

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1558

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Mathilde BINSON**

le 23 septembre 2019

**ÉTUDE DE L'UTILISATION DES BENZODIAZÉPINES ET**  
**MÉDICAMENTS APPARENTÉS DANS UN CENTRE HOSPITALIER**  
**SPÉCIALISÉ D'OCCITANIE EN FRANCE**

Directeur de thèse : Dr Axel BOURCIER

**JURY**

Monsieur le Professeur Christophe ARBUS	Président
Monsieur le Professeur Laurent SCHMITT	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-Philippe RAYNAUD	Assesseur
Monsieur le Docteur François MONTASTRUC	Assesseur
Madame le Docteur Marie CHARRAS	Suppléant
Monsieur le Docteur Axel BOURCIER	Membre invité

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2018**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

**Professeurs Émérites**

Professeur ADER Jean-Louis  
 Professeur ALBAREDE Jean-Louis  
 Professeur ARBUS Louis  
 Professeur ARLET-SUAU Elisabeth  
 Professeur BOCCALON Henri  
 Professeur BONEU Bernard  
 Professeur CARATERO Claude  
 Professeur CHAMONTIN Bernard  
 Professeur CHAP Hugues  
 Professeur CONTE Jean  
 Professeur COSTAGLIOLA Michel  
 Professeur DABERNAT Henri  
 Professeur FRAYSSE Bernard  
 Professeur DELISLE Marie-Bernadette  
 Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard  
 Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis  
 Professeur LAGARRIGUE Jacques  
 Professeur LARENG Louis  
 Professeur LAURENT Guy  
 Professeur LAZORTHES Yves  
 Professeur MAGNAVAL Jean-François  
 Professeur MANELFE Claude  
 Professeur MASSIP Patrice  
 Professeur MAZIERES Bernard  
 Professeur MOSCOVICI Jacques  
 Professeur MURAT  
 Professeur ROQUES-LATRILLE Christian  
 Professeur SALVAYRE Robert  
 Professeur SARRAMON Jean-Pierre  
 Professeur SIMON Jacques

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**

**37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE**

**Doyen : D. CARRIE**

<b>P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe</b>		<b>P.U. - P.H. 2<sup>ème</sup> classe</b>	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BRASSAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MESTHÉ Pierre	
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. OUSTRIC Stéphane	
M. GAME Xavier	Urologie		
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	<b>Professeur Associé Médecine générale</b>	
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. ABITTEBOUL Yves	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale		
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	<b>Professeur Associé en Neurologie</b>	
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	Mme PAVY-LE TRAON Anne	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUDA Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL**

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

<b>P.U. - P.H.</b> Classe Exceptionnelle et 1 <sup>ère</sup> classe		<b>P.U. - P.H.</b> 2 <sup>ème</sup> classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. BOYER Pierre	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile	M. STILLMUNKES André	
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	<b>Professeur Associé en Pédiatrie</b>	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme MOREAU Marion	Physiologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biochimie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	M. VERGEZ François	Hématologie
<b>M.C.U. Médecine générale</b>		<b>M.C.U. Médecine générale</b>	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan  
 Dr BOURGEOIS Odile  
 Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne  
 Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
 Dr LATROUS Leila

*“There's a little yellow pill [...]  
Doctor please, some more of these  
Outside the door, she took four more”*

The Rolling Stones, 1966  
Mother's little helper

## REMERCIEMENTS

### Monsieur le Professeur Christophe Arbus

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury.  
Nous vous remercions de juger notre travail. Nous vous remercions également de votre implication dans notre formation et dans l'échange avec les internes et leur association.

### Monsieur le Professeur Laurent Schmitt

Vous nous faites l'honneur de siéger dans ce jury et de juger notre travail.  
Merci de votre intérêt. Nous vous remercions également pour les différents enseignements que vous nous avez apportés depuis le début de nos études.

### Monsieur le Professeur Jean-Philippe Raynaud

Vous nous faites l'honneur de siéger dans ce jury et de juger notre travail.  
Merci de l'intérêt que vous portez à ce travail. Nous vous remercions également pour vos enseignements au cours des stages en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ainsi que pendant les cours d'externat, d'internat et de diplôme universitaire.

## Monsieur le Docteur François Montastruc

Tu me fais l'honneur de siéger dans ce jury.

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail de thèse, pour l'aide que vous m'avez apportée et pour vos encouragements. Je vous remercie également de m'avoir encouragée à écrire un article et à le soumettre. Grâce à vous, j'ai le sentiment d'être allée au bout de ce travail.

## Madame le Docteur Marie Charras

Tu me fais l'honneur de siéger dans ce jury.

Je te remercie pour tout ce que tu m'as transmis depuis mes premiers pas en psychiatrie et, notamment, mon premier entretien psychiatrique en tant qu'externe. Je te remercie pour tous tes enseignements, ton soutien et ta bienveillance. Te voir siéger dans ce jury était important pour moi.

## Monsieur le Docteur Axel Bourcier

Tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail de thèse.

Je te remercie pour ton soutien, tes conseils, ta réactivité et ton regard exigeant et bienveillant. Je te remercie également pour tous tes enseignements et tes encouragements au cours de mon stage dans ton service. Merci pour tes cours de pharmacologie qui ont rendu la réflexion autour de la prescription passionnante à mes yeux. Enfin, je te remercie de m'avoir fait découvrir et aimer les thérapies comportementales et cognitives et en particulier la thérapie A.C.T. Merci de transmettre avec autant de passion les sujets qui t'intéressent.

**À toutes les personnes qui m'ont aidée et soutenue dans mon travail de thèse :** Vanessa Rousseau, Adeline Gallini, Dr Radoine Haoui, Mylène Segond, Michel Perlo, Marc De Beaurecueil, Dr Laureen Grand, Madeleine Pornin, Brigitte Arnauld et l'ensemble des infirmiers du C.H. G. Marchant : je vous remercie du temps que vous m'avez accordé, de votre intérêt pour mon travail, de vos conseils et de votre bienveillance.

**À tous les médecins et toutes les équipes de soins que j'ai rencontrés au cours de mes stages :** Merci pour votre accueil, vos enseignements et votre gentillesse.

Au Dr Céline Mas : Merci pour ta bonne humeur, tes conseils et ta vision si positive de la vie. Merci également de m'avoir guidée au cours de mon premier semestre d'internat.

Au Dr Manon Misrahi : travailler avec toi a été un vrai plaisir. Merci d'avoir ralé avec moi, merci pour toutes ces conversations qui m'ont permis de relacher la pression. J'espère travailler à nouveau avec toi un jour.

Aux Dr Cambon, Dr Delmas, Dr Neuport et à l'équipe du secteur 2 : Merci de m'avoir donné envie de venir travailler avec vous au secteur 2.

Aux Dr Akbari, Dr Exposito, Dr Olivesi et à l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale de psychiatrie adulte du C.H. de Lavaur : merci pour votre bienveillance, votre gentillesse et votre investissement dans les soins qui me laisseront un très beau souvenir de mon expérience dans le tarn et du travail avec vous.

Aux Dr Helias, Dr Grand, Dr Icher, Dr Ros et à toute l'équipe de l'hôpital de jour de la MGEN : Merci de m'avoir fait découvrir une autre façon d'exercer.

**À mes co-internes,** merci d'avoir été là, l'internat et les stages auraient été si fades sans vous : Ines, Louis, Ophélie, Anne, Laure, Nina, Damien, Charlène, Anne-Charlotte.

**À ma famille, qui m'a aidée à soulever des montagnes :**

À ma mère : à ton soutien depuis le premier jour de médecine et jusqu'à la fin. Merci d'avoir passé l'aspirateur sous mes pieds en première année et d'avoir relu ma thèse jusqu'à des heures tardives en dernière année. Merci d'être toujours là lorsque j'en ai besoin.

À mon père : à ton intérêt pour la psychologie qui m'a guidé vers mon métier, à ton soutien et la fierté qui se lie dans ton regard lorsqu'on évoque mes études de médecine. Merci de m'avoir présenté des personnes qui m'ont aidée à avancer. Merci pour ton écoute. Merci d'être toi, tout simplement.

À Isabelle : à la douceur et le soutien que tu as apportés dans ma vie dès les premiers instants.

À « Maman Jeanne » : merci pour ton accueil, avec Coco, lors des semaines de révision. Merci pour les marches que nous avons partagées lorsque je n'en pouvais plus. Merci pour tes bons petits plats. Merci de m'avoir accompagnée aux E.C.N. Merci pour tout ce que tu donnes aux autres.

À « Coco » : j'aurais aimé que tu sois là aujourd'hui. J'espère que, si tu me vois de là haut, tu es fière de moi.

À Chantal et Jean-François.

À Guillaume : merci d'avoir été là quand j'en ai eu besoin. Merci pour tes paroles réconfortantes et tes conseils avisés qui m'ont aidée en période de doute.

À Victoire : merci pour nos longues conversations et toutes ces choses que nous partageons.

À Léo et Jules : à votre humour et votre bonne humeur.

À **mes amis** : je ne pourrais jamais assez vous remercier de tout ce que vous m'avez apporté et ce que vous m'apportez encore et de votre soutien dans les moments difficiles.

À **Alexandre** : même si tu n'es pas là aujourd'hui pour assister à la fin de mes études, merci pour ton soutien sans faille pendant toutes ces années. Merci d'avoir rendu ma vie si belle.

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

**A.F.S.S.A.P.S.** : AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE

**A.N.S.M.** : AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT

**A.M.M.** : AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**C.H.** : CENTRE HOSPITALIER

**C.H.U.** : CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

**CIM-10** : CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES, 10<sup>E</sup> EDITION

**C.M.P.** : CENTRE MEDICO-PSYCHOLOGIQUE

**C.P.A.M.** : CAISSE PRIMAIRE D'ASSURANCE MALADIE

**C.P.T.** : COMMUNAUTE PSYCHIATRIQUE DE TERRITOIRE

**C.I.** : CONTRE INDICATION

**DSM-5** : MANUEL DIAGNOSTIQUE ET STATISTIQUE DES TROUBLES MENTAUX, 5<sup>E</sup> EDITION

**G. MARCHANT** : GERARD MARCHANT

**H.A.S.** : HAUTE AUTORITE DE SANTE

**I.C.95%** : INTERVALLE DE CONFIANCE A 95%

**I.S.R.S.** : INHIBITEURS SELECTIFS DE LE RECAPTURE DE LA SEROTONINE

**I.S.R.S.NA** : INHIBITEUR DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET DE LA NORADRENALINE

**N.I.C.E.** : NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE

**O.M.S.** : ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

**R.M.O.** : RÉFÉRENCES MEDICALES OPPOSABLES

**T.A.G.** : TROUBLE ANXIEUX GENERALISE

**T.C.C.** : THERAPIE COMPORTEMENTALE ET COGNITIVE

**T.O.C** : TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF

**T.S.P.T.** : TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE

**U.H.S.A.** : UNITE HOSPITALIERE SPECIALEMENT AMENAGEE

**U.S.L.D.** : UNITE DE SOINS DE LONGUE DUREE

**VS** : VERSUS

# TABLE DES MATIÈRES

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>15</b>
I.1.	GENERALITES SUR LES BENZODIAZEPINES ET LES MEDICAMENTS APPARENTES .....	15
I.1.a.	<i>Historique.....</i>	15
I.1.b.	<i>Mécanisme d'action .....</i>	17
I.1.c.	<i>Indications, contre-indications et références médicales opposables .....</i>	17
I.1.d.	<i>Principaux effets indésirables et risques liés à l'utilisation .....</i>	20
I.1.e.	<i>Interactions médicamenteuses .....</i>	25
I.2.	REVUE DE LA LITTERATURE.....	26
I.3.	ORGANISATION DE LA PSYCHIATRIE EN HAUTE GARONNE.....	33
I.4.	PROBLEMATIQUE.....	34
I.5.	OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE L'ETUDE .....	35
<b>II.</b>	<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>36</b>
II.1.	SOURCE DES DONNEES.....	36
II.2.	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION .....	37
II.2.a.	<i>Critère d'inclusion.....</i>	37
II.2.b.	<i>Critères d'exclusion.....</i>	37
II.3.	DONNEES ETUDIEES.....	37
II.3.a.	<i>Caractéristiques de la population incluse.....</i>	37
II.3.b.	<i>Utilisation de benzodiazépines et/ou de médicaments apparentés .....</i>	38
II.3.c.	<i>Critère de jugement principal : durée de prescription.....</i>	39
II.3.d.	<i>Critères de jugement secondaires : autres modalités de prescription .....</i>	43
II.4.	ANALYSE ET TRAITEMENT DES DONNEES .....	44
II.4.a.	<i>Caractéristiques de la population incluse.....</i>	44
II.4.b.	<i>Utilisation de benzodiazépines et/ou de médicaments apparentés .....</i>	46
II.4.c.	<i>Critère de jugement principal : durée de prescription.....</i>	47
II.4.d.	<i>Critères de jugement secondaires : autres modalités de prescription .....</i>	48
II.5.	ASPECTS REGLEMENTAIRES.....	50
<b>III.</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>51</b>
III.1.	NOMBRE DE PATIENTS INCLUS.....	51
III.2.	PREVALENCE ET INCIDENCE D'UTILISATION.....	52

