariente, A., Blin, P., & Moore, N. (2017). The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 26(8), 954–962. <https://doi.org/10.1002/pds.4233>
- Billioti de Gage, S., Bégaud, B., Bazin, F., Verdoux, H., Dartigues, J.-F., Pérès, K., Kurth, T., & Pariente, A. (2012). Benzodiazepine use and risk of dementia: Prospective population based study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 345, e6231.
- Bissessur, S. W., Geijteman, E. C. T., Al-Dulaimy, M., Teunissen, P. W., Richir, M. C., Arnold, A. E. R., & de Vries, T. P. G. M. (2009). Therapeutic reasoning: From hiatus to hypothetical model. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 15(6), 985–989. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2009.01136.x>
- Blanco, C., Han, B., Jones, C. M., Johnson, K., & Compton, W. M. (2018). Prevalence and Correlates of Benzodiazepine Use, Misuse, and Use Disorders Among Adults in the United States. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 79(6), 18m12174. <https://doi.org/10.4088/JCP.18m12174>
- Bocti, C., Roy-Desruisseaux, J., & Roberge, P. (2012). Research paper most likely shows that benzodiazepines are used to treat early symptoms of dementia. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 345, e7986; author reply e7993. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7986>
- Bogers, J. P. A. M., Schulte, P. F. J., Van Dijk, D., Bakker, B., & Cohen, D. (2016). Clozapine Underutilization in the Treatment of Schizophrenia: How Can Clozapine Prescription Rates Be Improved? *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(2), 109–111. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000478>
- Borysowski, J., Ehni, H.-J., & Górski, A. (2021). Ethics codes and medical decision making. *Patient Education and Counseling*, 104(6), 1312–1316. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2020.10.034>
- Bosse, G., Breuer, J.-P., & Spies, C. (2006). The resistance to changing guidelines—What are the challenges and how to meet them. *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology*, 20(3), 379–395. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2006.02.005>



- Boyd, C. M., Darer, J., Boulton, C., Fried, L. P., Boulton, L., & Wu, A. W. (2005). Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: Implications for pay for performance. *JAMA*, *294*(6), 716–724. <https://doi.org/10.1001/jama.294.6.716>
- Bradley, M. C., Murray, L. J., Cantwell, M. M., & Hughes, C. M. (2012). Proton pump inhibitors and histamine-2-receptor antagonists and pancreatic cancer risk: A nested case-control study. *British Journal of Cancer*, *106*(1), 233–239. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.511>
- Bresdin, V. (2022). *Facteurs déterminant la prescription d'antipsychotiques dans la schizophrénie*. Nantes Université.
- Bulteau, S., Le Pierres, M., Artarit, P., Forestier, B., Michaud, E., Chaslerie, A., Bonnot, O., & Victorri-Vigneau, C. (2020). Advocacy for better metabolic monitoring after antipsychotic initiation: Based on data from a French health insurance database. *Expert Opinion on Drug Safety*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1851678>
- Burton, C., Anderson, N., Wilde, K., & Simpson, C. R. (2012). Factors associated with duration of new antidepressant treatment: Analysis of a large primary care database. *British Journal of General Practice*, *62*(595), e104–e112. <https://doi.org/10.3399/bjgp12X625166>
- Cabana, M. D., Rand, C. S., Powe, N. R., Wu, A. W., Wilson, M. H., Abboud, P. A., & Rubin, H. R. (1999). Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*, *282*(15), 1458–1465. <https://doi.org/10.1001/jama.282.15.1458>
- Caillet, P., Rousselet, M., Gerardin, M., Jolliet, P., & Victorri-Vigneau, C. (2020). Prevalence of zolpidem use in France halved after secure prescription pads implementation in 2017: A SNDS database nested cohort study. *PloS One*, *15*(2), e0228495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228495>
- Campins, L., Serra-Prat, M., Gózal, I., López, D., Palomera, E., Agustí, C., Cabré, M., & REMEI Group. (2017). Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. *Family Practice*, *34*(1), 36–42. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmw073>
- Carpenter, W. T., & Buchanan, R. W. (2008). Special Section on Implications of CATIE: Lessons to Take Home From CATIE. *Psychiatric Services*, *59*(5), 523–525. <https://doi.org/10.1176/ps.2008.59.5.523>
- Carton, L., Niot, C., Kyheng, M., Petrault, M., Laloux, C., Potey, C., Lenski, M., Bordet, R., & Deguil, J. (2021). Lack of direct involvement of a diazepam long-term treatment in the occurrence of irreversible cognitive impairment: A pre-clinical approach. *Translational Psychiatry*, *11*, 612. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01718-8>
- Casassus, B. (2017). France bans sodium valproate use in case of pregnancy. *Lancet (London, England)*, *390*(10091), 217. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31866-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31866-4)
- Cassel, C. K., & Guest, J. A. (2012). Choosing Wisely: Helping Physicians and Patients Make Smart Decisions About Their Care. *JAMA*, *307*(17), 1801–1802. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.476>

Cesana, B. M., & Biganzoli, E. M. (2018). Phase IV Studies: Some Insights, Clarifications, and Issues. *Current Clinical Pharmacology*, *13*(1), 14–20. <https://doi.org/10.2174/1574884713666180412152949>

Chan, F. W., Wong, F. Y., So, W. Y., Kung, K., & Wong, C. K. (2013). How much do elders with chronic conditions know about their medications? *BMC Geriatrics*, *13*, 59. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-13-59>

Cheng, J.-S., Huang, W.-F., Lin, K.-M., & Shih, Y.-T. (2008). Characteristics associated with benzodiazepine usage in elderly outpatients in Taiwan. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*(6), 618–624. <https://doi.org/10.1002/gps.1950>

Chia, C. T. W., Lim, W. P., & Vu, C. K. F. (2014). Inappropriate use of proton pump inhibitors in a local setting. *Singapore Medical Journal*, *55*(7), 363–366. <https://doi.org/10.11622/smedj.2014087>

Chung, M. K., & Bartfield, J. M. (2002). Knowledge of prescription medications among elderly emergency department patients. *Annals of Emergency Medicine*, *39*(6), 605–608.

Cipriani, A., Barbui, C., Salanti, G., Rendell, J., Brown, R., Stockton, S., Purgato, M., Spineli, L. M., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R. (2011). Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*, *378*(9799), 1306–1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60873-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60873-8)

Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., & Geddes, J. R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: Updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*, *346*, f3646. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3646>

Code de la santé publique. (2012, May 7). *Section 1: Code de déontologie médicale (Articles R4127-1 à R4127-112)—Légifrance*. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190547/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190547/)

Coleman, J. J., Samer, C., Zeitlinger, M., van Agtmael, M., Rongen, G. A., Marquet, P., Simon, T., Singer, D., Manolopoulos, V. G., & Böttiger, Y. (2019). The European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics-25 years' young and going strong. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *75*(6), 743–750. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02690-5>

Colin-Jones, D. G. (1995). The role and limitations of H<sub>2</sub>-receptor antagonists in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *9 Suppl 1*, 9–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1995.tb00778.x>

Collège national de pharmacologie médicale, & Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (Eds.). (2021). *Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses: R2C* (5e éd. actualisée). Éditions Med-Line.

Correll, C. U. (2010). From receptor pharmacology to improved outcomes: Individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *25 Suppl 2*, S12-21. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(10\)71701-6](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(10)71701-6)

- Cracowski, J.-L., Muller, S., Anglade, I., Bonnefond, G., Bouhanick, B., Bouquet, S., Cabut, S., Daynès, P., Denis, B., Durand, D., Jonville-Béra, A.-P., Lahouegue, A., Léo, M., Micallef, J., Molimard, M., Penfornis, C., & Querol-Ferrer, V. (2022). Prévention des risques liés à un usage inapproprié/consommation inutile des médicaments. *Thérapies*, 77(1), 69–78. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.12.020>
- Dalton, K., O'Brien, G., O'Mahony, D., & Byrne, S. (2018). Computerised interventions designed to reduce potentially inappropriate prescribing in hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*, 47(5), 670–678. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy086>
- Daveluy, A., Sauvaget, L., Bastien, A., Lapeyre-Mestre, M., Collin, C., Richard, N., & Haramburu, F. (2018). Tamper-resistant prescription forms for narcotics in France: Should we generalize them? *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 32(5), 571–577. <https://doi.org/10.1111/fcp.12368>
- Davis, D. A., & Taylor-Vaisey, A. (1997). Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 157(4), 408–416.
- De Hert, M., Vancampfort, D., Correll, C. U., Mercken, V., Peuskens, J., Sweers, K., van Winkel, R., & Mitchell, A. J. (2011). Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: Systematic evaluation. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 199(2), 99–105. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.084665>
- de Vries, T. P. G. M., Henning, R. H., Hogerzeil, H. V., & Fresle, D. A. (1997). *Bien prescrire les médicaments: Guide pratique* (WHO/DAP/94.11). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63496>
- de Vries, T. P. G. M., Richir, M., & Tichelaar, J. (2012). WHO Guide to Good Prescribing. The Politics of Medicines. In *Health Action International*. <https://haiweb.org/encyclopaedia/who-guide-to-good-prescribing/>
- Dean, B., Schachter, M., Vincent, C., & Barber, N. (2002). Causes of prescribing errors in hospital inpatients: A prospective study. *Lancet (London, England)*, 359(9315), 1373–1378. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08350-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08350-2)
- Demyttenaere, K. (2001). Compliance and acceptance in antidepressant treatment. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 5(1), 29–35. <https://doi.org/10.1080/13651500152048423>
- Demyttenaere, K., Enzlin, P., Dewé, W., Boulanger, B., De Bie, J., De Troyer, W., & Mesters, P. (2001). Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62 Suppl 22, 30–33.
- Denig, P. (1994). *Drug choice in medical practice: Rationales, routines, and remedies*.
- Denig, P., & Haaijer-Ruskamp, F. M. (1992). Therapeutic decision making of physicians. *Pharmaceutisch Weekblad*, 14(1), 9–15. <https://doi.org/10.1007/BF01989219>

- Désaméricq, G., Schürhoff, F., Macquin-Mavier, I., Bachoud-Lévi, A.-C., & Maison, P. (2015). Use of Antipsychotics: A Study from the French National Insurance Healthcare System Database. *Pharmacology & Pharmacy*, 06(08), 411–419. <https://doi.org/10.4236/pp.2015.68042>
- Dills, H., Shah, K., Messinger-Rapport, B., Bradford, K., & Syed, Q. (2018). Deprescribing Medications for Chronic Diseases Management in Primary Care Settings: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(11), 923-935.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.06.021>
- Dold, M., & Leucht, S. (2014). Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: A clinical perspective. *Evidence-Based Mental Health*, 17(2), 33–37. <https://doi.org/10.1136/eb-2014-101813>
- Dray-Spira, R. (2020). *Suivi de l'exposition au valproate parmi les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse à partir du Système National des Données de Santé (SNDS)*. EPI-PHARE. <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/23/20201023-presentation-epiphare-valproate.pdf>
- Drepper, M. D., Spahr, L., & Frossard, J. L. (2012). Clopidogrel and proton pump inhibitors—Where do we stand in 2012? *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 18(18), 2161–2171. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i18.2161>
- Drotar, D. (2000). *Promoting Adherence to Medical Treatment in Chronic Childhood Illness: Concepts, Methods, and Interventions* (1 edition). Psychology Press.
- Duarte-Guerra, L. S., Coêlho, B. M., Santo, M. A., Lotufo-Neto, F., & Wang, Y.-P. (2017). Morbidity persistence and comorbidity of mood, anxiety, and eating disorders among preoperative bariatric patients. *Psychiatry Research*, 257, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.07.020>
- Durand, C., Willett, K. C., & Desilets, A. R. (2012). Proton Pump Inhibitor use in Hospitalized Patients: Is Overutilization Becoming a Problem? *Clinical Medicine Insights. Gastroenterology*, 5, 65–76. <https://doi.org/10.4137/CGast.S9588>
- Egualé, T., Buckeridge, D. L., Verma, A., Winslade, N. E., Benedetti, A., Hanley, J. A., & Tamblyn, R. (2016). Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Internal Medicine*, 176(1), 55–63. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.6058>
- Emanuel, E. J., & Emanuel, L. L. (1992). Four Models of the Physician-Patient Relationship. *JAMA*, 267(16), 2221–2226. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480160079038>
- Esteves, M., Rollason, V., & Groscurin, O. (2017). Surprescription des inhibiteurs de la pompe à protons. *Revue Médicale Suisse*, 13(579), 1782–1786. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2017.13.579.1782>
- Farooq, S., Choudry, A., Cohen, D., Naeem, F., & Ayub, M. (2019). Barriers to using clozapine in treatment-resistant schizophrenia: Systematic review. *BJPsych Bulletin*, 43(1), 8–16. <https://doi.org/10.1192/bjb.2018.67>

- Fernández-Ballesteros, R., Sánchez-Izquierdo, M., Olmos, R., Huici, C., Ribera Casado, J. M., & Cruz Jentoft, A. (2019). Paternalism vs. Autonomy: Are They Alternative Types of Formal Care? *Frontiers in Psychology, 10*, 1460. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01460>
- Food and Drug Administration. (2013a, January 10). *Drug safety communication: Risk of next morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist)*. <https://www.fda.gov/media/84992/download>
- Food and Drug Administration. (2013b). FDA requires lower dosing of zolpidem. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 55*(1408), 5.
- Forgacs, I., & Loganayagam, A. (2008). Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ: British Medical Journal, 336*(7634), 2–3. <https://doi.org/10.1136/bmj.39406.449456.BE>
- Forsner, T., Hansson, J., Brommels, M., Wistedt, A. Å., & Forsell, Y. (2010). Implementing clinical guidelines in psychiatry: A qualitative study of perceived facilitators and barriers. *BMC Psychiatry, 10*, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-8>
- Foucaud, J., Balcou-Debussche, M., Gautier, A., & Debussche, X. (2013). Training in therapeutic patient education of French primary care physicians: Practices and perceived needs. *Education Thérapeutique Du Patient - Therapeutic Patient Education, 5*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1051/tpe/2012021>
- Francke, A. L., Smit, M. C., de Veer, A. J. E., & Mistiaen, P. (2008). Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: A systematic meta-review. *BMC Medical Informatics and Decision Making, 8*, 38. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-8-38>
- Gallager, D. W., Heninger, K., & Heninger, G. (1986). Periodic benzodiazepine antagonist administration prevents benzodiazepine withdrawal symptoms in primates. *European Journal of Pharmacology, 132*(1), 31–38. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(86\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0014-2999(86)90005-1)
- Gallagher, S. M. (1998). Paternalism in healthcare decision making. *Ostomy/Wound Management, 44*(4), 22, 24–25.
- Galletly, C., Castle, D., Dark, F., Humberstone, V., Jablensky, A., Killackey, E., Kulkarni, J., McGorry, P., Nielssen, O., & Tran, N. (2016). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 50*(5), 410–472. <https://doi.org/10.1177/0004867416641195>
- Garfinkel, D., & Bilek, A. (2020). Inappropriate medication use and polypharmacy in older people. *BMJ (Clinical Research Ed.), 369*, m2023. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2023>
- Garfinkel, D., & Mangin, D. (2010). Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: Addressing polypharmacy. *Archives of Internal Medicine, 170*(18), 1648–1654. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.355>
- Garfinkel, D., Zur-Gil, S., & Ben-Israel, J. (2007). The war against polypharmacy: A new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ, 9*(6), 430–434.