III.3.	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION INCLUSE .....	53
III.3.a.	<i>Caractéristiques de la population incluse le 14 juin 2018</i> .....	53
III.3.b.	<i>Caractéristiques des utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés au cours des 9 mois précédant l'inclusion</i> .....	57
III.4.	CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : DUREE DE PRESCRIPTION .....	62
III.4.a.	<i>Groupes de durées de prescription</i> .....	62
III.4.b.	<i>Analyse de survie</i> .....	63
III.5.	CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....	65
III.5.a.	<i>Association de benzodiazépines et/ou de médicaments apparentés</i> .....	65
III.5.b.	<i>Types de benzodiazépines et médicaments apparentés prescrits</i> .....	66
III.5.c.	<i>Posologies</i> .....	69
III.5.d.	<i>Voie d'administration</i> .....	69
III.5.e.	<i>Médicaments associés</i> .....	70
<b>IV.</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>72</b>
IV.1.	FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE .....	72
IV.1.a.	<i>Forces</i> .....	72
IV.1.b.	<i>Limites</i> .....	74
IV.2.	CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES .....	78
IV.3.	PREVALENCE, INCIDENCE ET CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	83
IV.3.a.	<i>Utilisation prévalente et groupes de durées de prescription</i> .....	83
IV.3.b.	<i>Utilisation incidente et analyse de survie</i> .....	86
IV.4.	CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....	89
IV.4.a.	<i>Association de benzodiazépines et/ou de médicaments apparentés</i> .....	89
IV.4.b.	<i>Types de benzodiazépines et médicaments apparentés prescrits</i> .....	89
IV.4.c.	<i>Posologies</i> .....	92
IV.4.d.	<i>Voie d'administration</i> .....	92
IV.4.e.	<i>Médicaments associés</i> .....	93
IV.5.	PERSPECTIVES : COMMENT MODIFIER NOS PRATIQUES DE PRESCRIPTION ? .....	94
IV.5.a.	<i>Éviter la prescription au long cours : prescrire et dé-prescrire</i> .....	95
IV.5.b.	<i>L'arrêt d'un traitement au long cours</i> .....	99
IV.5.c.	<i>Alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses</i> .....	101
IV.5.d.	<i>L'intérêt de la collaboration avec les pharmaciens</i> .....	103
IV.5.e.	<i>De nouvelles recommandations pour la psychiatrie ?</i> .....	104
<b>V.</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>107</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>109</b>

<b>ANNEXES.....</b>	<b>117</b>
ANNEXE N°1 : BENZODIAZEPINES ET MEDICAMENTS APPARENTES COMMERCIALISES EN FRANCE EN 2018 .....	118
ANNEXE N°2 : PREVALENCE D'UTILISATION ET D'UTILISATION AU LONG COURS DES BENZODIAZEPINES ET MEDICAMENTS APPARENTES EN FRANCE .....	119
ANNEXE N°3 : PREVALENCE D'UTILISATION DES BENZODIAZEPINES ET MEDICAMENTS APPARENTES EN PSYCHIATRIE.....	121
ANNEXE N°4 : PREVALENCE D'UTILISATION ET D'UTILISATION AU LONG COURS DES BENZODIAZEPINES ET MEDICAMENTS APPARENTES EN PSYCHIATRIE.....	123
ANNEXE N°5 : DECLARATION DE CONFORMITE A LA METHODOLOGIE DE REFERENCE .....	125
ANNEXE N°6 : FEUILLE D'INFORMATION SUR L'INCLUSION .....	126
ANNEXE N°7 : CLAUSE DE CONFIDENTIALITE .....	127
ANNEXE N°8 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS INCLUS LE 14 JUIN 2018.....	128
ANNEXE N°9 : CARACTERISTIQUES DES UTILISATEURS INCIDENTS ET PREVALENTS AU COURS DES 9 MOIS PRECEDANT L'INCLUSION .....	129
ANNEXE N°10 : FACTEURS DE RISQUE D'UTILISATION ET D'UTILISATION AU LONG COURS DES BENZODIAZEPINES ET MEDICAMENTS APPARENTES EN POPULATION GENERALE.....	130
ANNEXE N°11 : FACTEURS DE RISQUE D'UTILISATION ET D'UTILISATION AU LONG COURS DES BENZODIAZEPINES ET MEDICAMENTS APPARENTES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLES PSYCHIATRIQUES .....	131
ANNEXE N°12 : PROTOCOLES D'ARRET DES BENZODIAZEPINES ET MEDICAMENTS APPARENTES..	132
ANNEXE N°13 : ALGORITHME DE DE-PRESCRIPTION .....	135

# I. Introduction

L'usage des benzodiazépines et des médicaments apparentés a été largement décrit en population générale, en France et à l'étranger, mais peu de données existent concernant leur usage dans la population atteinte de troubles psychiatriques, notamment concernant la durée d'utilisation.

Le mésusage peut être défini comme l'inverse du bon usage, c'est-à-dire comme une utilisation ne respectant pas les recommandations de bonnes pratiques. En France, l'utilisation des benzodiazépines et des médicaments apparentés est encadrée par des références médicales opposables et des recommandations de la Haute Autorité de Santé (H.A.S.). D'après notre expérience clinique dans des services publics de psychiatrie, il semblerait qu'il existe un mésusage des benzodiazépines et des médicaments apparentés dans la population de patients atteints de troubles psychiatriques, plus particulièrement sur la durée de prescription. Nous nous sommes donc intéressés aux pratiques de prescription des benzodiazépines et médicaments apparentés dans un grand centre hospitalier d'Occitanie, en France, en se focalisant sur les durées de prescription.

## I.1. Généralités sur les benzodiazépines et les médicaments apparentés

### I.1.a. Historique

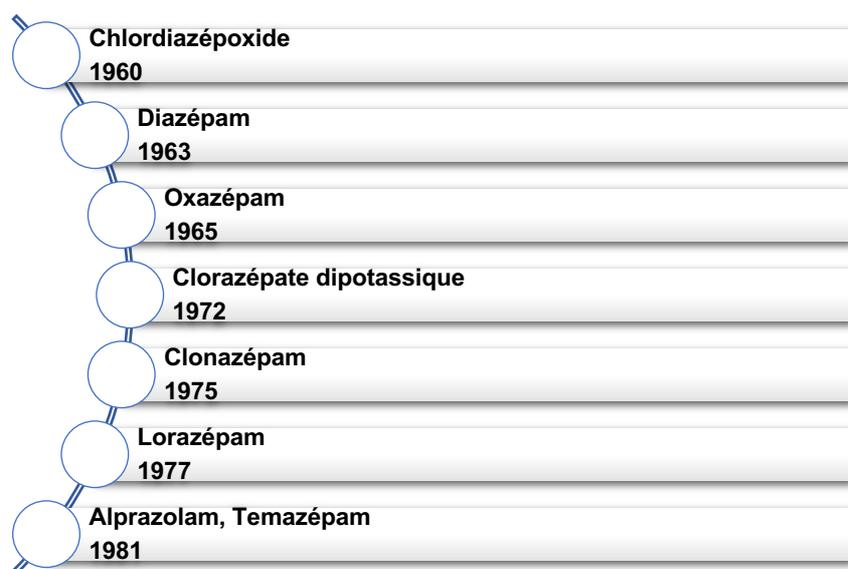


Figure n°1 : Chronologie d'apparition des benzodiazépines  
Données issues de l'article *The History of Benzodiazepines* (Wick, 2013)

La première benzodiazépine, le chlordiazépoxyde (Librium®) a été découverte en 1955 par Léo Sternbach. Le diazépam (Valium®) est ensuite apparu en 1963, rapidement suivi par de nombreuses autres molécules (figure n°1). Dans l'article « *The history of Benzodiazepines* » (Wick, 2013), l'auteur raconte le fort enthousiasme pour ces nouveaux médicaments puis l'apparition progressive d'une « *love-hate relationship* ».

En effet, les benzodiazépines ont rapidement remplacé les anciens sédatifs et hypnotiques (choral hydrate, réserpine et barbituriques) en raison d'un plus faible risque de toxicité et d'effets indésirables, notamment de dépendance. Elles ont d'abord été utilisées pour leur effet myorelaxant puis leurs indications et leurs utilisations se sont progressivement diversifiées au fil des années : insomnie, troubles paniques et phobiques, sevrage en alcool et en barbiturique et enfin, anxiété.

Dès la seconde moitié des années 1970, les benzodiazépines étaient à la tête des médicaments les plus prescrits avec des durées de prescription de plusieurs mois voire plusieurs années.

La découverte des risques d'abus et de dépendance ainsi que de l'utilisation criminelle des benzodiazépines (agressions sexuelles) dans les années 1980 a entraîné de nombreux procès à l'encontre de l'industrie pharmaceutique, des autorités sanitaires et des praticiens. Ainsi, dès les années 80, certaines autorités sanitaires ont commencé à mettre en garde les soignants et la population contre le risque de mésusage des benzodiazépines, notamment concernant la durée d'utilisation (Donoghue & Lader, 2010). C'est dans ce contexte que les premières recommandations et lois ont émergé afin d'encadrer la prescription et l'utilisation de ces médicaments efficaces mais finalement non dépourvus d'effets indésirables.

Plus de 60 ans après leur découverte, les benzodiazépines restent une classe de médicaments très utilisée en France et à l'étranger. Malgré la diminution progressive de leur prescription en France depuis les années 2000, la France se positionnait, en 2015, au 2<sup>e</sup> rang des consommateurs de benzodiazépines parmi 7 autres pays européens (Allemagne, Danemark, Espagne, Italie, Norvège, Royaume-Uni et Suède) (A.N.S.M., 2017).

La liste détaillée des benzodiazépines et médicaments apparentés commercialisés en France en 2018 est présentée dans l'annexe n°1.

Il a fallu attendre plus de 20 ans après la découverte des benzodiazépines pour que les récepteurs des benzodiazépines soient découverts en 1977 par H. Möhler et T. Okada. Leur action sur les synapses GABA-ergiques a été découverte un an après.

### I.1.b. Mécanisme d'action

*Source : Psychopharmacologie essentielle (Stahl, Muntner, & Lemoine, 2015)*

C'est en augmentant l'action du GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau, au niveau de l'amygdale et de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale du cortex préfrontal, structures anatomiques impliquées dans le mécanisme de la peur et de l'inquiétude que les benzodiazépines anxiolytiques agissent. Leur effet inhibiteur phasique au niveau des récepteurs GABA-A sensibles aux benzodiazépines diminue l'hyperexcitabilité neuronale de ces zones cérébrales et donc la peur et l'inquiétude.

Les benzodiazépines hypnotiques et les médicaments apparentés ont également un effet modulateur allostérique positif en se fixant sur les récepteurs GABA-A post-synaptiques au niveau du noyau pré-optique ventro-latéral de l'hypothalamus, structure anatomique impliquée dans le sommeil. Il semblerait que les médicaments apparentés aux benzodiazépines se fixent différemment sur ces récepteurs, diminuant de ce fait le risque de tolérance, de dépendance et de syndrome de sevrage.

L'affinité des différentes benzodiazépines pour certains sous-types de récepteurs détermine leur effet anxiolytique ou hypnotique. Bien qu'elles aient une affinité pour certains récepteurs en fonction des sous-unités qui les composent, les benzodiazépines ne sont pas spécifiques à ces récepteurs, ce qui entraîne des effets indésirables. Par conséquent, l'inhibition de la neurotransmission au niveau des synapses GABA-ergiques par les benzodiazépines et les médicaments apparentés leur confère leurs propriétés anxiolytiques, hypnotiques, sédatives, anti-convulsivantes mais également myorelaxantes, amnésiantes, orexigènes et un effet euphorisant et de renforcement pouvant entraîner abus, dépendance et syndrome de sevrage.

### I.1.c. Indications, contre-indications et références médicales opposables

#### *I.1.c.i. Indications en psychiatrie (Vidal®)*

Les benzodiazépines anxiolytiques ont pour principales indications chez l'adulte :

- Le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.

- La prévention et le traitement du *délirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

Certaines benzodiazépines anxiolytiques ont également une indication dans la prise en charge médicamenteuse des urgences neuropsychiatriques (clorazébate dipotassique et diazépam injectables) : crise d'angoisse paroxystique, crise d'agitation et delirium tremens (traitement et prévention).

Dans la pratique psychiatrique, les benzodiazépines anxiolytiques sont parfois utilisées hors A.M.M. (exemple : dans le traitement de la catatonie).

Les benzodiazépines hypnotiques et les médicaments apparentés ont pour indication les troubles sévères du sommeil dans les cas suivants :

- Insomnie occasionnelle
- Insomnie transitoire

Ces médicaments ne sont pas indiqués dans la prise en charge de l'insomnie chronique.

#### *I.1.c.ii. Contre-indications et précautions d'emploi*

<b>Contre-indications absolues</b>	<b>Contre-indications relatives</b>	<b>Précautions d'emploi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients</li> <li>– Insuffisance respiratoire sévère</li> <li>– Syndrome d'apnée obstructive du sommeil non appareillé</li> <li>– Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique</li> <li>– Myasthénie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antécédent de réaction paradoxale</li> <li>– Grossesse et allaitement</li> <li>– Enfants : contre-indication de la plupart des benzodiazépines en pédopsychiatrie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antécédent de trouble addictif</li> <li>– Sujet âgé</li> <li>– Dépression : risque de majoration ou d'apparition d'un risque suicidaire</li> <li>– Insuffisance rénale ou hépatique (risque d'accumulation)</li> <li>– Insuffisance respiratoire</li> </ul>

Tableau n°1 : Contre-indications et précautions d'emploi des benzodiazépines et médicaments apparentés

Sources : Vidal® et Référentiel de psychiatrie

#### *I.1.c.iii. Références médicales opposables*

En France, la prescription de certains médicaments, dont les anxiolytiques et les hypnotiques, est encadrée par des références médicales opposables (R.M.O.).

Les R.M.O. ont été établies à partir de données scientifiques validées dans un objectif de maîtrise des dépenses de santé et pour éviter les prescriptions inappropriées et uniformiser les pratiques. Elles sont apparues en 1993 puis ont bénéficié de nombreuses modifications afin de se rapprocher le plus possible des données scientifiques validées.

En 1997, deux listes distinctes ont été rédigées pour les médecins généralistes (convention nationale des généralistes) et les médecins spécialistes (arrêté du 13 novembre 1998 portant règlement conventionnel minimal applicable aux médecins en l'absence de convention médicale). Les R.M.O. se sont ensuite étendues aux établissements privés et au secteur privé conventionné des établissements publics. Paradoxalement, dans les établissements publics, seules les consultations externes sont concernées. Les R.M.O. peuvent cependant être prises en compte dans le processus d'accréditation (Allemand & Jourdan, 2000).

Concernant les benzodiazépines et les médicaments apparentés, les recommandations de bonnes pratiques françaises, qui correspondent aux R.M.O., sont les suivantes (« Légifrance, le service public de la diffusion du droit », s. d.) :

*« La prescription des hypnotiques et des anxiolytiques doit reposer sur une analyse soigneuse de la situation clinique, en cherchant à séparer ce qui relève des difficultés transitoires et des réactions à une pathologie somatique, de la pathologie psychiatrique confirmée. Elle doit être régulièrement réévaluée et tenir compte des indications de l'A.M.M., de la fiche de transparence et de l'arrêté du 7 octobre 1991. Un traitement datant de plusieurs semaines ne doit pas être arrêté brutalement.*

*Dans le cadre de cette prescription :*

- 1. Il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'anxiété, d'associer deux anxiolytiques (benzodiazépine ou autre).*
- 2. Il n'y a pas lieu d'associer deux hypnotiques.*
- 3. Il n'y a pas lieu de prescrire des anxiolytiques et/ou des hypnotiques sans tenir compte des durées de prescription maximales réglementaires (incluant la période de sevrage) et de les reconduire sans réévaluation régulière. Les durées de prescription doivent être courtes et ne pas excéder :*

- 4 à 12 semaines pour les anxiolytiques.*
- 2 à 4 semaines pour les hypnotiques (2 semaines pour le triazolam).*

4. Il n'y a pas lieu de prescrire un anxiolytique ou un hypnotique sans débiter par la posologie la plus faible, sans rechercher la posologie minimale efficace pour chaque patient, ni de dépasser les posologies maximales recommandées ».

Ces recommandations sont spécifiques à la France puisque les recommandations de durées de prescription des benzodiazépines et médicaments apparentés sont variables en fonction des pays (prescription d'un mois maximum au Royaume-Uni, par exemple).

#### I.1.d. Principaux effets indésirables et risques liés à l'utilisation

La prescription d'une benzodiazépine ou d'un médicament apparenté n'est pas anodine car elle expose l'utilisateur à un risque d'effets indésirables, pour certains sévères, et à des risques lors de certaines situations d'utilisation. En psychiatrie, le trouble psychiatrique et les traitements psychotropes peuvent potentialiser certains de ces risques et effets indésirables.

##### I.1.d.i. Principaux effets indésirables

- Neurologiques et psychiatriques

Neurologiques	Psychiatriques
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Altération des fonctions psychomotrices : <i>ataxie, dysarthrie, troubles de l'élocution, de l'équilibre, de la coordination, tremblements</i></li> <li>– Sédation : <i>asthénie, diminution de la vigilance, somnolence diurne, coma</i></li> <li>– Troubles cognitifs : <i>temps de réaction, mémoire (amnésie antérograde), concentration</i></li> <li>– Vertiges, céphalées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Troubles du comportement : <i>désinhibition, effet paradoxal, actes automatiques amnésiques, comportements anormaux</i></li> <li>– Confusion</li> <li>– Diminution des émotions</li> <li>– Dépression</li> <li>– Troubles de la libido</li> <li>– Hallucinations hypnagogiques (<i>zolpidem</i>)</li> <li>– Phénomène de rebond</li> </ul>

Tableau n°2 : Effets indésirables neurologiques et psychiatriques des benzodiazépines et médicaments apparentés  
Sources : Vidal® et référentiel de psychiatrie et addictologie

- Autres effets indésirables psychiatriques : troubles liés aux sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques

Les hypnotiques et les anxiolytiques font partie des 10 classes de drogues répertoriées dans les troubles liés à une substance du DSM-5. Les troubles liés aux sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques (American Psychiatric Association et al., 2015) regroupent :

- L'intoxication par un sédatif, hypnotique ou anxiolytique.
- Le sevrage d'un sédatif, hypnotique ou anxiolytique.

L'arrêt brutal d'un traitement par benzodiazépine ou médicament apparenté peut entraîner des symptômes de sevrage, avec un risque plus élevé si l'usage a été important et prolongé et/ou si la benzodiazépine est de demi-vie courte (Revet, Yroni, & Montastruc, 2018).

- Le trouble de l'usage des sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques (usage nocif et dépendance).

La dépendance pharmacologique aux benzodiazépines et médicaments apparentés peut survenir aux doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance est plus important pour les benzodiazépines de demi-vie courte et plus lipophiles (Schmitz, 2016; Vorspan, Barré, Pariente, Montastruc, & Tournier, 2018). Le diazépam a le risque d'abus le plus important (Schmitz, 2016).

Une revue de la littérature rapportait une association forte entre l'existence d'un trouble psychiatrique comorbide et le risque de trouble de l'usage des benzodiazépines et de médicaments apparentés (Schmitz, 2016). Les antécédents familiaux ou personnels de trouble de l'usage de substance étaient également des facteurs de risque important.

S'ajoute à cela le fait que l'utilisation des benzodiazépines et des médicaments apparentés, lorsqu'elle ne respecte pas les recommandations (durée, dose, indication), constitue un usage à risque (consommation associée à un risque de complications) et entraîne un risque accru de complications, de dépendance et de mortalité (Collège national des universitaires en psychiatrie, Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique, & Collège universitaire national des enseignants en addictologie, 2016).

- Chutes et fractures

Une revue de la littérature rapportait une association significative entre utilisation de benzodiazépines et augmentation du risque de chute chez les personnes âgées (Uzun, Kozumplik, Jakovljević, & Sedić, 2010). Elle rapportait également que les benzodiazépines de demi-vie courte étaient un facteur de risque de chute important et indépendant.

Une méta-analyse a montré que l'utilisation des benzodiazépines et des médicaments apparentés chez les personnes âgées de plus de 65 ans augmentait significativement le risque de fracture (RR = 1,25 ; IC 95% : 1,17-1,34 ; p<0,001) par rapport aux non utilisateurs (Xing et al., 2014). Cette association avec le risque de fracture a été montrée pour les benzodiazépines

de demi-vie courte mais n'a toutefois pas pu être montrée pour les benzodiazépines de demi-vie longue.

L'association entre utilisation de benzodiazépine ou médicaments apparentés et risque de chute peut être mise en lien avec certains effets indésirables neurologiques de ces médicaments tels que la sédation, l'altération des fonctions psychomotrices et les vertiges. L'association avec le risque de fracture est à mettre en lien avec le risque de chute. De plus, les interactions médicamenteuses entre les benzodiazépines et d'autres psychotropes peuvent potentialiser l'effet sédatif et multiplier le risque de chute et par extension de fracture.

#### *1.1.d.ii. Risques liés à l'utilisation*

- Phénomène de tolérance

La tolérance à une substance est définie comme le fait d'avoir une diminution progressive de l'effet lors de l'usage continu à la même dose de la substance ou de devoir augmenter les doses pour obtenir l'effet désiré.

La tolérance pharmacologique aux benzodiazépines et aux médicaments apparentés survient entre une semaine et un mois d'utilisation (Vorspan et al., 2018). Cette tolérance concerne les effets anxiolytiques et hypnotiques mais également certains effets indésirables comme la sédation, le risque de chute et d'accident de la route. D'autres effets indésirables persistent au cours de l'utilisation (cf. « risques liés à l'utilisation au long cours »), rendant le rapport bénéfice-risque de l'utilisation longue défavorable.

Le phénomène de tolérance pharmacologique aux benzodiazépines et aux médicaments apparentés questionne l'intérêt d'un usage au long cours.

- Détournement de l'usage et utilisation criminelle

Les benzodiazépines et médicaments apparentés peuvent faire l'objet d'un usage détourné, soit pour un usage personnel (voir « troubles liés aux sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques »), soit pour un usage criminel.

En 2015, en France, les « 4 benzodiazépines en tête dans le classement par indicateurs de détournement étaient l'oxazépam, le clonazépam, l'alprazolam et le bromazépam en structures spécialisées » (A.N.S.M., 2017).

Les benzodiazépines et médicaments apparentés étaient également les substances les plus utilisées dans la soumission chimique avec en tête le zolpidem et le bromazépam.

Parmi les benzodiazépines et médicaments apparentés, le zolpidem était aussi en tête des médicaments dans une enquête sur les ordonnances falsifiées (suivi du bromazépam et de l'alprazolam) et le deuxième en termes d'indicateur de détournement (A.N.S.M., 2017). Au vu de ces éléments, les autorités sanitaires françaises ont encadré la prescription du zolpidem qui doit être prescrit sur ordonnance sécurisée depuis le 10 avril 2017.

- Démence

De plus en plus d'études sur l'association entre l'utilisation de benzodiazépines et le risque de démence ont été publiées au cours des 10 dernières années. Cependant, les résultats des premières études étaient faussés par des biais protopathiques. Une méta-analyse récente (Penninkilampi & Eslick, 2018) a pris en compte ces biais et rapportait que l'utilisation de benzodiazépines entraînait une augmentation significative du risque de démence chez les personnes âgées, même après contrôle des biais protopathiques (OR : 1,12 ; IC 95% : 1,03-1,32 ; p=0,012). Cependant, les conclusions étaient prudentes du fait du degré important d'hétérogénéité dans la plupart des analyses réalisées. Par ailleurs, cette méta-analyse ne permettait pas d'apporter d'informations plus précises sur les modalités d'utilisation qui augmenteraient le risque de démence tel que l'influence des doses cumulées ou de la durée d'utilisation.

Si le risque de démence lié à l'usage des benzodiazépines se confirme, une augmentation, même faible à modérée, du risque de démence induit par ces médicaments très fortement prescrits (13,4% d'utilisateurs en France en 2015) serait susceptible d'avoir d'importantes conséquences sanitaires.

- Accidents de la route

En 2017, la liste des médicaments du système nerveux nécessitant un pictogramme d'alerte pour la conduite d'un véhicule a été actualisée. Les benzodiazépines et médicaments apparentés sont passés d'un niveau de risque 2 à un niveau de risque 3 (figure n°2).

Ce changement faisait suite aux résultats de plusieurs études et méta-analyses sur le lien entre utilisation de benzodiazépines et accidents de la route (A.N.S.M., 2017). Ces études montraient une augmentation de 60 à 80% du risque d'accident en cas d'utilisation de benzodiazépines, avec un risque accru au cours des premières semaines et une relation dose-

effet. Ce risque était fortement multiplié en cas d'association avec de l'alcool. Un risque existe également lors de l'utilisation de machines.



Figure n°2 : Pictogrammes d'alerte présents sur les boîtes des médicaments à risque pour la conduite.  
Source image : <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/comprendre-risques-medicaments-conduite-vehicule/comprendre-risques-lies-medicaments-conduite-vehicule>

Le risque accru d'accident de la route est probablement dû à certains effets indésirables neurologiques des benzodiazépines (augmentation du temps de réaction, troubles de la concentration, sédation). Chez les patients atteints de troubles psychiatriques, l'association d'un autre traitement psychotrope au traitement par benzodiazépine et/ou médicament apparenté entraîne un risque de potentialisation de la sédation et de l'altération de la vigilance et donc un risque accru d'accident.

- Benzodiazépines et grossesse

Les benzodiazépines et médicaments apparentés ne semblent pas être des agents tératogènes majeurs chez l'être humain (Dolovich et al., 1998; Enato, Moretti, & Koren, 2011) et ne sont pas contre-indiqués au cours de la grossesse. Il existe cependant un risque de survenue de signes d'imprégnation néonatale et/ou d'un syndrome de sevrage chez l'enfant en cas de poursuite du traitement anxiolytique jusqu'à l'accouchement.

Concernant l'allaitement, le passage potentiel de la benzodiazépine dans le lait maternel entraîne un risque de sédation et donc de somnolence et de troubles de la succion chez l'enfant.

### *1.1.d.iii. Risques liés à l'utilisation au long cours*

Les risques liés à l'utilisation au long cours des benzodiazépines et médicaments apparentés sont sévères, pour certains non réversibles et rendent le rapport bénéfice-risque d'une utilisation au long cours défavorable. Ces risques sont :

- Un risque accru de dépendance et de syndrome de sevrage (Lader, 2014).

- Un risque accru de syndrome de rebond de l’anxiété et/ou de l’insomnie à l’arrêt.
- Des troubles cognitifs. Une méta-analyse a montré que de nombreuses fonctions neuropsychologiques étaient altérées de façon significative lors de l’utilisation au long cours de benzodiazépines et que ces altérations persistaient après l’arrêt (Crowe & Stranks, 2018). Cette association entre utilisation de benzodiazépines au long cours et altérations cognitives est une des explications avancées par certains auteurs pour expliquer l’association entre utilisation de benzodiazépine et démence. Cependant, l’impact de la durée d’utilisation des benzodiazépines sur le risque de démence n’a pas encore été établi.
- Un risque accru de décès. Une étude a montré une augmentation de 70% du risque de décès, par rapports aux non utilisateurs, chez des patients atteints de schizophrénie utilisant de façon chronique de fortes doses de benzodiazépines (Tiihonenl, Mittendorfer-Rutz, Torniainen, Alexanderson, & Tanskanen, 2016). Bien qu’elle retrouve les mêmes résultats que 2 autres études, cette étude comportait des biais de confusion pouvant être, au moins en partie, responsables de cette association.

#### I.1.e. Interactions médicamenteuses

Associations déconseillées	Associations à prendre en compte
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alcool (<i>y compris dans excipient</i>) : augmente la sédation</li> <li>– Oxybate de sodium : augmente la dépression centrale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Médicaments sédatifs : augmentent la dépression centrale. <i>Neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide</i></li> <li>– Opioides : augmentent la sédation, la dépression respiratoire et la dépression centrale</li> <li>– Barbituriques, buprénorphine : augmentent la dépression respiratoire</li> <li>– Clozapine : risque de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque</li> <li>– Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : augmentent la sédation.</li> </ul>

Tableau n°3 : Interaction médicamenteuses des benzodiazépines et médicaments apparentés (Vidal®)

Il est intéressant de constater que les principales molécules citées dans les associations « à prendre en compte » sont des médicaments utilisés couramment en psychiatrie. La potentialisation des effets indésirables (sédation, dépression centrale) par ces associations est un argument en faveur d’une prescription de benzodiazépines ou médicaments apparentés à la posologie minimale efficace et sur une durée la plus courte possible.

## I.2. Revue de la littérature

Une revue de la littérature sur l'utilisation des benzodiazépines, publiée en 2010, concluait à une utilisation au long cours des benzodiazépines très fréquente (Donoghue & Lader, 2010). Cependant, la plupart des études analysées étaient réalisées en population générale et peu d'études analysaient l'utilisation chez les patients souffrant de troubles psychiatriques.