- Garros, B. (1998). *Contribution du HCSP aux réflexions sur la lutte contre l'iatrogénie*. ADSP. [www.hcsp.fr/hcspi/explore.cgi/ad250912.pdf](http://www.hcsp.fr/hcspi/explore.cgi/ad250912.pdf)
- Gee, S., Vergunst, F., Howes, O., & Taylor, D. (2014). Practitioner attitudes to clozapine initiation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *130*(1), 16–24. <https://doi.org/10.1111/acps.12193>
- Gérardin, M., Victorri-Vigneau, C., Guerlais, M., Guillou-Landreat, M., Grall-Bronnec, M., & Jolliet, P. (2014). Benzodiazepines consumption: Does dependence vary with age? *Substance Use & Misuse*, *49*(11), 1417–1425. <https://doi.org/10.3109/10826084.2014.912226>
- Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., Elseviers, M., & ESAC Project Group. (2005). Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: A cross-national database study. *Lancet (London, England)*, *365*(9459), 579–587. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17907-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17907-0)
- Graham, B. (2014). Clinical Practice Guidelines. *Hand Clinics*, *30*(3), 361–365. <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2014.04.007>
- Grant, B. F., Saha, T. D., Ruan, W. J., Goldstein, R. B., Chou, S. P., Jung, J., Zhang, H., Smith, S. M., Pickering, R. P., Huang, B., & Hasin, D. S. (2016). Epidemiology of DSM-5 Drug Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *JAMA Psychiatry*, *73*(1), 39–47. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2132>
- Grant, K., Al-Adhami, N., Tordoff, J., Livesey, J., Barbezat, G., & Reith, D. (2006). Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharmacy World & Science: PWS*, *28*(4), 189–193. <https://doi.org/10.1007/s11096-006-9028-4>
- Gray, S. L., Dublin, S., Yu, O., Walker, R., Anderson, M., Hubbard, R. A., Crane, P. K., & Larson, E. B. (2016). Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: Prospective population based study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *352*, i90. <https://doi.org/10.1136/bmj.i90>
- Grimshaw, J. M., & Russell, I. T. (1993). Effect of clinical guidelines on medical practice: A systematic review of rigorous evaluations. *The Lancet*, *342*(8883), 1317–1322. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92244-N](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92244-N)
- Grol, R., & Grimshaw, J. (2003). From best evidence to best practice: Effective implementation of change in patients' care. *The Lancet*, *362*(9391), 1225–1230. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14546-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14546-1)
- Grolleau, A., Cougnard, A., Bégaud, B., & Verdoux, H. (2008). [Psychotropic drug use and correspondence with psychiatric diagnoses in the mental health in the general population survey]. *L'Encephale*, *34*(4), 352–359. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2007.07.011>
- Gulmez, S. E., Larrey, D., Pageaux, G.-P., Bernuau, J., Bissoli, F., Horsmans, Y., Thorburn, D., McCormick, P. A., Stricker, B., Toussi, M., Lignot-Maleyran, S., Micon, S., Hamoud, F., Lassalle, R., Jové, J., Blin, P., & Moore, N. (2015). Liver transplant associated with paracetamol overdose: Results from the seven-country SALT study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *80*(3), 599–606. <https://doi.org/10.1111/bcp.12635>

Haastrup, P. F., Paulsen, M. S., Christensen, R. D., Søndergaard, J., Hansen, J. M., & Jarbøl, D. E. (2016). Medical and non-medical predictors of initiating long-term use of proton pump inhibitors: A nationwide cohort study of first-time users during a 10-year period. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *44*(1), 78–87. <https://doi.org/10.1111/apt.13649>

Hakkennes, S., & Dodd, K. (2008). Guideline implementation in allied health professions: A systematic review of the literature. *Quality and Safety in Health Care*, *17*(4), 296–300. <https://doi.org/10.1136/qshc.2007.023804>

Hansen, D. G., Vach, W., Rosholm, J.-U., Søndergaard, J., Gram, L. F., & Kragstrup, J. (2004). Early discontinuation of antidepressants in general practice: Association with patient and prescriber characteristics. *Family Practice*, *21*(6), 623–629. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmh608>

HAS: Haute Autorité de Santé. (2007a, June). *Guide ALD n°23—Schizophrénies*. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_750091/fr/ald-n23-schizophrenies](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_750091/fr/ald-n23-schizophrenies)

HAS: Haute Autorité de Santé. (2007b, November 7). *Améliorer la prescription des psychotropes chez la personne âgée*. Haute Autorité de Santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_601523/fr/ameliorer-la-prescription-des-psychotropes-chez-la-personne-agee](https://www.has-sante.fr/jcms/c_601523/fr/ameliorer-la-prescription-des-psychotropes-chez-la-personne-agee)

HAS: Haute Autorité de Santé. (2008). *Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé*. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age](https://www.has-sante.fr/jcms/c_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age)

HAS: Haute Autorité de Santé. (2009, June). *Bon Usage du Médicament: Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte*. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp\\_adulte\\_juin\\_2009.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf)

HAS: Haute Autorité de Santé. (2012, January). *Benzodiazépine à demi vie longue chez le sujet âgé*. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-05/3\\_ipc\\_bzd\\_demi\\_vie\\_long\\_sa\\_octobre\\_2011.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-05/3_ipc_bzd_demi_vie_long_sa_octobre_2011.pdf)

HAS: Haute Autorité de Santé. (2013, April). *Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique*. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)

HAS: Haute Autorité de Santé. (2015a). *Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés: Démarche du médecin traitant en ambulatoire*. Haute Autorité de Santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire)

HAS: Haute Autorité de Santé. (2015b, June 4). *Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires*. Haute Autorité de Santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2028194/fr/prendre-en-charge-une-personne-agee-polypathologique-en-soins-primaires](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2028194/fr/prendre-en-charge-une-personne-agee-polypathologique-en-soins-primaires)

HAS: Haute Autorité de Santé. (2016, March 17). *Guide “Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments.”* Haute Autorité de Santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_946211/fr/guide-outils-de-securisation-et-d-auto-evaluation-de-l-administration-des-medicaments](https://www.has-sante.fr/jcms/c_946211/fr/guide-outils-de-securisation-et-d-auto-evaluation-de-l-administration-des-medicaments)

HAS: Haute Autorité de Santé. (2017a). *Épisode dépressif caractérisé de l'adulte: Prise en charge en premier recours*. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours)

HAS: Haute Autorité de Santé. (2017b). *Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie?* Haute Autorité de Santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie)

HAS: Haute Autorité de Santé. (2017c, December). *Guide ALD n° 23—Troubles bipolaires*. Haute Autorité de Santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_849818/fr/ald-n-23-troubles-bipolaires](https://www.has-sante.fr/jcms/c_849818/fr/ald-n-23-troubles-bipolaires)

HAS: Haute Autorité de Santé. (2018, July 17). *Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété?* Haute Autorité de Santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete)

HAS: Haute Autorité de Santé. (2020a, November 12). *Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits*. Haute Autorité de Santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits)

HAS: Haute Autorité de Santé. (2020b, November 12). *Note de cadrage—Fiche de bon usage du médicament « Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons »*. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/bon\\_usage\\_des\\_inhibiteurs\\_de\\_la\\_pompe\\_a\\_protons\\_note\\_de\\_cadrage\\_2020-12-02\\_12-01-0\\_843.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_note_de_cadrage_2020-12-02_12-01-0_843.pdf)

HAS: Haute Autorité de Santé. (2022, March 24). *Bon usage des médicaments opioïdes: Antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses*. Haute Autorité de Santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3215131/fr/bon-usage-des-medicaments-opioides-antalgie-prevention-et-prise-en-charge-du-trouble-de-l-usage-et-des-surdoses](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3215131/fr/bon-usage-des-medicaments-opioides-antalgie-prevention-et-prise-en-charge-du-trouble-de-l-usage-et-des-surdoses)

Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F., Möller, H.-J., & the Wfsbp Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. (2012). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13(5), 318–378. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>

Haupt, D. W., Rosenblatt, L. C., Kim, E., Baker, R. A., Whitehead, R., & Newcomer, J. W. (2009). Prevalence and predictors of lipid and glucose monitoring in commercially insured patients treated with second-generation antipsychotic agents. *The American Journal of Psychiatry*, 166(3), 345–353. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08030383>

Hazard, A., Fournier, L., Rossignol, L., Pelletier Fleury, N., Hervé, C., Pitel, T., Pino, C., Saint-Lary, O., Hanslik, T., Blanchon, T., & François, M. (2020). A top 5 list for French general practice. *BMC Family Practice*, 21(1), 161. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01235-5>

Hicks, B., Friis, S., & Pottegård, A. (2018). Use of proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 27(8), 926–930. <https://doi.org/10.1002/pds.4576>



- Hider-Mlynarz, K., Cavalié, P., & Maison, P. (2018). Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *84*(6), 1324–1334. <https://doi.org/10.1111/bcp.13564>
- Hobbs, F. D. R., & Erhardt, L. (2002). Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: The Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. *Family Practice*, *19*(6), 596–604. <https://doi.org/10.1093/fampra/19.6.596>
- Hoffmann, F. (2013). Perceptions of German GPs on benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs. *Swiss Medical Weekly*, *143*, w13745. <https://doi.org/10.4414/smw.2013.13745>
- Holbrook, A. M., Crowther, R., Lotter, A., Cheng, C., & King, D. (2000). The diagnosis and management of insomnia in clinical practice: A practical evidence-based approach. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, *162*(2), 216–220.
- Holm, K. J., & Goa, K. L. (2000). Zolpidem: An update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs*, *59*(4), 865–889. <https://doi.org/10.2165/00003495-200059040-00014>
- Howes, O. D., Vergunst, F., Gee, S., McGuire, P., Kapur, S., & Taylor, D. (2012). Adherence to treatment guidelines in clinical practice: Study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *201*(6), 481–485. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.105833>
- Huguet, G., Lillo-Le Louet, A., Darnige, L., Loo, H., & Krebs, M. O. (2013). [Clozapine rechallenge in resistant schizophrenia disorder affecting “super sensitive” patients, after neutropenia under clozapine: A case report]. *L'Encephale*, *39 Suppl 1*, S42-48. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2013.02.003>
- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., & Leucht, S. (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, *394*(10202), 939–951. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- Hussain, S., Stefan, M., Visintainer, P., & Rothberg, M. (2010). Why do physicians prescribe stress ulcer prophylaxis to general medicine patients? *Southern Medical Journal*, *103*(11), 1103–1110. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181f6539d>
- Ingimarsson, O., MacCabe, J. H., Haraldsson, M., Jónsdóttir, H., & Sigurdsson, E. (2016). Clozapine treatment and discontinuation in Iceland: A national longitudinal study using electronic patient records. *Nordic Journal of Psychiatry*, *70*(6), 450–455. <https://doi.org/10.3109/08039488.2016.1155234>
- Iqbal, M. M., Rahman, A., Husain, Z., Mahmud, S. Z., Ryan, W. G., & Feldman, J. M. (2003). Clozapine: A clinical review of adverse effects and management. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, *15*(1), 33–48. <https://doi.org/10.1023/a:1023228626309>

Ismail, D., Tounsi, K., Zolezzi, M., & Eltorki, Y. (2019). A qualitative exploration of clozapine prescribing and monitoring practices in the Arabian Gulf countries. *Asian Journal of Psychiatry*, 39, 93–97. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.12.011>

Istvan, M., Caillet, P., Rousselet, M., Guerlais, M., Laforgue, E., Gérardin, M., Jolliet, P., Feuillet, F., & Victorri-Vigneau, C. (2021). Change in the regulatory framework for zolpidem: What is the impact on the landscape of the prescription of sedative medications? The French national ZORRO study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, bcp.14753. <https://doi.org/10.1111/bcp.14753>

Jaffray, M., Cardy, A. H., Reid, I. C., & Cameron, I. M. (2014). Why do patients discontinue antidepressant therapy early? A qualitative study. *European Journal of General Practice*, 20(3), 167–173. <https://doi.org/10.3109/13814788.2013.838670>

Jaye, C., Hope, J., & Martin, I. R. (2002). What do general practice patients know about their prescription medications? *The New Zealand Medical Journal*, 115(1162), U183.

Jonville-Béra, A. P., Saissi, H., Bensouda-Grimaldi, L., Beau-Salinas, F., Cissoko, H., Giraudeau, B., & Autret-Leca, E. (2009). Avoidability of Adverse Drug Reactions Spontaneously Reported to a French Regional Drug Monitoring Centre. *Drug Safety*, 32(5), 429–440. <https://doi.org/10.2165/00002018-200932050-00006>

Journal officiel de l'Union européenne. (2010). *Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain* Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE (p. 26). <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:FR:PDF>

Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., & Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45(9), 789–796.

Keepers, G. A., Fochtmann, L. J., Anzia, J. M., Benjamin, S., Lyness, J. M., Mojtabai, R., Servis, M., Walaszek, A., Buckley, P., Lenzenweger, M. F., Young, A. S., Degenhardt, A., Hong, S.-H., & (Systematic Review). (2020). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 177(9), 868–872. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>

Keijsers, C. J. P. W., Segers, W. S., de Wildt, D. J., Brouwers, J. R. B. J., Keijsers, L., & Jansen, P. A. F. (2015). Implementation of the WHO-6-step method in the medical curriculum to improve pharmacology knowledge and pharmacotherapy skills. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(6), 896–906. <https://doi.org/10.1111/bcp.12575>

Kernot, C., Tomlinson, A., Chevance, A., & Cipriani, A. (2019). One step closer to personalised prescribing of antidepressants: Using real-world data together with patients and clinicians' preferences. *Evidence-Based Mental Health*, 22(3), 91–92. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2019-300105>

Kessler, R. C. (2004). The epidemiology of dual diagnosis. *Biological Psychiatry*, 56(10), 730–737. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.034>

Kongkaew, C., Noyce, P. R., & Ashcroft, D. M. (2008). Hospital admissions associated with adverse drug reactions: A systematic review of prospective observational studies. *The Annals of Pharmacotherapy*, 42(7), 1017–1025. <https://doi.org/10.1345/aph.1L037>

Koob, G. F. (2003). Alcoholism: Allostasis and beyond. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 27(2), 232–243. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000057122.36127.C2>

Koob, G. F., & Le Moal, M. (1997). Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science (New York, N.Y.)*, 278(5335), 52–58. <https://doi.org/10.1126/science.278.5335.52>

Kronig, M. H., Munne, R. A., Szymanski, S., Safferman, A. Z., Pollack, S., Cooper, T., Kane, J. M., & Lieberman, J. A. (1995). Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *The American Journal of Psychiatry*, 152(2), 179–182. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.2.179>

Lader, M. (1994). Biological processes in benzodiazepine dependence. *Addiction (Abingdon, England)*, 89(11), 1413–1418. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1994.tb03737.x>

Laforgue, E.-J., Rousselet, M., Claudon, A., Aquizerate, A., Jolliet, P., Istvan, M., & Victorri-Vigneau, C. (2022). Did the New French Regulation of Zolpidem Decrease the Problematic Consumption of Zolpidem? A Field Study among Users. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(15), Article 15. <https://doi.org/10.3390/ijerph19158920>

Lagnaoui, R., Depont, F., Fourrier, A., Abouelfath, A., Bégau, B., Verdoux, H., & Moore, N. (2004). Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 60(7), 523–529. <https://doi.org/10.1007/s00228-004-0808-2>

Lapeyre Mestre, M., Jouanjus, E., & CEIP-A de Toulouse. (2017). *Principaux résultats de l'enquête OSIAP 2017*. Addictovigilance.Fr. [https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/plaquette\\_osiap\\_2017.pdf](https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/plaquette_osiap_2017.pdf)

Laroche, M.-L., Charmes, J.-P., & Merle, L. (2007). Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 63(8), 725–731. <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0324-2>

Larson, A. M., Polson, J., Fontana, R. J., Davern, T. J., Lalani, E., Hynan, L. S., Reisch, J. S., Schiødt, F. V., Ostapowicz, G., Shakil, A. O., Lee, W. M., & Acute Liver Failure Study Group. (2005). Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 42(6), 1364–1372. <https://doi.org/10.1002/hep.20948>