Les troubles mentaux ont été identifiés comme un facteur de risque de prescription de benzodiazépines et, en particulier, de prescription au long cours (Bocquier, Bezzou, Nauleau, & Verger, 2008; Kurko et al., 2015). Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que la prévalence et les durées d'utilisation dans cette population spécifique sont plus élevées qu'en population générale.

Par ailleurs, les prévalences et les durées d'utilisation varient en fonction :

- De la population étudiée (population générale, patients atteints de troubles psychiatriques).
- Du pays d'étude (Kurko et al., 2015; Tournier, Pariente, Bégau, & Bénard-Larivière, 2018) mais également entre les régions voire les départements dans un même pays (Bocquier et al., 2008; Lecadet et al., 2003a).

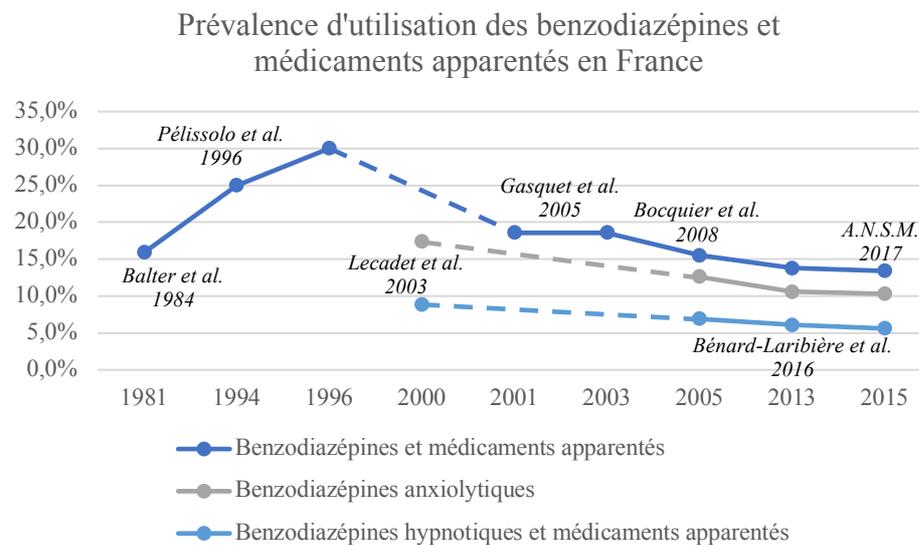
Nous nous sommes donc intéressés aux études sur la prévalence et la durée d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés :

- En population générale en France.
- Dans les populations de patients atteints de troubles psychiatriques, quel que soit le pays.

### I.2.a. Prévalence et durée d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés en population générale en France

Depuis 1980, date de la découverte du risque d'abus et de dépendance, 10 études (Balter, Manheimer, Mellinger, & Uhlenhuth, 1984; Bénard-Larivière et al., 2016, 2017; Bénard-Larivière & Pariente, 2018; Bocquier et al., 2008; Gasquet et al., 2005; Lagnaoui et al., 2004; Lecadet et al., 2003a, 2003b; Panes, Pariente, et al., 2018; Pélioso, Boyer, Lépine, & Bisserebe, 1996) et plusieurs rapports de l'A.N.S.M. se sont intéressés à la prévalence et/ou à la durée

d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés en population générale en France (annexe n°2).



**Graphique n°1 : Prévalence d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés en France**  
Données issues des articles présentés dans l'annexe n°2

L'analyse des dix études publiées entre 1984 et 2018 (graphique n°1 et annexe n°2) montre une tendance à la baisse de la prévalence d'utilisation des benzodiazépines et des médicaments apparentés en population générale en France entre 2000 et 2015 mais une utilisation qui reste élevée dans les études les plus récentes : prévalence annuelle d'utilisation de 13,3% en 2015 (10,3% pour les benzodiazépines anxiolytiques et 5,6% pour les benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés)(Bénard-Larivière & Pariente, 2018). Par ailleurs, une revue de la littérature (Bénard-Larivière & Pariente, 2018) rapportait une baisse de la prévalence d'utilisation plus importante pour les hypnotiques que pour les anxiolytiques entre 2012 et 2015 ; Résultats à mettre en parallèle avec 2 études de l'incidence entre 2006 et 2012 (Bénard-Larivière et al., 2017) et entre 2012 et 2015 (Bénard-Larivière & Pariente, 2018) qui montraient une baisse d'incidence pour les hypnotiques et une incidence stable pour les anxiolytiques.

L'analyse des articles s'intéressant à la durée d'utilisation (Balter et al., 1984; Bocquier et al., 2008; Gasquet et al., 2005; Lagnaoui et al., 2004; Lecadet et al., 2003a) montre la persistance d'un nombre élevé d'utilisations de durées supérieures aux recommandations (29,4% à 83,4% des utilisateurs) et d'utilisations chroniques (22,7% à 76,5% des utilisateurs)

au fil de années, avec 37,8% d'utilisateurs chroniques dans l'étude la plus récente (Bocquier et al., 2008). De plus, la durée d'utilisation était supérieure aux recommandations :

- Chez environ 14% des nouveaux utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés entre 2006 et 2015 (Bénard-Larivière & Pariente, 2018).
- Chez 14,5% à 15,9% des utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés et 11,2% à 13,1% des utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques entre 2007 et 2012 (Panes, Pariente, et al., 2018).

Les 3 rapports publiés par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (A.N.S.M.) en 2012, 2013 et 2017 résumant, à eux seuls, l'ensemble des conclusions que nous avons tiré de l'analyse de ces études (A.F.S.S.A.P.S., 2012; A.N.S.M., 2013, 2017) :

- Le rapport de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, publié en 2012, rapportait une diminution de la consommation des benzodiazépines et médicaments apparentés depuis 2000 avec la persistance d'une consommation importante (1 français sur 5) et d'un nombre élevé d'utilisations trop longues.
- En 2013, l'A.N.S.M. a publié un nouveau rapport rapportant une ré-augmentation de la consommation entre 2010 et 2012 et un nombre toujours élevé d'utilisation au long cours.
- Enfin, le dernier rapport, publié en 2017, faisait les constats suivants :
  - En 2015, la France était encore au 2<sup>e</sup> rang de la consommation de benzodiazépines anxiolytiques et au 3<sup>e</sup> rang de la consommation de benzodiazépines hypnotiques parmi 8 pays Européens, même si, entre 2012 et 2015, la consommation avait baissé 2 fois plus en France que dans les autres pays Européens, avec une baisse plus marquée en 2015. La baisse de la prévalence était plus marquée pour les hypnotiques que les anxiolytiques. Il est intéressant de noter que, dès 1984, la France apparaissait déjà en deuxième position, derrière la Belgique, pour la prévalence d'utilisation mais également pour la prévalence d'utilisation chronique (supérieure à un an) qui représentait 5% de la population incluse soit près d'un tiers des utilisateurs de benzodiazépines (31,5%) (Balter et al., 1984).
  - En 2015, la prévalence annuelle d'utilisation restait de 13,4% (10,3% pour les benzodiazépines anxiolytiques et 5,6% pour les benzodiazépines hypnotiques), soit plus d'un français sur 10 avec au moins une prescription de benzodiazépine et/ou médicaments apparentés dans l'année.

- L'incidence annuelle d'utilisation était de 5,4% avec une stabilité de l'incidence pour les benzodiazépines anxiolytiques et une baisse pour les benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés.
- La durée d'exposition aux benzodiazépines restait trop longue pour un nombre élevé de patients : entre 2012 à 2014, « 14 à 15% des nouveaux utilisateurs avaient un premier épisode de traitement d'une durée non conforme aux recommandations » et 33% des utilisateurs prévalents avaient eu plus de 6 remboursements de benzodiazépines dans l'année, soit une probable utilisation chronique.

Concernant les prescripteurs, 12% des traitements par benzodiazépines initiés en 2014 étaient prescrits par des prescripteurs d'établissement de santé dont la spécialité était inconnue et 2,3% l'étaient par des psychiatres libéraux. Il n'y avait pas d'information précise sur l'utilisation des benzodiazépines en psychiatrie. Le respect ou non des durées de prescription en fonction des spécialités n'était pas précisé non plus (A.N.S.M., 2017).

Nous nous sommes donc intéressés aux données disponibles sur l'utilisation et la durée d'utilisation des benzodiazépines dans la population atteinte de troubles psychiatriques.

### I.2.b. Prévalence et durée d'utilisation des benzodiazépines et des médicaments apparentés dans la population de patients atteints de troubles psychiatriques

Nous avons pu identifier 27 articles qui se sont intéressés à la prévalence et/ou à la durée d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés dans des populations de patients atteints de troubles psychiatriques, dont 3 en France (Etchepare, Pambrun, Bégaud, Verdoux, & Tournier, 2016; Gasquet et al., 2005; Hardy, Payan, Bisserbe, & Lepine, 1999).

- Prévalence d'utilisation (annexes n°3 et n°4) :

Parmi ces 27 articles, 20 articles de recherche ont étudié la prévalence d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés. Toutefois, un tiers de ces articles (8/20) sont des études anciennes datant des années 1980 et 1990 et seulement 4 datent des dix dernières années. La majorité de ces articles, sauf six, ont inclus des patients hospitalisés.

Ces études montrent des prévalences d'utilisation variables et difficilement comparables du fait des différentes populations étudiées et de méthodologies très variées. Elles ne permettent pas de conclure sur une éventuelle augmentation ou diminution des prévalences au cours du temps mais montrent des prévalences d'utilisation élevées depuis les années 1980, en hospitalisation (Edwards & Kumar, 1984; Hardy et al., 1999; Michel & Kolakowska, 1981; Muijen & Silverstone, 1987; Schmidt, Niemeyer, & Müller-Oerlinghausen, 1983; Summers & Brown, 1998; Voirol, Robert, Meister, Oros, & Baumann, 1999) et en ambulatoire (Brunette, Noordsy, Xie, & Drake, 2003).

Ces prévalences d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés élevées persistaient dans les études postérieures aux années 2000 :

- La prévalence d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés au cours des hospitalisations en psychiatrie variait de 18,7% dans une étude anglaise à 82,6 % dans une étude néo-zélandaise (Haw & Stubbs, 2007; Wheeler, Kairuz, Sheridan, & McPhee, 2007), et était de 51% pour les benzodiazépines anxiolytiques et de 24% pour les benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés dans une étude irlandaise (Hallahan, Murray, & McDonald, 2009). L'écart entre les prévalences peut être dû aux caractéristiques diagnostiques des populations incluses (prédominance de psychoses dans l'étude néo-zélandaise et de troubles de la personnalité dans l'étude anglaise) et aux différences de pratiques entre les pays.
- Les prévalences de prescription en sortie d'hospitalisation variaient de 30 à 36% respectivement dans 2 études écossaise et américaine à 81,9% dans une étude faite dans trois pays d'Europe de l'Est (Johnson et al., 2018; Maric et al., 2017; Peters, Knauf, Derbidge, Kimmel, & Vannoy, 2015). L'écart entre ces prévalences peut être expliqué par un biais de sélection dans l'étude de Peters et al. mais également par de probables différences de pratiques entre les pays.
- Chez les patients pris en charge en ambulatoire, la prévalence annuelle d'utilisation variait de 36% chez des patients américains atteints de dépression à 79,2% chez des patients taïwanais atteints de schizophrénie, avec une prévalence intermédiaire de 41,9% chez des patients ayant des critères diagnostiques de troubles dépressifs, anxieux ou liés à l'alcool en France (Gasquet et al., 2005; Valenstein et al., 2004; Wu, Lin, & Liu, 2011).
- Enfin, la prévalence annuelle d'utilisation dans les populations prises en charge en hospitalisation et en ambulatoire variait de 30,2% chez des patients pris en charge par un

service de psychiatrie publique en Italie à 43,3% chez des patients atteints de dépression en Chine (Li et al., 2014; Veronese, Garatti, Cipriani, & Barbui, 2007).

Ces prévalences sont, comme nous le supposions, supérieures aux prévalences d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés rapportées en population générale (2,2 à 17,6% (Donoghue & Lader, 2010)).

Une revue de la littérature sur l'usage et le mésusage des benzodiazépines dans la population atteinte de pathologies psychiatriques (Panes, Fourier-Réglat, Verdoux, & Tournier, 2018) rapportait 14 études sur le sujet dont seulement une réalisée en France chez les personnes âgées, et faisait des constats similaires aux nôtres. Elle concluait à une large utilisation des benzodiazépines dans la population atteinte de troubles psychiatriques, notamment chez les patients souffrant de schizophrénie (prévalence : 27,5 à 79%). Elle montrait que la prévalence d'utilisation variait en fonction des populations incluses (hospitalisation : 83%, sortie d'hospitalisation : 33 à 81,9%) et des troubles psychiatriques (25 à 66% dans le trouble bipolaire, 31% à 55% pour les troubles anxieux, 36% pour les troubles dépressifs) mais restait élevée dans toutes les populations.

- Durées de prescription supérieures aux recommandations (annexe n°4) :

13 études et une revue de la littérature se sont intéressées au nombre d'utilisateurs ayant des durées de prescription supérieures aux recommandations dans des populations de patients atteints de troubles psychiatriques. Certaines de ces études se sont intéressées à la durée de prescription dans des populations atteintes de troubles spécifiques (schizophrénie, dépression, ...), d'autres spécifiquement aux durées de prescription des hypnotiques, et d'autres, aux durées de prescription chez les patients hospitalisés. Là encore, les méthodologies très variées et les différences entre les populations incluses rendent les comparaisons difficiles. Bien que la majorité des études soient postérieures aux années 2000 (10/14), seulement 5 datent des 10 dernières années. Enfin, à notre connaissance, une seule étude a été réalisée sur ce sujet en France (Hardy et al., 1999).