Lassalle, M., Le Tri, T., Afchain, P., Camus, M., Kirchgessner, J., Zureik, M., & Dray-Spira, R. (2022). Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Pancreatic Cancer: A Nationwide Case-Control Study Based on the French National Health Data System (SNDS). *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 31(3), 662–669. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0786>

Lassalle, M., Le Tri, T., Bardou, M., Biour, M., Kirchgessner, J., Rouby, F., Dumarcet, N., Zureik, M., & Dray-Spira, R. (2020). Use of proton pump inhibitors in adults in France: A nationwide drug utilization study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(3), 449–457. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02810-1>

Lee, J. K., Merchant, S. A., Schneider, J. L., Jensen, C. D., Fireman, B. H., Quesenberry, C. P., & Corley, D. A. (2020). Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Gastric, Colorectal, Liver, and Pancreatic Cancers in a Community-Based Population. *The American Journal of Gastroenterology*, 115(5), 706–715. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000591>

Lee, M.-S., Lee, H.-Y., Kang, S.-G., Yang, J., Ahn, H., Rhee, M., Ko, Y.-H., Joe, S.-H., Jung, I.-K., & Kim, S.-H. (2010). Variables influencing antidepressant medication adherence for treating outpatients with depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, 123(1–3), 216–221. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.10.002>

Leendertse, A. J., Egberts, A. C. G., Stoker, L. J., van den Bemt, P. M. L. A., & HARM Study Group. (2008). Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Archives of Internal Medicine*, 168(17), 1890–1896. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.3>

Arrêté du 22 septembre 2011 portant approbation de la convention nationale des médecins généralistes et spécialistes, (2011).

Légifrance. (2013). *Article R5121-152—Code de la santé publique—Légifrance*. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000028083982/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982/)

Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lässig, B., Salanti, G., & Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 382(9896), 951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)

Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., & Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 373(9657), 31–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X)

Lingam, R., & Scott, J. (2002). Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105(3), 164–172. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.1r084.x>

Lister, R. G. (1985). The amnesic action of benzodiazepines in man. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 9(1), 87–94. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(85\)90034-x](https://doi.org/10.1016/0149-7634(85)90034-x)

Llorca, P. M., & Pere, J. J. (2004). Leponex®, 10 ans après – Une revue clinique. *L'Encéphale*, 30(5), 474–491. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(04\)95462-0](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(04)95462-0)

López-Pelayo, H., Coma, A., Gual, A., Zara, C., & Lligoña, A. (2019). Call for Action: Benzodiazepine Prescription Prevalence Analysis Shows Off-Label Prescription in One in Eleven Citizens. *European Addiction Research*, 25(6), 320–329. <https://doi.org/10.1159/000502518>

- Lugtenberg, M., Burgers, J. S., Besters, C. F., Han, D., & Westert, G. P. (2011). Perceived barriers to guideline adherence: A survey among general practitioners. *BMC Family Practice*, *12*, 98. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-12-98>
- Lugtenberg, M., Burgers, J. S., Zegers-van Schaick, J. M., & Westert, G. P. (2010). Guidelines on uncomplicated urinary tract infections are difficult to follow: Perceived barriers and suggested interventions. *BMC Family Practice*, *11*, 51. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-11-51>
- Lugtenberg, M., Zegers-van Schaick, J. M., Westert, G. P., & Burgers, J. S. (2009). Why don't physicians adhere to guideline recommendations in practice? An analysis of barriers among Dutch general practitioners. *Implementation Science: IS*, *4*, 54. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-4-54>
- Martin, R. M., Dunn, N. R., Freemantle, S., & Shakir, S. (2000). The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: Cohort studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *50*(4), 366–372. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00262.x>
- McGlynn, E. A., Asch, S. M., Adams, J., Keesey, J., Hicks, J., DeCristofaro, A., & Kerr, E. A. (2003). The quality of health care delivered to adults in the United States. *The New England Journal of Medicine*, *348*(26), 2635–2645. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa022615>
- Meijers, M. C., Noordman, J., Spreeuwenberg, P., olde Hartman, T. C., & van Dulmen, S. (2019). Shared decision-making in general practice: An observational study comparing 2007 with 2015. *Family Practice*, *36*(3), 357–364. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmy070>
- Meltzer, H. Y., Alphas, L., Green, A. I., Altamura, A. C., Anand, R., Bertoldi, A., Bourgeois, M., Chouinard, G., Islam, M. Z., Kane, J., Krishnan, R., Lindenmayer, J. P., Potkin, S., & International Suicide Prevention Trial Study Group. (2003). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of General Psychiatry*, *60*(1), 82–91.
- Members of EMERGE, Erice Medication Errors Research Group, Agrawal, A., Aronson, J. K., Britten, N., Ferner, R. E., de Smet, P. A., Fialová, D., Fitzgerald, R. J., Likić, R., Maxwell, S. R., Meyboom, R. H., Minuz, P., Onder, G., Schachter, M., & Velo, G. (2009). Medication errors: Problems and recommendations from a consensus meeting. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *67*(6), 592–598. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03414.x>
- Mercier, A., Auger-Aubin, I., Lebeau, J.-P., Van Royen, P., & Peremans, L. (2011). Understanding the prescription of antidepressants: A Qualitative study among French GPs. *BMC Family Practice*, *12*, 99. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-12-99>
- Michel, P., Quenon, J.-L., de Sarasqueta, A.-M., & Scemama, O. (2003). L'estimation du risque iatrogène grave dans les établissements de santé en France – Les enseignements d'une étude pilote dans la région Aquitaine. *Etudes et résultats*, *219*, 8.
- Ministère de la Santé et de la Prévention. (2016, June 13). *Iatrogénie*. Ministère de La Santé et de La Prévention. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/iatrogenie>

Ministère des Solidarités et de la Santé. (2012, January 9). *Rapport de synthèse des Assises du médicament—Ministère de la Santé et de la Prévention*. <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-de-synthese-des-assises-du-medicament>

Mitchell, A. J., Delaffon, V., Vancampfort, D., Correll, C. U., & De Hert, M. (2012). Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: Systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychological Medicine*, *42*(1), 125–147. <https://doi.org/10.1017/S003329171100105X>

Monteiro, L., Maricoto, T., Solha, I., Ribeiro-Vaz, I., Martins, C., & Monteiro-Soares, M. (2019). Reducing Potentially Inappropriate Prescriptions for Older Patients Using Computerized Decision Support Tools: Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research*, *21*(11), e15385. <https://doi.org/10.2196/15385>

Moore, N., Gulmez, S. E., Larrey, D., Pageaux, G.-P., Lignot, S., Lassalle, R., Jové, J., Pariente, A., Blin, P., Bénichou, J., & Bégaud, B. (2013). Choice of the denominator in case population studies: Event rates for registration for liver transplantation after exposure to NSAIDs in the SALT study in France. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *22*(2), 160–167. <https://doi.org/10.1002/pds.3371>

Moore, T. A., Covell, N. H., Essock, S. M., & Miller, A. L. (2007). Real-world antipsychotic treatment practices. *The Psychiatric Clinics of North America*, *30*(3), 401–416. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.008>

Morin, C. M., Colecchi, C., Stone, J., Sood, R., & Brink, D. (1999). Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: A randomized controlled trial. *JAMA*, *281*(11), 991–999. <https://doi.org/10.1001/jama.281.11.991>

Morlock, R. J., Tan, M., & Mitchell, D. Y. (2006). Patient characteristics and patterns of drug use for sleep complaints in the United States: Analysis of National Ambulatory Medical Survey data, 1997-2002. *Clinical Therapeutics*, *28*(7), 1044–1053. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.07.008>

Morrato, E. H., Newcomer, J. W., Allen, R. R., & Valuck, R. J. (2008). Prevalence of baseline serum glucose and lipid testing in users of second-generation antipsychotic drugs: A retrospective, population-based study of Medicaid claims data. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *69*(2), 316–322. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0219>

Mouaffak, F., Foulon, S., Smail, F., & Willoquet, G. (2016). Clozapine: Les dernières recommandations de la FDA et nous.... *L'Encéphale*, *42*(6), 600–601. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.08.003>

Mueser, K. T., Drake, R. E., & Wallach, M. A. (1998). Dual diagnosis: A review of etiological theories. *Addictive Behaviors*, *23*(6), 717–734.

Muheim, L., Signorell, A., Markun, S., Chmiel, C., Neuner-Jehle, S., Blozik, E., Ursprung, P., Rosemann, T., & Senn, O. (2021). Potentially inappropriate proton-pump inhibitor prescription in the general population: A claims-based retrospective time trend analysis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, *14*, 1756284821998928. <https://doi.org/10.1177/1756284821998928>

- Murphy, C. E., Stevens, A. M., Ferrentino, N., Crookes, B. A., Hebert, J. C., Freiburg, C. B., & Rebeck, J. A. (2008). Frequency of inappropriate continuation of acid suppressive therapy after discharge in patients who began therapy in the surgical intensive care unit. *Pharmacotherapy*, 28(8), 968–976. <https://doi.org/10.1592/phco.28.8.968>
- Mustafa, F. A. (2013). Schizophrenia past clozapine: What works? *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33(1), 63–68. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31827a813b>
- Naunton, M., Peterson, G. M., & Bleasel, M. D. (2000). Overuse of proton pump inhibitors. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 25(5), 333–340. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2000.00312.x>
- Naunton, M., Peterson, G. M., Deeks, L. S., Young, H., & Kosari, S. (2018). We have had a gutful: The need for deprescribing proton pump inhibitors. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 43(1), 65–72. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12613>
- Neutel, C. I. (2005). The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 17(3), 189–197. <https://doi.org/10.1080/09540260500071863>
- NICE. (2014). *Overview | Psychosis and schizophrenia in adults: Prevention and management | Guidance | NICE*. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>
- Nora, J. J., Nora, A. H., & Toews, W. H. (1974). Letter: Lithium, Ebstein's anomaly, and other congenital heart defects. *Lancet (London, England)*, 2(7880), 594–595. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91918-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91918-7)
- Nothelle, S. K., Sharma, R., Oakes, A. H., Jackson, M., & Segal, J. B. (2017). Determinants of Potentially Inappropriate Medication Use in Long-Term and Acute Care Settings: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(9), 806.e1-806.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.06.005>
- Ohayon, M. M., & Lader, M. H. (2002). Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(9), 817–825.
- Olfson, M., King, M., & Schoenbaum, M. (2015a). Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*, 72(2), 136–142. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1763>
- Olfson, M., King, M., & Schoenbaum, M. (2015b). Antipsychotic Treatment of Adults in the United States. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(10), 1346–1353. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m09863>
- Olivier-Abbal, P. (2016). Mesure de l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux en France: État des lieux en 2015. *Therapies*, 71(2), 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.013>
- Orriols, L., Salmi, L.-R., Philip, P., Moore, N., Delorme, B., Castot, A., & Lagarde, E. (2009). The impact of medicinal drugs on traffic safety: A systematic review of epidemiological studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 18(8), 647–658. <https://doi.org/10.1002/pds.1763>

Padhy, B. M., Bhadauria, H. S., & Gupta, Y. K. (2014). Attitude and Knowledge of Indian Emergency Care Residents towards Use of Proton Pump Inhibitors. *International Scholarly Research Notices*, 2014, 968430. <https://doi.org/10.1155/2014/968430>

Pariante, A., Dartigues, J.-F., Benichou, J., Letenneur, L., Moore, N., & Fourrier-Réglat, A. (2008). Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs & Aging*, 25(1), 61–70. <https://doi.org/10.2165/00002512-200825010-00007>

Paterno, E., Huybrechts, K. F., Bateman, B. T., Cohen, J. M., Desai, R. J., Mogun, H., Cohen, L. S., & Hernandez-Diaz, S. (2017). Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *The New England Journal of Medicine*, 376(23), 2245–2254. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612222>

Pélissolo, A., Boyer, P., Lépine, J. P., & Bisserbe, J. C. (1996). [Epidemiology of the use of anxiolytic and hypnotic drugs in France and in the world]. *L'Encephale*, 22(3), 187–196.

Perrot, S., Cittée, J., Louis, P., Quentin, B., Robert, C., Milon, J.-Y., Bismut, H., & Baumelou, A. (2019). Self-medication in pain management: The state of the art of pharmacists' role for optimal Over-The-Counter analgesic use. *European Journal of Pain (London, England)*, 23(10), 1747–1762. <https://doi.org/10.1002/ejp.1459>

Piccarreta, R., & Lior, O. (2010). Exploring sequences: A graphical tool based on multi-dimensional scaling. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*, 173(1), 165–184. <https://doi.org/10.1111/j.1467-985X.2009.00606.x>

Qaseem, A., Kansagara, D., Forcica, M. A., Cooke, M., Denberg, T. D., & Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. (2016). Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 165(2), 125–133. <https://doi.org/10.7326/M15-2175>

Rat, C., Penhouet, G., Gaultier, A., Chaslerie, A., Pivette, J., Nguyen, J. M., & Victorri-Vigneau, C. (2014). Did the new French pay-for-performance system modify benzodiazepine prescribing practices? *BMC Health Services Research*, 14, 301. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-301>

Rees, L., & Benaim, S. (1960). An Evaluation of Iproniazid (Marsilid) in the Treatment of Depression. *Journal of Mental Science*, 106(442), 193–202. <https://doi.org/10.1192/bjp.106.442.193>

Remington, G., Addington, D., Honer, W., Ismail, Z., Raedler, T., & Teehan, M. (2017). Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 62(9), 604–616. <https://doi.org/10.1177/0706743717720448>

Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. (2020, April 16). Mésusage médicamenteux. *RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE*. <https://www.rfcrpv.fr/mesusage-medicamenteux/>

Reynaud, M., Aubin, H.-J., Benyamina, A., & Karila, L. (2016). *Traité d'addictologie (2ème édition)*. Lavoisier.



- Richard, D., Senon, J.-L., & Valleur, M. (2006). *Dictionnaire des drogues et des dépendances* (Larousse). Larousse.
- Ritter, J., Flower, R., Henderson, G., Loke, Y. K., MacEwan, D., & Rang, H. P. (2020). *Rang & Dale's Pharmacology* (Ninth edition). Elsevier.
- Rodriguez-Osorio, C. A., & Dominguez-Cherit, G. (2008). Medical decision making: Paternalism versus patient-centered (autonomous) care. *Current Opinion in Critical Care*, 14(6), 708–713. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328315a611>
- Rongen, G. A., Marquet, P., van Gerven, J. M. A., & On behalf of the EACPT research working group. (2021). The scientific basis of rational prescribing. A guide to precision clinical pharmacology based on the WHO 6-step method. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77(5), 677–683. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03044-2>
- Rossom, R. C., Shortreed, S., Coleman, K. J., Beck, A., Waitzfelder, B. E., Stewart, C., Ahmedani, B. K., Zeber, J. E., & Simon, G. E. (2016). Antidepressant Adherence across Diverse Populations and Healthcare Settings. *Depression and Anxiety*, 33(8), 765–774. <https://doi.org/10.1002/da.22532>
- Rousselet, M., Feuillet, F., Gerardin, M., Jolliet, P., Hardouin, J.-B., & Victorri-Vigneau, C. (2017). The French addictovigilance network clinical assessment: Z-drugs, true false twins. *Expert Opinion on Drug Safety*, 16(9), 1063–1069. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1346084>
- Rutkow, L., Turner, L., Lucas, E., Hwang, C., & Alexander, G. C. (2015). Most primary care physicians are aware of prescription drug monitoring programs, but many find the data difficult to access. *Health Affairs (Project Hope)*, 34(3), 484–492. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2014.1085>
- Sabaté, E. (2001). *Adherence to long-term therapies: Policy for action : meeting report, 4-5 June 2001* (WHO/MNC/CCH/01.02). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66984>
- Sabaté, E., santé, O. mondiale de la, Organization, W. H., Who, & UNAIDS. (2003). *Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action*. Organisation Mondiale de la Santé.
- Samalin, L., Guillaume, S., Auclair, C., & Llorca, P.-M. (2011). Adherence to guidelines by French psychiatrists in their real world of clinical practice. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 199(4), 239–243. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3182125d4c>
- Sauvanaud, F., Kebir, O., Vlasie, M., Doste, V., Amado, I., & Krebs, M.-O. (2017). [Therapeutic benefit of a registered psychoeducation program on treatment adherence, objective and subjective quality of life: French pilot study for schizophrenia]. *L'Encephale*, 43(3), 235–240. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2015.12.028>
- Savarino, V., Dulbecco, P., de Bortoli, N., Ottonello, A., & Savarino, E. (2017). The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *European Journal of Internal Medicine*, 37, 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.10.007>