- 2 études montraient des durées d'utilisation trop longues chez un nombre important d'utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques :
  - En ambulatoire (Huthwaite, Cleghorn, & MacDonald, 2014; Ishigooka et al., 1998) : 68% des utilisateurs de zopiclone avaient une durée de prescription supérieure à 3 mois dans l'étude la plus récente.
  - En hospitalisation (Huthwaite et al., 2014) : 33% des utilisateurs de zopiclone avaient des durées de prescription supérieures à 3 mois et 75% des utilisateurs de benzodiazépines des durées supérieures à 1 mois, avec 50% d'utilisateurs chroniques (> 1 an) de benzodiazépines.
  
- Chez les patients atteints de troubles psychotiques, les études montraient également un nombre important :
  - D'utilisations de durées supérieures aux recommandations (Panes, Pariente, et al., 2018; Paton, Banham, & Whitmore, 2000) : 91% des utilisateurs dans une population de patients hospitalisés atteints de schizophrénie en Finlande.
  - D'utilisations chroniques (Peritogiannis, Manthopoulou, & Mavreas, 2016; Wu et al., 2011) : 39% des patients inclus dans une étude grecque et 62,9% des utilisateurs dans une étude taïwanaise, chez les patients pris en charge en ambulatoire.
  
- Le constat de durées d'utilisation trop longues chez de nombreux patients était également fait chez les patients atteints de dépression :
  - Utilisations de durées supérieures aux recommandations : prévalence de 36,2% chez des patients chinois pris en charge en ambulatoire ou en hospitalisation et 78% des utilisateurs pris en charge en ambulatoire dans une étude américaine (Li et al., 2014; Valenstein et al., 2004).
  - Utilisations chroniques : aux U.S.A., 61% des utilisateurs en ambulatoire et 12,3% des nouveaux utilisateurs simultanés d'antidépresseurs et de benzodiazépines (Bushnell, Stürmer, Gaynes, Pate, & Miller, 2017; Valenstein et al., 2004).
  
- Enfin, plusieurs études ont rapporté des durées d'utilisations trop longues chez les patients hospitalisés en psychiatrie (Choke, Perumal, & Howlett, 2007; Hardy et al., 1999; Laux & König, 1987) : de 63,6% d'utilisateurs chroniques 6 mois après la sortie d'hospitalisation

dans une étude écossaise à 83,4% de prescriptions chroniques chez des patients hospitalisés en Angleterre (Haw & Stubbs, 2007; Johnson et al., 2018).

5 études se sont intéressées à la durée d'utilisation par l'intermédiaire du nombre de jours de prescriptions. Les méthodologies utilisées étaient très variables, ne permettant pas de comparaison mais l'ensemble de ces études concluait à une utilisation de durée supérieure aux recommandations fréquente (Gasquet et al., 2005; Hallahan et al., 2009; Veronese et al., 2007; Voirol et al., 1999; Wheeler et al., 2007).

Malgré des résultats très variables, ces études montrent qu'un nombre important d'utilisateurs de benzodiazépines et de médicaments apparentés ont des durées de prescription supérieures aux recommandations, voire chroniques, dans la population atteinte de troubles psychiatriques (39% à 83,4% d'utilisateurs chroniques). Là encore, le nombre d'utilisateurs chroniques dans la population atteinte de troubles psychiatriques semble supérieure au nombre d'utilisateurs chroniques dans la population générale (22,7% à 76,5%).

La revue de la littérature sur le mésusage des benzodiazépines dans la population atteinte de pathologies psychiatriques (Panes, Fourier-Réglat, et al., 2018) faisait les mêmes constats. Elle concluait à un mésusage important concernant la durée de prescription. En effet, 8,3 à 78% des patients atteints de dépression pris en charge en ambulatoire avaient une prescription d'une durée non conforme aux réglementations. Ce chiffre était encore plus élevé pour les patients atteints de schizophrénie : 63% pour les patients pris en charge en ambulatoire et 91% pour les patients hospitalisés.

### **I.3. Organisation de la psychiatrie en Haute Garonne**

L'offre de soins en psychiatrie se compose de praticiens libéraux, d'établissements privés, d'établissements publics et d'associations, proposant une grande variété de soins ambulatoires et hospitaliers.

Concernant l'organisation des soins en psychiatrie adulte, la Haute Garonne est divisée en Haute Garonne « Sud » qui dépend du C.H. de Lannemezan et en Haute Garonne « Nord » qui dépend du C.H.U. de Toulouse et du C.H. G. Marchant. Ces deux derniers établissements se sont associés au C.H. de Lavaur pour fonder la communauté psychiatrique de territoire

(C.P.T.). Il existe également de nombreuses cliniques privées qui assurent à la fois des soins ambulatoires et hospitaliers. En 2017, au sein des secteurs de la Haute Garonne « Nord » et du Tarn Sud, les séjours hospitaliers étaient réalisés dans 51,5% des cas dans le secteur privé, dans 3% des cas dans des structures associatives et dans 45,5% des cas au sein des établissements publics de la C.P.T (Communauté Psychiatrique de Territoire, 2017). Ces chiffres montrent la place importante qu'occupe le secteur privé dans l'offre de soins en psychiatrie en Haute Garonne « Nord ».

La plupart des cliniques privées, à l'exception d'une, n'accueillent pas les patients hospitalisés sans consentement. Ainsi, les patients atteints de troubles psychiatriques sévères, seront le plus souvent pris en charge par les établissements publics de psychiatrie.

Le C.H. Gérard Marchant est un centre hospitalier public spécialisé de psychiatrie situé à Toulouse (31), en France, ouvert aux patients souffrant de troubles mentaux depuis 1858 (« De Braqueville à Marchant : 150 ans d'histoire », s. d.). Il accueille actuellement 7 des 8 secteurs de psychiatrie adulte, un des 3 secteurs de psychiatrie pour enfants et adolescents de Haute Garonne « Nord », un secteur de psychiatrie en milieu pénitentiaire et une unité de soins longue durée (U.S.L.D.). Il possédait, en 2017-2018, 307 lits d'hospitalisation complète dont 140 lits dans des unités d'admission sectorisées, 95 lits dans des unités de suite sectorisées, 32 lits dans des unités intersectorielles d'admission et 40 lits dans des unités hospitalières spécialement aménagées (U.H.S.A.). Il possédait également 14 lits dans une unité d'hébergement renforcé (UHR), 22 lits d'U.S.L.D. à orientation psycho-gériatrique et 44 lits d'U.S.L.D. gériatrique (Centre hospitalier G. Marchant, 2018; Haute Autorité de Santé, 2018a).

#### **I.4. Problématique**

Il existe une littérature importante sur l'usage des benzodiazépines en France et à l'étranger mais peu d'articles récents et homogènes sur l'usage des benzodiazépines dans la population atteinte de troubles psychiatriques, notamment sur la durée d'utilisation en France qui est pourtant sur le podium des plus gros consommateurs de benzodiazépines et de médicaments apparentés.

Il nous a semblé, au cours de notre pratique clinique dans des services publics de psychiatrie, que le mésusage des benzodiazépines et des médicaments apparentés concernait tout particulièrement la durée de prescription. Notre revue de la littérature vient appuyer cette

impression clinique. Cependant, il existe une variation de la prévalence entre les pays et à l'intérieur d'un même pays (Lecadet et al., 2003b).

Ainsi, des études dans la population atteinte de troubles psychiatriques en France sont nécessaires pour pouvoir connaître la fréquence et les durées de prescriptions des benzodiazépines et médicaments apparentés et modifier nos pratiques si cela le nécessite.

Nous avons donc décidé d'étudier la prescription de benzodiazépines et de médicaments apparentés chez les patients atteints de troubles psychiatriques en se focalisant tout particulièrement sur le respect ou non des durées de prescription.

## **I.5. Objectifs et hypothèses de l'étude**

L'objectif principal de cette étude est d'étudier la durée de prescription des benzodiazépines et médicaments apparentés dans une population atteinte de troubles psychiatriques.

L'hypothèse principale est que les recommandations de durée de prescription (*12 semaines maximum pour les benzodiazépines anxiolytiques et 4 semaines maximum pour les benzodiazépines hypnotiques*) ne sont pas respectées chez un nombre important d'utilisateurs.

L'objectif secondaire est d'étudier les autres modalités de prescription des benzodiazépines et médicaments apparentés (types de benzodiazépines prescrites, associations de benzodiazépines, respect des posologies, médicaments associés et voie d'administration) dans cette même population afin de voir si elles respectent les recommandations de bonnes pratiques.

## II. Matériel et méthodes

### II.1. Source des données

Les données de l'étude ont été obtenues à partir des dossiers patients du C.H. Gérard Marchant.

Le C.H. G. Marchant bénéficie d'un dossier patient informatisé depuis de nombreuses années. Il utilise le logiciel CORTEXTE® qui est dédié à la gestion du dossier patient en établissement psychiatrique. Ce logiciel rassemble l'ensemble des données du dossier patient, aussi bien administratives que médicales et paramédicales, qui sont accessibles aux utilisateurs possédant des identifiants.

L'ensemble des données nécessaires à l'étude ont été obtenues à partir de ce logiciel :

- Données démographiques.
- Données de prescription : ordonnances hospitalières, ordonnances ambulatoires, ordonnances faites par d'autres médecins et scannées.

L'utilisation du logiciel CORTEXTE® au C.H. G. Marchant depuis de nombreuses années nous a permis d'avoir accès de manière exhaustive aux données de prescription lorsque le patient avait été pris en charge au C.H. G. Marchant dès le début du trouble. Lorsque ce n'était pas le cas, les nombreux documents scannés (ordonnances, comptes rendus d'hospitalisation, courriers de liaison) nous ont permis, dans la majorité des cas, de faire un historique médicamenteux précis.

Le logiciel ne permettait pas, par contre, d'extraire de façon automatique et précise les données de prescription et notamment les durées de prescription. Les données ont donc été relevées manuellement, en regardant de façon rétrospective, une par une, l'ensemble des ordonnances qui avaient été prescrites pendant les 12 mois précédant le jour d'inclusion, pour chaque patient.

## II.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

### II.2.a. Critère d'inclusion

Le critère d'inclusion était le fait d'être hospitalisé à temps complet en psychiatrie générale (unités d'admission ou de suite), en psychiatrie pénitentiaire ou en unité de soins longue durée, au C.H. G. Marchant à Toulouse le 14 juin 2018, qu'il y ait, ou non, une prescription de benzodiazépine et/ou de médicament apparenté le jour de l'inclusion.

### II.2.b. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Refus du patient d'être inclus dans le protocole d'étude.
- Impossibilité d'informer le patient de son inclusion du fait :
  - De sa sortie de l'établissement.
  - D'une contre-indication médicale.
- Impossibilité d'informer le tuteur ou curateur du patient (coordonnées et/ou nom non disponibles ou erronés dans le dossier patient).
- Patient mineur.
- Dossier médical non accessible (par exemple : patient sous alias).
- Données insuffisantes concernant l'historique médicamenteux.
- Décès du patient avant information sur l'inclusion.

## II.3. Données étudiées

### II.3.a. Caractéristiques de la population incluse

Les données démographiques utilisées pour étudier les caractéristiques de la population incluse étaient : l'âge, le sexe et les diagnostics principaux et associés.

L'âge pris en compte était celui du patient à la date d'inclusion (14 juin 2018).

Les diagnostics ont été obtenus à partir du codage diagnostic réalisé par les médecins du C.H. G. Marchant pour chaque patient. Ils se présentaient sous la forme d'un diagnostic principal et d'éventuels diagnostics associés. Le codage diagnostic était réalisé à l'aide de la

classification internationale des maladies, 10<sup>e</sup> édition (CIM-10)(World Health Organisation, 1992). La CIM-10 et le DSM-5 sont les 2 systèmes nosographiques psychiatriques les plus utilisés au niveau international. Bien que le DSM-5 soit la classification nosographique utilisée en recherche psychiatrique, c'est la CIM-10 qui est utilisée pour la cotation des actes dans les hôpitaux français.

Les diagnostics pris en compte étaient ceux des chapitres V : « Troubles mentaux et du comportement » et VI : « Maladies du système nerveux » de la CIM-10.

Lorsqu'il existait plusieurs diagnostics principaux différents, nous avons pris en compte le diagnostic codé à la date la plus proche de la date d'inclusion.

Lorsqu'il n'y avait pas de codage diagnostic, le diagnostic principal était recherché à partir des observations médicales et/ou des courriers médicaux. Il était ensuite associé à une catégorie diagnostique de la CIM-10.

### II.3.b. Utilisation de benzodiazépines et/ou de médicaments apparentés

Les médicaments inclus comme benzodiazépines et médicaments apparentés étaient ceux des classes N05BA (anxiolytiques dérivés de la benzodiazépine), N05CD (hypnotiques et sédatifs dérivés de la benzodiazépine) et N05CF (hypnotiques et sédatifs : médicaments reliés aux benzodiazépines) de la classification anatomique, thérapeutique et chimique de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.). Les benzodiazépines anti-convulsivantes n'ont pas été incluses.

Nous nous sommes d'abord intéressés à l'utilisation prévalente le jour de l'inclusion : parmi les patients inclus, l'utilisateur prévalent de benzodiazépines et/ou de médicaments apparentés était défini comme tout patient ayant au moins une prescription continue de benzodiazépine et/ou de médicament apparenté le jour du recensement (14 juin 2018).

Puis, à partir de la population incluse, nous avons recréé une cohorte de nouveaux utilisateurs (incident) en regardant l'utilisation au cours des 9 mois précédant l'inclusion (du 14 septembre 2017 au 14 juin 2018). Nous avons également regardé le nombre d'utilisateurs prévalents au cours des 9 mois précédant l'inclusion.

La définition de l'utilisateur incident était la suivante : utilisateur n'ayant pas eu de prescription de benzodiazépine anxiolytique ou hypnotique et médicament apparenté (en fonction de la classe concernée) au cours des 3 mois précédant la première prescription.

Dans la majorité des études étudiant la durée de prescription des benzodiazépines et médicaments apparentés, l'utilisateur incident était défini comme un utilisateur n'ayant pas eu de prescription de benzodiazépine et/ou médicament apparenté au cours de l'année voir les 2 années précédant la prescription (Bénard-Larivière et al., 2017; Isacson, 1997; Sakshaug et al., 2017). Cependant, ces études étaient faites dans la population générale et non pas dans la population spécifique de patients présentant des troubles psychiatriques. Plusieurs études (Lagnaoui et al., 2004; Maric et al., 2017; Subramaniam, He, Vaingankar, Abdin, & Chong, 2013) ont montré que la population de patients atteints de troubles mentaux était associée à une prescription plus importante de benzodiazépines et médicaments apparentés. Il paraissait donc probable que la majorité des patients inclus ait déjà eu une prescription de benzodiazépines et/ou médicaments apparentés au cours l'année précédente. Une étude italienne publiée en 2007 (Veronese et al., 2007), qui étudiait la fréquence d'utilisation des benzodiazépines dans la pratique psychiatrique et un éventuel lien entre la dose et la durée d'utilisation, a défini l'utilisateur incident comme un utilisateur qui n'avait pas eu de prescription de benzodiazépine au cours des 3 mois précédant la prescription. C'est cette définition, plus adaptée à la population étudiée dans notre étude, que nous avons retenue.

Nous avons donc ajouté une période d'observation additionnelle de 3 mois à la période d'observation de 9 mois (du 14 juin 2017 au 14 septembre 2017), qui correspondait au délai nécessaire pour qualifier les utilisateurs incidents (figure 3).

### II.3.c. Critère de jugement principal : durée de prescription

La durée de prescription des benzodiazépines et des médicaments apparentés était le critère de jugement principal.

#### *II.3.c.i. Groupes de durées de prescription*

Parmi les patients ayant une prescription de benzodiazépine ou médicament apparenté le 14 juin 2018, nous avons réparti les utilisateurs dans 3 groupes de durées de prescription,

séparément pour les utilisateurs prévalents de benzodiazépines anxiolytiques et les utilisateurs prévalents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés.

Les 3 groupes de durées de prescription pour les benzodiazépines anxiolytiques étaient :

- Prescription « à court terme » : < ou = 12 semaines
- Prescription « intermédiaire » : > 12 semaines et < ou = 6 mois
- Prescription « chronique » : > 6 mois

Les 3 groupes de durées de prescription pour les benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés étaient :

- Prescription « à court terme » : < ou = 4 semaines
- Prescription « intermédiaire » : > 4 semaines et < ou = 6 mois
- Prescription « chronique » : > 6 mois

Nous avons défini la prescription « à court terme » à partir des références médicales opposables sur la prescription des hypnotiques et anxiolytiques : 12 semaines maximum pour les anxiolytiques et 4 semaines maximum pour les hypnotiques.

Il n'existait pas de définition consensuelle de la prescription « chronique » ou « au long cours ». Les définitions variaient de quelques mois (Laux & König, 1987; Mellinger, Baiter, & Uhlenhuth, 1984; Tournier et al., 2018) à plusieurs années (Isacson, 1997; Neutel, 2005; Sakshaug et al., 2017) dans les études sur la durée d'utilisation des benzodiazépines. Une revue de la littérature, publiée en 2015, a cherché à déterminer une définition commune de l'utilisation chronique des benzodiazépines en étudiant les définitions données par 36 articles (Kurko et al., 2015). Parmi ces articles, la définition la plus fréquente (10 articles) était une durée de prescription supérieure à 6 mois. C'est cette définition de l'utilisation chronique qui était recommandée par les auteurs que nous avons décidé d'utiliser dans cette étude.

La prescription de durée « intermédiaire » concernait les durées de prescription comprises entre les 2 catégories ci-dessus. Elle correspondait aux prescriptions d'une durée supérieure aux recommandations mais ne répondant pas au critère de chronicité.

### *II.3.c.ii. Durée de survie des prescriptions*

Nous nous sommes intéressés aux durées de survie des prescriptions de benzodiazépines et médicaments apparentés dans la cohorte de nouveaux utilisateurs sur la période des 9 mois précédant l'inclusion, séparément pour les utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques et les utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés.

La date d'entrée dans la cohorte (T0) était définie comme la date de la première prescription de benzodiazépine ou médicament apparenté. Lorsqu'il existait une prescription de benzodiazépine et/ou de médicament apparenté, les données de prescription des 3 mois précédents étaient vérifiées afin de s'assurer de l'absence de prescription antérieure de benzodiazépines (cf. définition de l'incidence).

Les critères de sortie de la cohorte étaient :

- Soit l'arrêt de la prescription de benzodiazépine ou de médicament apparenté.  
La définition retenue pour l'arrêt de la prescription de benzodiazépine était l'absence de reprise de la prescription dans le mois suivant l'arrêt. Ce choix s'est basé sur 2 éléments : l'utilisation de cette définition dans les études de pharmaco-épidémiologie et le fait que les risques de symptômes de sevrage et de rebond d'anxiété et/ou d'insomnie soient maximales dans les jours suivant l'arrêt et s'atténuent en quelques semaines lorsqu'ils surviennent, faisant diminuer le risque de rechute au bout de quelques semaines.
- Soit la date de fin de recueil (14 juin 2018).

Au vu de la méthodologie utilisée dans notre étude, la durée de survie des prescriptions chez les utilisateurs incidents ne pouvait pas dépasser 9 mois, c'est à dire la durée de la période d'observation.

### *II.3.c.iii. Recueil des données*

Afin d'éviter une surestimation de l'utilisation et de n'étudier que la prescription continue de benzodiazépines et médicaments apparentés, certaines prescriptions n'ont pas été prises en comptes :

- La prescription de diazépam (Valium®) n'était pas prise en compte si le médicament était

prescrit en intra-rectal à visée antiépileptique.

- La prescription du clonazépam (Rivotril®) n'a pas été prise en compte car, bien qu'il soit encore utilisé à visée anxiolytique chez certains patients, ce médicament a uniquement l'A.M.M. dans le traitement des épilepsies et nous n'avions pas accès aux indications.
- Le cas particulier des « si besoin » :

Les « si besoin » sont un mode de prescription fréquent en psychiatrie. L'administration est ponctuelle en fonction des besoins du patient. Le logiciel Cortexte® permet d'avoir accès aux données d'administration des traitements, ce qui permet de savoir combien de fois a été pris un « si besoin ». Dans cette étude, notre choix d'étudier seulement la prescription continue nous a conduit à inclure les prescriptions de « si besoin » (non associées à la prescription continue d'une autre benzodiazépine ou médicament apparenté), que si le « si besoin » était pris au moins un jour sur 2 au cours du mois précédent (Haw & Stubbs, 2007; Paton et al., 2000).

Si le « si besoin » était prescrit en ambulatoire, la prescription était incluse car il n'y avait pas de moyen de connaître la fréquence de prise du « si besoin ».

Lorsqu'au cours de la période d'observation, la benzodiazépine prescrite changeait, nous avons traité les données de la façon suivante :

- Si une benzodiazépine anxiolytique remplaçait une benzodiazépine anxiolytique sans période d'arrêt, la prescription était considérée comme une seule et même prescription de benzodiazépine anxiolytique pour l'étude de la durée de prescription.
- La même méthodologie a été utilisée si une benzodiazépine hypnotique ou un médicament apparenté remplaçait une benzodiazépine hypnotique ou un médicament apparenté sans période d'arrêt.
- Si la prescription de benzodiazépine anxiolytique s'arrêtait puis reprenait au cours de la période d'observation :
  - Si l'arrêt était inférieur à 1 mois (30 jours) : la prescription était considérée comme continue.
  - Si l'arrêt était supérieur ou égal à 1 mois : la prescription était considérée comme arrêtée.
  - Si une prescription était arrêtée et qu'une nouvelle prescription était réalisée plus de 3 mois après dans la période d'étude, nous avons inclus une seconde fois le patient comme utilisateur incident.

- La même méthodologie a été utilisée en cas d'arrêt puis de reprise de la prescription de benzodiazépine hypnotique ou médicament apparenté.

### II.3.d. Critères de jugement secondaires : autres modalités de prescription

Les critères de jugement secondaires étaient les autres modalités de prescription.

Les données nécessaires à l'analyse des autres modalités de prescription des benzodiazépines et médicaments apparentés ont été recueillies à partir des prescriptions du 14 juin 2018.

Afin d'étudier les autres modalités de prescription des benzodiazépines et médicaments apparentés, nous avons recueilli les données suivantes :

- Nombre de patients ayant plusieurs benzodiazépines anxiolytiques prescrites simultanément.
- Nombre de patients ayant plusieurs benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés prescrits simultanément.
- Nom des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques et/ou des médicaments apparentés prescrits.
- Posologie : dépassement ou non de la posologie maximale.
- Voie d'administration.
- Existence d'une prescription concomitante de psychotropes et/ou de molécules entraînant des interactions médicamenteuses.

Les molécules prises en compte pour l'étude des associations médicamenteuses étaient (« Vidal.fr », 2019) :

- Les psychotropes : neuroleptiques, antidépresseurs, thymorégulateurs (sels de lithium, antiépileptiques), psychostimulants.
- Les antiparkinsoniens.
- Les autres déprimeurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs, traitements substitutifs des opiacés), barbituriques, antihistaminique H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide, pizotifène.
- La buprénorphine, la buspirone.

## II.4. Analyse et traitement des données

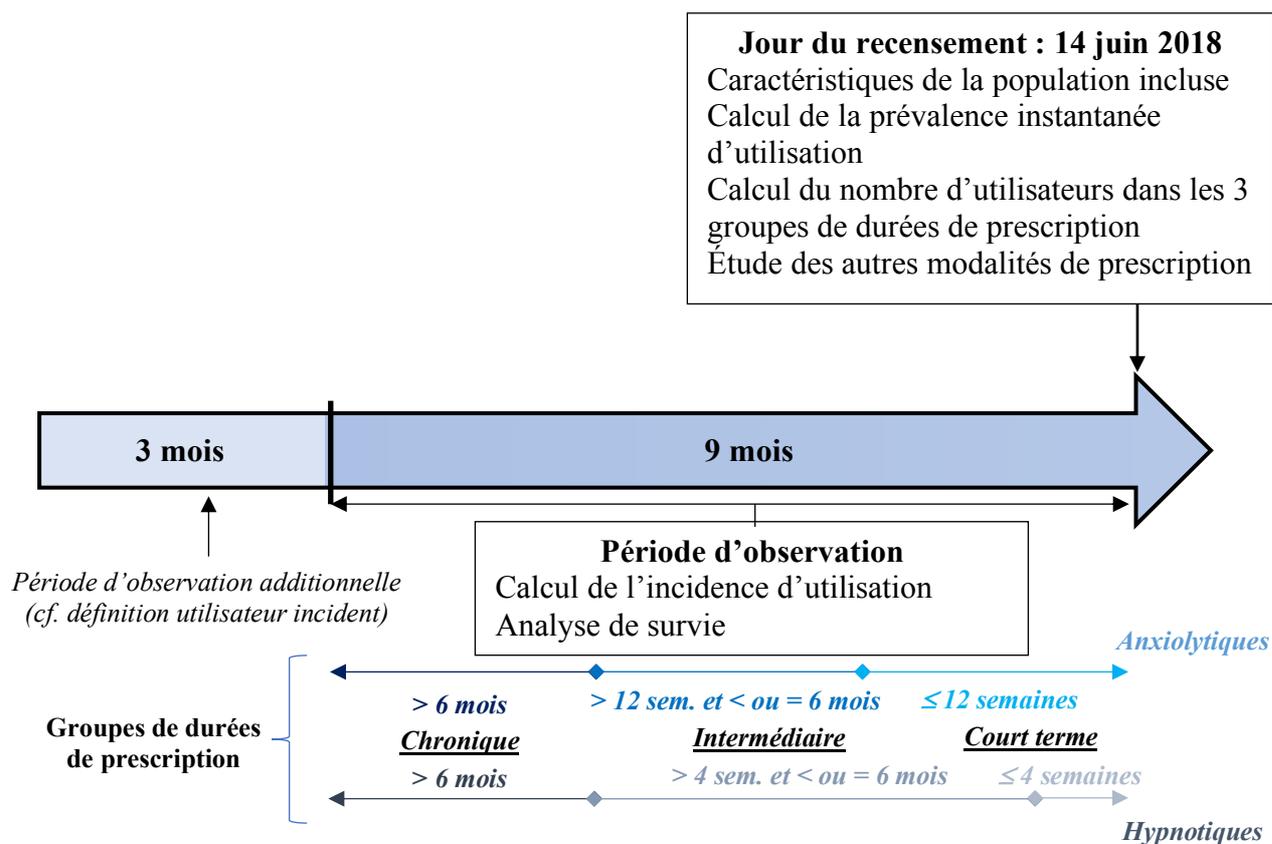


Figure n°3 : protocole de l'étude  
 (sem. = semaines)

Nous avons réalisé une étude descriptive transversale (prévalence instantanée d'utilisation, groupes de durées de prescription, autres modalités de prescription) le jour du recensement, puis un calcul de l'incidence d'utilisation et une analyse de survie à partir de la cohorte d'utilisateurs incidents sur la période des 9 mois précédant l'inclusion. Après avoir discuté avec un spécialiste du traitement des données du service de pharmacologie médicale et clinique, de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie du C.H.U. de Toulouse, nous sommes arrivés à la conclusion qu'une analyse statistique problématique ne serait pas opportune dans cette étude, du fait de la petite taille de l'échantillon. Les données ont été traitées avec le logiciel Microsoft Excel® version 16.16.10.

### II.4.a. Caractéristiques de la population incluse

Les caractéristiques démographiques ont été étudiées séparément pour le groupe constitué par l'ensemble des patients inclus le 14 juin 2018 et pour la cohorte de nouveaux

utilisateurs. Nous avons également regardé les caractéristiques démographiques des utilisateurs prévalents des 9 mois précédant l'inclusion afin de les comparer à celles des utilisateurs incidents sur la même période.