- Savarino, V., Dulbecco, P., & Savarino, E. (2016). Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Digestive and Liver Disease*, 48(8), 851–859. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.05.018>
- Scailteux, L.-M., Droitcourt, C., Balusson, F., Nowak, E., Kerbrat, S., Dupuy, A., Drezen, E., Happe, A., & Oger, E. (2019). French administrative health care database (SNDS): The value of its enrichment. *Therapies*, 74(2), 215–223. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.09.072>
- Scarpignato, C., Gatta, L., Zullo, A., Blandizzi, C., for the SIF-AIGO-FIMMG Group, & on behalf of the Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. (2016). Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Medicine*, 14(1), 179, s12916-016-0718-z. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0718-z>
- Schulte, P. (2003). What is an adequate trial with clozapine?: Therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(7), 607–618. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342070-00001>
- Sebo, P., Cerutti, B., Fournier, J.-P., Rat, C., Rougerie, F., Senn, N., Haller, D. M., & Maisonneuve, H. (2017). How do general practitioners put preventive care recommendations into practice? A cross-sectional study in Switzerland and France. *BMJ Open*, 7(10), e017958. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017958>
- Sheen, E., & Triadafilopoulos, G. (2011). Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Digestive Diseases and Sciences*, 56(4), 931–950. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1560-3>
- Sheldon, T. (2006). Dutch doctors call for action on drug safety. *BMJ*, 333(7581), 1238.4-1238. <https://doi.org/10.1136/bmj.39059.629120.DB>
- Simon, G. E., VonKorff, M., Wagner, E. H., & Barlow, W. (1993). Patterns of antidepressant use in community practice. *General Hospital Psychiatry*, 15(6), 399–408. [https://doi.org/10.1016/0163-8343\(93\)90009-D](https://doi.org/10.1016/0163-8343(93)90009-D)
- Simoni-Wastila, L., & Yang, H. K. (2006). Psychoactive drug abuse in older adults. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 4(4), 380–394. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2006.10.002>
- Singier, A., Noize, P., Berdaï, D., Daveluy, A., Arnaud, M., Molimard, M., Bégaud, B., & Salvo, F. (2021). Medicine misuse: A systematic review and proposed hierarchical terminology. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(4), 1695–1704. <https://doi.org/10.1111/bcp.14604>
- Siriwardena, A. N., Qureshi, Z., Gibson, S., Collier, S., & Latham, M. (2006). GPs' attitudes to benzodiazepine and “Z-drug” prescribing: A barrier to implementation of evidence and guidance on hypnotics. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 56(533), 964–967.
- Smith, L., Walker, A., & Gilhooly, K. (2004). Clinical guidelines of depression: A qualitative study of GPs' views. *The Journal of Family Practice*, 53(7), 556–561.

Solmi, M., Miola, A., Croatto, G., Pigato, G., Favaro, A., Fornaro, M., Berk, M., Smith, L., Quevedo, J., Maes, M., Correll, C. U., & Carvalho, A. F. (2020). How can we improve antidepressant adherence in the management of depression? A targeted review and 10 clinical recommendations. *Brazilian Journal of Psychiatry*, *43*, 189–202. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0935>

Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., Mueller, T. I., Lavori, P. W., Shea, M. T., Coryell, W., Warshaw, M., Turvey, C., Maser, J. D., & Endicott, J. (2000). Multiple recurrences of major depressive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(2), 229–233. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.229>

Stahl, S. M. (2021). *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications* (Fifth edition). Cambridge University Press.

Strand, D. S., Kim, D., & Peura, D. A. (2017). 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut and Liver*, *11*(1), 27–37. <https://doi.org/10.5009/gnl15502>

Système national des données de santé. (2022). *Qu'est-ce que le SNDS?* <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Qu-est-ce-que-le-SNDS>

Taranu, A., Colle, R., Gressier, F., El Asmar, K., Becquemont, L., Corruble, E., & Verstuyft, C. (2017). Should a routine genotyping of CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphisms be recommended to predict venlafaxine efficacy in depressed patients treated in psychiatric settings? *Pharmacogenomics*, *18*(7), 639–650. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0003>

Targownik, L. E., Metge, C., Roos, L., & Leung, S. (2007). The prevalence of and the clinical and demographic characteristics associated with high-intensity proton pump inhibitor use. *The American Journal of Gastroenterology*, *102*(5), 942–950. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01106.x>

Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Niskanen, L., Tanskanen, A., & Haukka, J. (2009). 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: A population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet (London, England)*, *374*(9690), 620–627. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)

Tiihonen, J., Taipale, H., Mehtälä, J., Vattulainen, P., Correll, C. U., & Tanskanen, A. (2019). Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, *76*(5), 499. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4320>

Tuckett, A. G. (2006). On paternalism, autonomy and best interests: Telling the (competent) aged-care resident what they want to know. *International Journal of Nursing Practice*, *12*(3), 166–173. <https://doi.org/10.1111/j.1440-172X.2006.00565.x>

Turunen, J. H. O., Mäntyselkä, P. T., Kumpusalo, E. A., & Ahonen, R. S. (2005). Frequent analgesic use at population level: Prevalence and patterns of use. *Pain*, *115*(3), 374–381. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.013>

van Boxel, O. S., Hagens, M. P., Smout, A. J. P. M., & Siersema, P. D. (2009). Socio-demographic factors influence chronic proton pump inhibitor use by a large population in the Netherlands. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *29*(5), 571–579. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03900.x>

van Geffen, E. C. G., Heerdink, E. R., Hugtenburg, J. G., Siero, F. W., Egberts, A. C. G., & van Hulten, R. (2010). Patients' perceptions and illness severity at start of antidepressant treatment in general practice. *The International Journal of Pharmacy Practice*, *18*(4), 217–225. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7174.2010.00035.x>

Vanasse, A., Courteau, J., Courteau, M., Benigeri, M., Chiu, Y. M., Dufour, I., Couillard, S., Larivée, P., & Hudon, C. (2020). Healthcare utilization after a first hospitalization for COPD: A new approach of State Sequence Analysis based on the “6W” multidimensional model of care trajectories. *BMC Health Services Research*, *20*(1), 177. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-5030-0>

Verbeek-Heida, P. M., & Mathot, E. F. (2006). Better safe than sorry--why patients prefer to stop using selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants but are afraid to do so: Results of a qualitative study. *Chronic Illness*, *2*(2), 133–142. <https://doi.org/10.1177/17423953060020020801>

Verdoux, H., Quiles, C., Bachmann, C. J., & Siskind, D. (2018). Prescriber and institutional barriers and facilitators of clozapine use: A systematic review. *Schizophrenia Research*, *201*, 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.046>

Victorri-Vigneau, C., Basset, G., & Jolliet, P. (2006). How a novel programme for increasing awareness of health professionals resulted in a 14% decrease in patients using excessive doses of psychotropic drugs in western France. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *62*(4), 311–316. <https://doi.org/10.1007/s00228-006-0099-x>

Victorri-Vigneau, C., Dailly, E., Veyrac, G., & Jolliet, P. (2007). Evidence of zolpidem abuse and dependence: Results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *64*(2), 198–209. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02861.x>

Victorri-Vigneau, C., Feuillet, F., Wainstein, L., Grall-Bronnec, M., Pivette, J., Chaslerie, A., Sébille, V., & Jolliet, P. (2013). Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *69*(11), 1965–1972. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1557-x>

Victorri-Vigneau, C., Gérardin, M., Rousselet, M., Guerlais, M., Grall-Bronnec, M., & Jolliet, P. (2014). An update on zolpidem abuse and dependence. *Journal of Addictive Diseases*, *33*(1), 15–23. <https://doi.org/10.1080/10550887.2014.882725>

Victorri-Vigneau, C., Marais, M., Veyrac, G., Chaslerie, A., Pivette, J., & Jolliet, P. (2007). Réactivité et communication des décisions de pharmacovigilance des autorités de santé vers les professionnels de santé: Exemples du pergolide et du célécoxib. *Therapies*, *62*(6), 513–517. <https://doi.org/10.2515/therapie:2007064>

Victorri-Vigneau, C., Verstuyft, C., Bouquié, R., Laforgue, E., Hardouin, J., Leboucher, J., Le Geay, B., Dano, C., Challet-Bouju, G., & Grall-Bronnec, M. (2019). Relevance of *CYP2B6* and *CYP2D6* genotypes to methadone pharmacokinetics and response in the OPAL study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *85*(7), 1538–1543. <https://doi.org/10.1111/bcp.13936>

- Vignot, S., Daynes, P., Bacon, T., Vial, T., Montagne, O., Albin, N., Emmerich, J., Ratignier-Carbonneil, C., Martin, D., & Maison, P. (2021). 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). *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 635841. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.635841>
- Vinkers, C. H., & Olivier, B. (2012). Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABAA Receptor Modulators? *Advances in Pharmacological Sciences*, *2012*, 416864. <https://doi.org/10.1155/2012/416864>
- Votaw, V. R., Geyer, R., Rieselbach, M. M., & McHugh, R. K. (2019). The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug and Alcohol Dependence*, *200*, 95–114. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.02.033>
- Voyer, P., Prévaille, M., Cohen, D., Berbiche, D., & Béland, S.-G. (2010). The prevalence of benzodiazepine dependence among community-dwelling older adult users in Quebec according to typical and atypical criteria. *Canadian Journal on Aging = La Revue Canadienne Du Vieillessement*, *29*(2), 205–213. <https://doi.org/10.1017/S0714980810000115>
- Warnez, S., & Alessi-Severini, S. (2014). Clozapine: A review of clinical practice guidelines and prescribing trends. *BMC Psychiatry*, *14*, 102. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-102>
- Weinstein, M. R., & Goldfield, M. (1975). Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *The American Journal of Psychiatry*, *132*(5), 529–531. <https://doi.org/10.1176/ajp.132.5.529>
- Wheeler, A. J. (2008). Treatment pathway and patterns of clozapine prescribing for schizophrenia in New Zealand. *The Annals of Pharmacotherapy*, *42*(6), 852–860. <https://doi.org/10.1345/aph.1K662>
- Windle, A., Elliot, E., Duszynski, K., & Moore, V. (2007). Benzodiazepine prescribing in elderly Australian general practice patients. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, *31*(4), 379–381. <https://doi.org/10.1111/j.1753-6405.2007.00091.x>
- Woloshin, S., Schwartz, L. M., Dejene, S., Rausch, P., Dal Pan, G. J., Zhou, E. H., & Kesselheim, A. S. (2017). Media Coverage of FDA Drug Safety Communications about Zolpidem: A Quantitative and Qualitative Analysis. *Journal of Health Communication*, *22*(5), 365–372. <https://doi.org/10.1080/10810730.2016.1266717>
- World Health Organization. (2001). WHO Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-second report. *World Health Organization Technical Report Series*, *903*, i–v, 1–26.
- Yadlapati, R., & Kahrilas, P. J. (2017). When is proton pump inhibitor use appropriate? *BMC Medicine*, *15*(1), 36, s12916-017-0804–x. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0804-x>
- Yang, Y.-X., Lewis, J. D., Epstein, S., & Metz, D. C. (2006). Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*, *296*(24), 2947–2953. <https://doi.org/10.1001/jama.296.24.2947>

Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *20*(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>

Yildiz, A., Vieta, E., Leucht, S., & Baldessarini, R. J. (2011). Efficacy of antimanic treatments: Meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *36*(2), 375–389. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.192>

Zhong, G., Wang, Y., Zhang, Y., & Zhao, Y. (2015). Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PloS One*, *10*(5), e0127836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127836>

Zvyaga, T., Chang, S.-Y., Chen, C., Yang, Z., Vuppugalla, R., Hurley, J., Thorndike, D., Wagner, A., Chimalakonda, A., & Rodrigues, A. D. (2012). Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: Focus on cytochrome P450 2C19. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, *40*(9), 1698–1711. <https://doi.org/10.1124/dmd.112.045575>



---

**Titre :** Facteurs du mésusage des traitements psychotropes : des prescriptions non-conformes aux usages inappropriés

**Mots clés :** mésusage, médicaments, psychotropes, benzodiazépines, zolpidem, clozapine

**Résumé :** De par sa fréquence et ses conséquences multiples, le mésusage des traitements psychotropes est un enjeu majeur de santé publique. Qu'il soit lié à une prescription non-conforme ou à un usage inapproprié, l'importance du mésusage peut être questionnée étant donné que les conditions d'emploi d'un médicament sont réglementées par leur Résumé des Caractéristiques du Produit ainsi que les Recommandations de Bonnes Pratiques (RBP) et son bon emploi par le patient doit être transmis par le prescripteur. L'objectif de ce travail de thèse était d'investiguer les facteurs associés au mésusage des psychotropes en s'intéressant aux situations liées aux prescriptions non-conformes (par les prescripteurs) et aux usages inappropriés (par les patients). Nous sommes intéressés à des psychotropes mésusés par excès (benzodiazépines et apparentés (BZD/Z) dont le zolpidem)

et par défaut (clozapine) en combinant données cliniques et épidémiologiques. Nous avons montré (i) qu'une perception défavorable de la réglementation du zolpidem par les prescripteurs était associée à une poursuite de prescriptions non-conformes ; (ii) que les différents parcours médicamenteux précédant la clozapine et les différentes typologies de patients mésusant les BZD/Z étaient associées à la non-application des RBP ; enfin (iii) que la méconnaissance de l'indication des BZD/Z et une compliance non-optimale à la surveillance initiale de la clozapine étaient associées à des usages inappropriés. Ces résultats rappellent l'importance de l'anticipation des situations à risques, de la transposabilité des RBP à la complexité des patients et de la formation en pharmacologie des prescripteurs pour promouvoir le bon usage.

---

**Title :** Factors of misuse of psychotropic treatments: from non-compliant prescriptions to inappropriate uses

**Keywords :** misuse, drug, psychotropic drugs, benzodiazepines, zolpidem, clozapine

**Abstract :** Due to its frequency and multiple consequences, the misuse of psychotropic treatments is a major public health issue. Whether it is linked to a non-compliant prescription or to inappropriate use, the importance of misuse can be questioned given that the conditions of use of a drug are regulated by their Summary of Product Characteristics as well as the Recommendations of Good Practices (RBP) and its proper use by the patient must be transmitted by the prescriber. The objective of this thesis work was to investigate the factors associated with the misuse of psychotropic drugs by focusing on situations related to non-compliant prescriptions (by prescribers) and inappropriate uses (by patients). We were interested in psychotropic drugs

misused by excess (benzodiazepines and related (BZD/Z) including zolpidem) and by default (clozapine) by combining clinical and epidemiological data. We showed (i) that an unfavorable perception of zolpidem regulation by prescribers was associated with continued non-compliant prescriptions; (ii) that the different drug courses preceding clozapine and the different typologies of patients misusing BZD/Z were associated with the non-application of RBP; finally (iii) that ignorance of the indication for BZD/Z and non-optimal compliance with the initial monitoring of clozapine were associated with inappropriate uses. These results are a reminder of the importance of anticipating risky situations, of the transposability of GPRs to the complexity of patients and of training in pharmacology for prescribers to promote proper use.