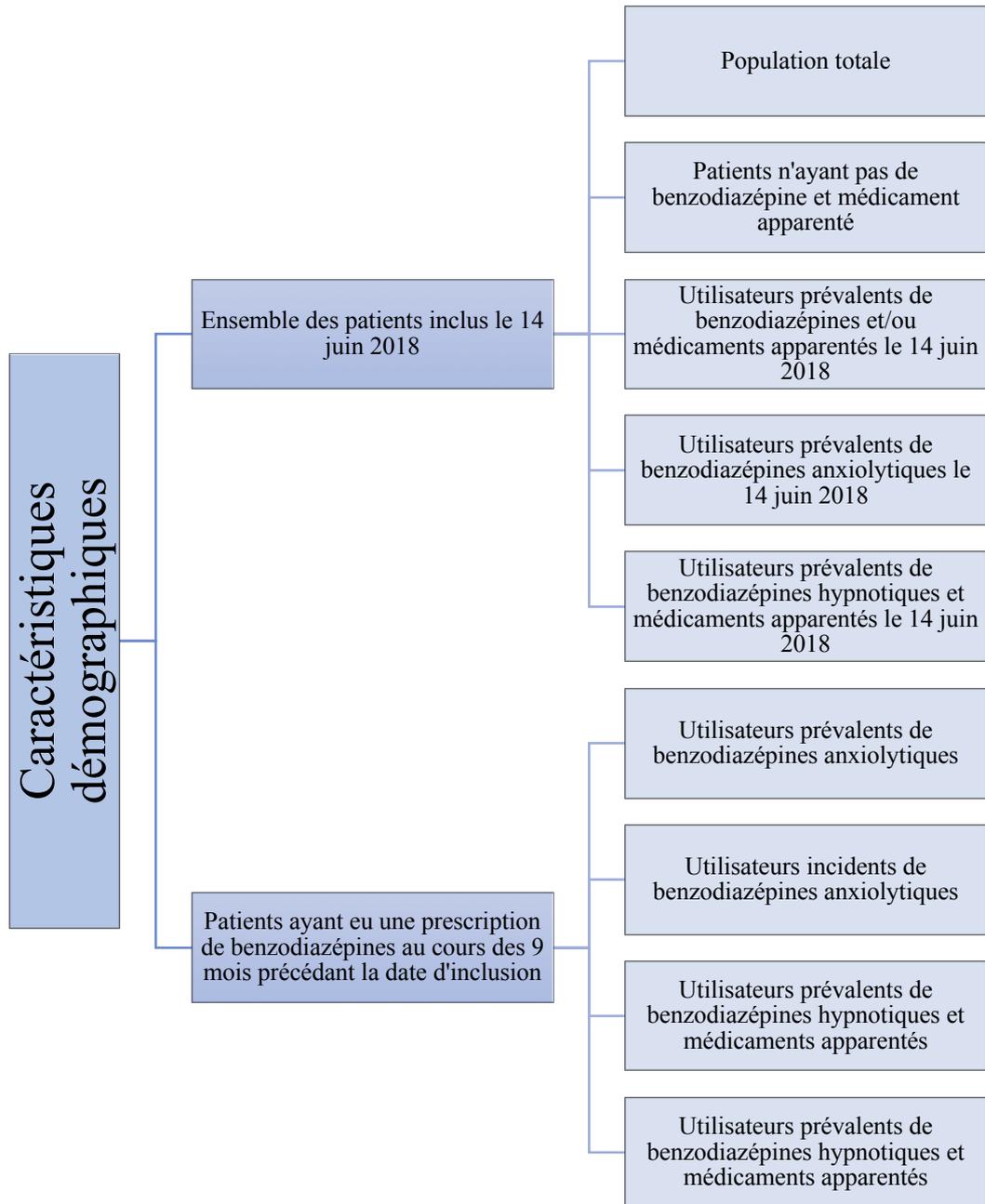


Figure n°4 : Groupes de patients pour l'étude des caractéristiques démographiques

Les caractéristiques démographiques de l'ensemble des patients inclus le 14 juin 2018 ont été étudiées séparément pour 5 groupes de patients (figure n°4)

Les données démographiques des patients ayant eu une prescription de benzodiazépines ou médicaments apparentés au cours de 9 mois précédant la date d'inclusion ont été étudiées séparément pour 4 groupes de patients (figure n°4)

Les âges ont été regroupés en classes d'âge par l'échelle de convenance suivante : 18-39 ans, 40-64 ans, plus de 65 ans (personnes âgées selon la définition de l'O.M.S.).

Les données diagnostiques ont été regroupées en classes de diagnostic en reprenant la classification de la CIM-10 (World Health Organisation, 1992) : Chapitre V : « Troubles mentaux et du comportement » et Chapitre VI : « Maladies du système nerveux ».

Les effectifs et les proportions de patients de chaque classe d'âge, de sexe et de diagnostic ont été calculés pour chaque groupe de patients, séparément pour les diagnostics principaux et associés.

Concernant l'âge, la moyenne d'âge, l'âge médian, l'écart-type, les extrêmes et les 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> quartiles ont été calculés pour chaque groupe.

#### II.4.b. Utilisation de benzodiazépines et/ou de médicaments apparentés

La prévalence instantanée d'utilisation a été calculée séparément pour :

- Les benzodiazépines et médicaments apparentés.
- Les benzodiazépines anxiolytiques.
- Les benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés.

Parmi les utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés, nous avons calculé les effectifs et les proportions d'utilisateurs :

- de benzodiazépines anxiolytiques uniquement.
- de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés uniquement.
- de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques ou médicaments apparentés.

L'incidence d'utilisation au cours des 9 mois précédant la date d'inclusion a été calculée, séparément pour les benzodiazépines anxiolytiques et les benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés.

Les effectifs d'utilisateurs prévalents de benzodiazépines et/ou médicaments apparentés au cours des 9 mois précédant l'inclusion ont été calculés, séparément pour les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques.

L'intervalle de confiance à 95% a été calculé pour chaque prévalence instantanée d'utilisation et pour chaque incidence d'utilisation.

#### II.4.c. Critère de jugement principal : durée de prescription

##### *II.4.c.i. Groupes de durées de prescription*

Les effectifs et les proportions d'utilisateurs de chaque groupe de durées de prescription (« à court terme », « intermédiaire » et « chronique ») le jour de l'inclusion ont été calculés, séparément pour les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques et les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés.

La prévalence instantanée (le 14 juin 2018) de chaque groupe de durées de prescription a également été calculée, séparément pour les benzodiazépines anxiolytiques et les benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés. L'intervalle de confiance à 95% a été calculé pour chaque prévalence instantanée.

##### *II.4.c.ii. Analyse de survie*

Une analyse de survie par la méthode de Kaplan-Meier a été réalisée à l'aide du logiciel S.A.S 9.4., à partir des données de prescription des utilisateurs incidents, afin d'étudier les délais de survie des prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques et de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés chez les nouveaux utilisateurs au cours des 9 mois précédant l'inclusion. L'analyse de survie a été faite séparément pour les nouveaux utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques et les nouveaux utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés.

Les moyennes et médianes de survie, l'écart-type, les extrêmes et les 1<sup>er</sup> et 3 quartiles ont été calculés.

#### II.4.d. Critères de jugement secondaires : autres modalités de prescription

##### *II.4.d.i. Association de benzodiazépines anxiolytiques ou de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés*

Les effectifs et les proportions d'utilisateurs ayant une association de benzodiazépines anxiolytiques ou de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés ont été calculés séparément pour :

- les utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés,
- les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques.

Du fait du faible effectif de patients ayant une association de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés, la proportion n'a pas été calculée.

##### *II.4.d.ii. Types de benzodiazépines et médicaments apparentés prescrits*

Les effectifs et les proportions de prescriptions de chaque type de benzodiazépines ou médicaments apparentés ont été calculés séparément pour les prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques et les prescriptions de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés.

Afin d'étudier le respect des recommandations de la H.A.S. sur les « benzodiazépines à demi-vie longue chez le sujet âgé » (Haute Autorité de Santé, 2012), les effectifs et les proportions de prescriptions de chaque type de benzodiazépines ou médicaments apparentés prescrits ont également été calculés séparément pour chaque groupe d'âge : 18-39 ans, 40-64 ans, plus de 65 ans ; séparément pour les prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques et de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés.

##### *II.4.d.iii. Posologie : dépassement ou non de la posologie maximale*

Les données concernant la posologie ont été transformées en variable qualitative binaire : dépassement ou non de la posologie maximale.

Les effectifs et les proportions d'utilisateurs de chaque classe, « OUI » et « NON », ont été calculés pour l'ensemble des utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés. Seuls les effectifs d'utilisateurs de chaque classe ont été calculés pour les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques et les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés.

#### *II.4.d.iv. Voie d'administration*

Les données ont été regroupées en 2 classes : Per Os et intramusculaire.

La voie intra-rectale n'a pas été incluse. La voie intravasculaire est très rarement utilisée dans le cadre des troubles psychiatriques.

Les résultats ont été exprimés en effectifs pour chaque classe, séparément pour les benzodiazépines anxiolytiques et les benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés.

#### *II.4.d.v. Existence d'une prescription concomitante de psychotropes et/ou de molécules entraînant une interaction médicamenteuse*

Les données ont été regroupées en 9 classes de médicaments associés :

- Neuroleptiques.
- Antidépresseurs.
- Thymorégulateurs : lithium.
- Thymorégulateurs : antiépileptiques.
- Hydroxysine.
- Traitements substitutifs des opiacés.
- Correcteurs antiparkinsoniens.
- Antalgiques de paliers 2 et 3.
- Baclofène.

Les effectifs et les proportions d'utilisateurs de chaque classe de médicaments associés ont été calculés pour l'ensemble des utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés, puis séparément pour les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques et les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés.

Nous avons également calculé le nombre moyen, par patient, de médicaments psychotropes associés à la prescription de benzodiazépines et médicaments apparentés ainsi que la médiane, l'écart-type, les extrêmes et les 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> quartiles. Ces résultats ont été calculés pour l'ensemble des utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés, puis séparément pour les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques et les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés. Les psychotropes pris en compte pour ces calculs étaient : les antipsychotiques, les antidépresseurs, les thymorégulateurs et les anxiolytiques non-benzodiazépines.

## **II.5. Aspects réglementaires**

Cette étude a fait l'objet d'un engagement de conformité à la méthodologie de référence MR-003 auprès de la CNIL le 24 mai 2018 et a obtenu l'autorisation de mettre en œuvre le traitement le 26 mai 2018 (annexe n°5).

Une feuille d'information (annexe n°6) a été remise à l'ensemble des patients inclus ainsi qu'à leur tuteur ou curateur s'il existait une mesure de protection. Une copie a été rangée dans le dossier patient. Nous avons rencontré les patients qui le demandaient afin de leur donner plus d'informations sur l'étude.

Le Docteur Radoine HAOUI, chef de la Commission Médicale d'Établissement du C.H. G. Marchant, a donné son accord pour la réalisation de cette étude. Une clause de confidentialité a été signée avec le C.H. G. Marchant (annexe n°7).

Les données ont été rendues anonymes en codant chaque patient avec la première lettre de son nom, la première lettre de son prénom et son numéro d'inclusion. Les données collectées ont également été sécurisées, c'est à dire gardées sur un ordinateur dont le code était seulement connu par l'investigateur et sauvegardées sur un disque dur externe seulement accessible par l'investigateur. Les documents contenant des informations nominatives sur les patients inclus ont été conservés à la pharmacie du C.H. G. Marchant.

### III. Résultats

#### III.1. Nombre de patients inclus

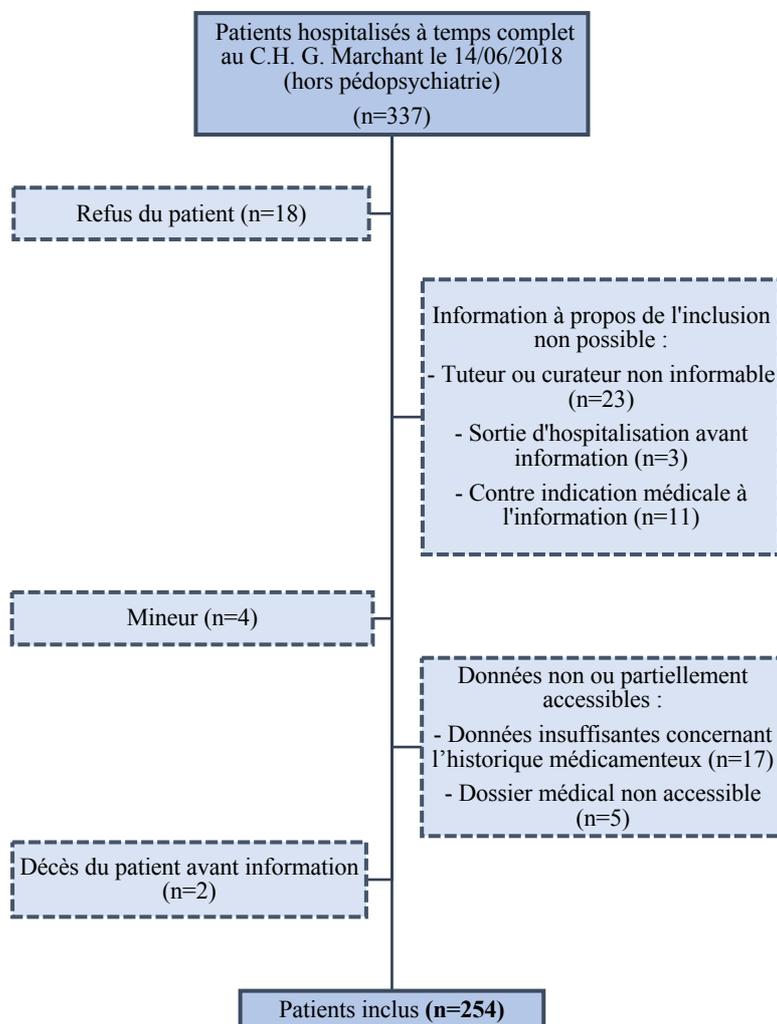


Figure n°5 : Diagramme de flux

337 patients répondaient au critère d'inclusion le 14 juin 2018. 83 patients ont été exclus (figure n°5) et 254 patients ont finalement été inclus dans l'étude, soit 75% des patients hospitalisés à temps complet au C.H. G. Marchant le 14 juin 2018.

4 patients, parmi les 254 inclus, ont été exclus de la population utilisée pour recréer une cohorte de nouveaux utilisateurs en raison de l'existence de données suffisantes pour une analyse rétrospective des prescriptions médicamenteuses sur 6 mois mais insuffisantes pour une analyse sur 12 mois. Soit 250 patients inclus dans la population utilisée pour recréer une cohorte de nouveaux utilisateurs.

## III.2. Prévalence et incidence d'utilisation

La prévalence instantanée d'utilisation des benzodiazépines et des médicaments apparentés était de 69,7% (n = 177 ; IC95% : 64%-75,3%).

Parmi les utilisateurs de benzodiazépines et/ou de médicaments apparentés (n=177) :

- 109 (61,6%) étaient des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques uniquement.
- 16 (9%) étaient des utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés uniquement.
- 52 (29,4%) étaient des utilisateurs concomitants de benzodiazépines anxiolytiques et de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés.

Soit 161 utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques (prévalence instantanée : 63,4% ; IC95% : 57,5%-69,3%) et 68 utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et/ou de médicaments apparentés (prévalence instantanée : 26,8% ; IC95% : 21,3%-32,2%).

Parmi les 250 patients inclus pour recréer une cohorte de nouveaux utilisateurs, 196 patients avaient eu une prescription de benzodiazépine et/ou de médicament apparenté au cours des 9 mois précédant le jour d'inclusion.

Parmi ces utilisateurs :

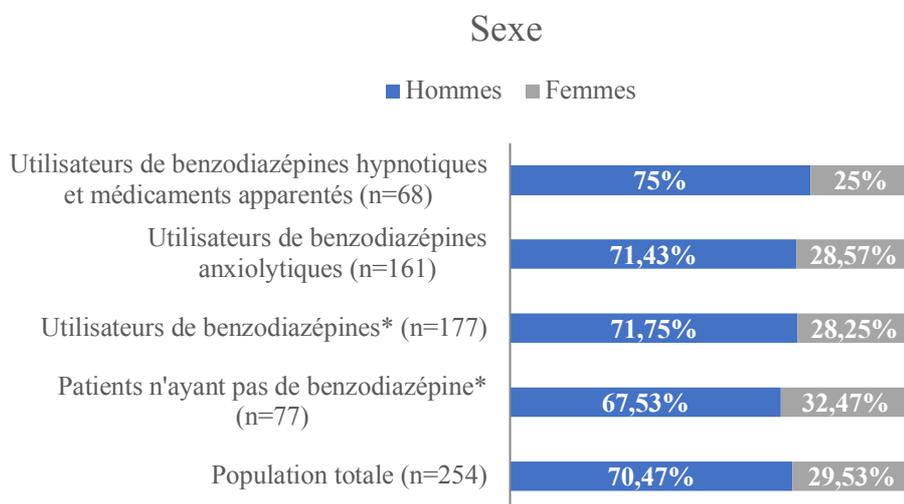
- 80 étaient des utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques.
- 111 étaient des utilisateurs prévalents de benzodiazépines anxiolytiques.
- 52 étaient des utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés.
- 50 étaient des utilisateurs prévalents de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés.

Soit une incidence d'utilisation sur 9 mois de 32% (IC95% : 26,2%-37,8%) pour les benzodiazépines anxiolytiques et de 20,8% (IC95% : 15,8%-25,8%) pour les benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés.

### III.3. Caractéristiques de la population incluse

#### III.3.a. Caractéristiques de la population incluse le 14 juin 2018

##### III.3.a.i. Sexe (annexe n°8)



**Graphique n°2 : Sexe des patients inclus le 14 juin 2018**

\* Anxiolytiques et hypnotiques et médicaments apparentés

Notre population incluse (n=254) était composée de 70% d'hommes (n=179) et de 30% de femmes (n=75). L'ensemble des groupes était composé d'une majorité d'hommes.

Comparaisons entre les différents groupes :

- La proportion d'hommes (67,5%) chez les patients n'ayant pas de prescription de benzodiazépine (n=77) était inférieure à celle (71,7%) trouvée chez les utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés (n=177) de notre étude.
- Parmi les utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés, la proportion d'hommes (75%) chez les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (n=68) était supérieure à celle trouvée (71,4%) chez les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques (n=161).

##### III.3.a.ii. Âge

La classe d'âge la plus représentée dans tous les groupes était celle des 40-64 ans (45 à 47%) à l'exception des utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques ou médicaments apparentés (n=68) chez qui 50 % des utilisateurs se trouvaient dans la tranche d'âge 18-39 ans.

	Population totale		Patients n'ayant pas de benzodiazépine**		Utilisateurs de benzodiazépines*		Utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques		Utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques**	
	n =	%	n =	%	n =	%	n =	%	n =	%
<b>Total patients</b>	<b>254</b>		<b>77</b>		<b>177</b>		<b>161</b>		<b>68</b>	
<b>Âge</b>										
18-39	92	36,22	24	31,17	68	38,42	61	37,89	34	<b>50,00</b>
40-64	117	<b>46,06</b>	35	<b>45,45</b>	82	<b>46,33</b>	76	<b>47,20</b>	26	38,24
65 +	45	17,72	18	23,38	27	15,25	24	14,91	8	11,76
<i>En années</i>										
<b>Moyenne d'âge</b>	<b>47,2</b>		<b>49,7</b>		<b>46,2</b>		<b>46,6</b>		<b>42,2</b>	
<b>Âge médian</b>	<b>46</b>		<b>50</b>		<b>44</b>		<b>45</b>		<b>39,5</b>	
<b>Écart-type</b>	17,4		18		17,1		17		17,4	
<b>Extrêmes</b>	18-96		18-92		18-96		18-96		18-90	
<b>1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> quartiles</b>	33-60,75		37-64		32-59		33-59		28,75-50,5	

**Tableau n°4 : Âge des patients inclus le 14 juin 2018**

\* Anxiolytiques + hypnotiques et médicaments apparentés \*\* et/ou médicaments apparentés

La moyenne d'âge de la population totale était de 47,2 ans (médiane : 46 ans).

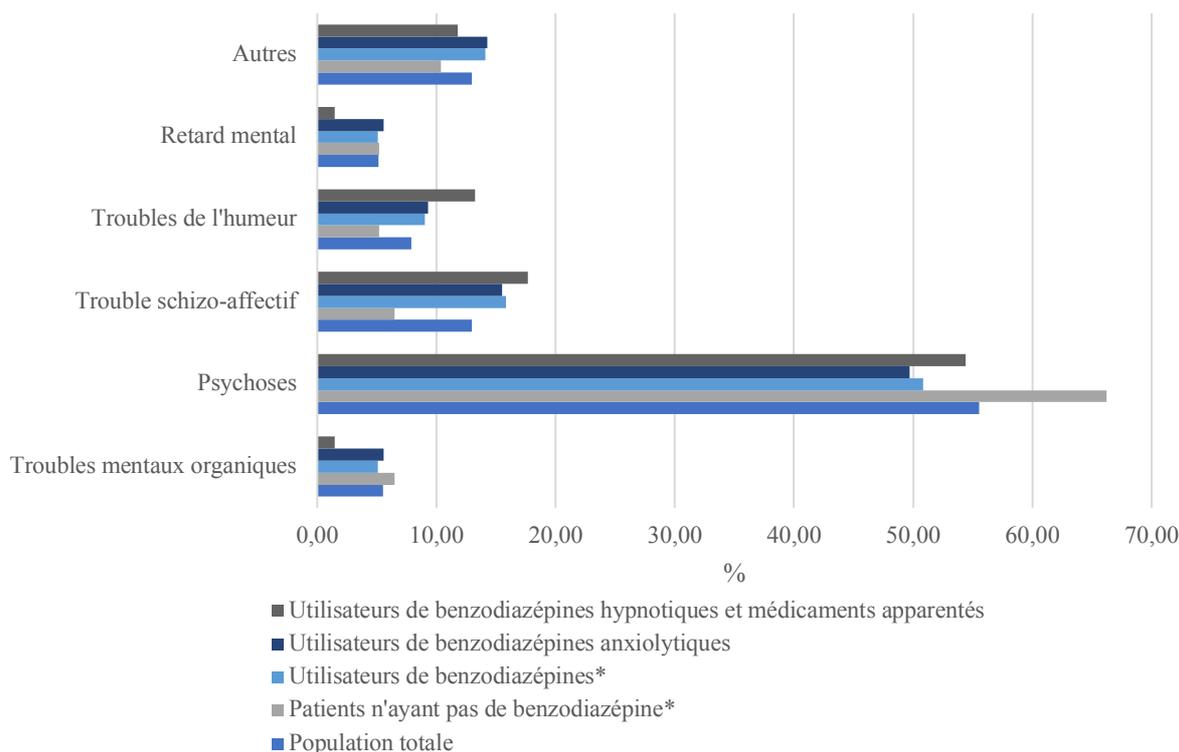
Comparaisons entre les différents groupes :

- Dans notre population, la moyenne d'âge des patients n'ayant pas de prescription de benzodiazépine était supérieure à celle des utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés (49,7 ans vs 46,2 ans). Cette moyenne plus élevée s'expliquait par le fait que le groupe de patients n'ayant pas de prescription de benzodiazépine avait également la proportion de patients de plus de 65 ans la plus élevée (23,4%).
- Parmi les utilisateurs de benzodiazépines et de médicaments apparentés (n=177), la moyenne d'âge des utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés était inférieure à celle des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques (42,2 ans vs 46,6 ans). Cela s'expliquait par le fait qu'il s'agissait du seul groupe de patient ayant la majorité de ses patients dans la tranche d'âge 18-39 ans. Ce groupe avait également la plus faible proportion de patients de plus de 65 ans (11,8%).

### III.3.a.iii. *Diagnostiques principaux et associés (annexe n°8)*

La catégorie de diagnostics principaux la plus représentée dans tous les groupes était celle de la schizophrénie, des troubles schizo-typiques et des troubles délirants à l'exclusion des troubles schizo-affectifs (F20-F29 sauf F25 : 49,7 à 66,2%).

## Diagnostiques principaux



**Graphique n°3 : Diagnostiques principaux des patients inclus le 14 juin 2018**

\*benzodiazépines anxiolytiques, hypnotiques et médicaments apparentés

Rem : « psychoses » = F20-F29 à l'exclusion de F25, « troubles de l'humeur » = F30-F39 à l'exclusion de F32-F33

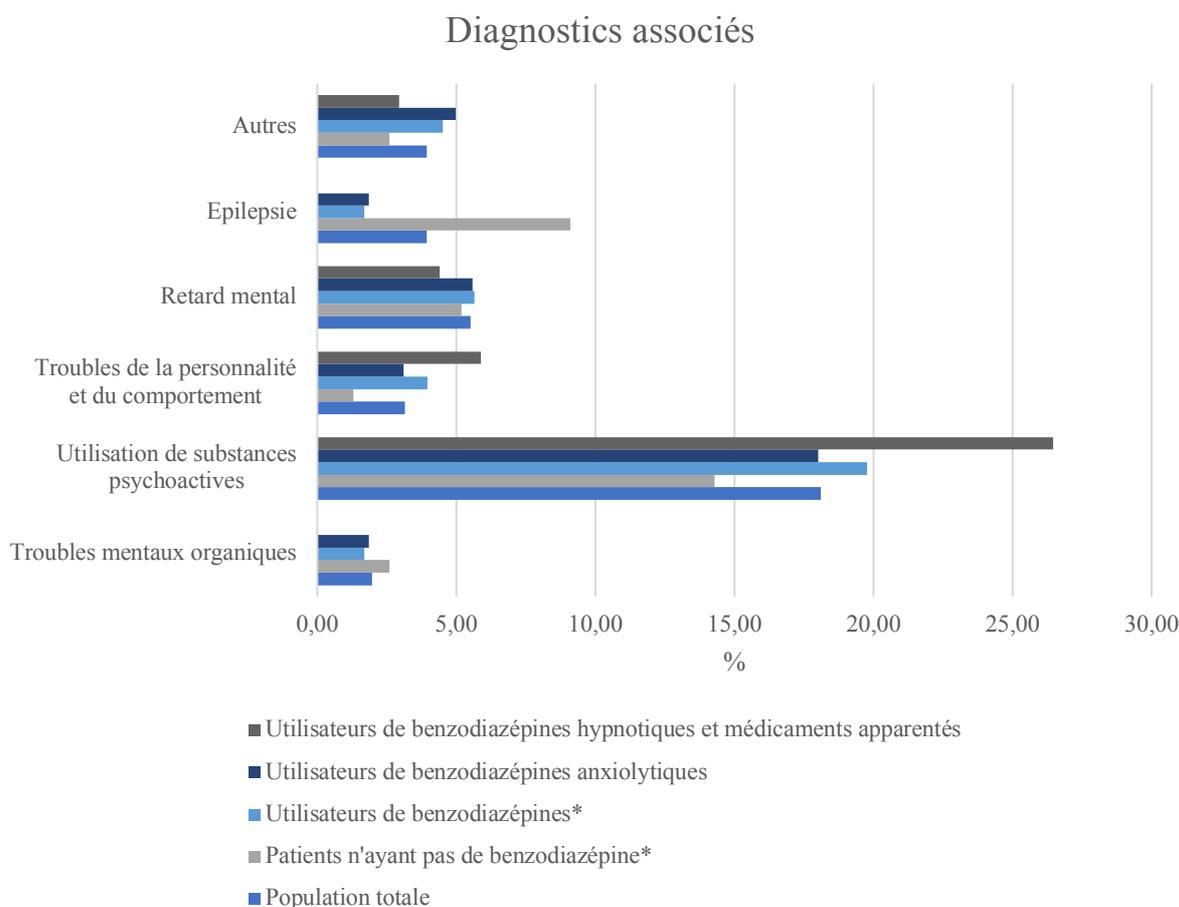
Les diagnostics principaux des patients de notre population incluse (n=254) se répartissaient majoritairement dans cinq catégories diagnostiques (graphique n°3). Plus de la moitié des patients de la population incluse avaient un diagnostic principal de « psychose » (55,5%). Le diagnostic principal de trouble schizo-affectif était retrouvé chez 13% des patients et celui de trouble de l'humeur chez 7,9% des patients. Les proportions de patients ayant un diagnostic de trouble mental organique ou de retard mental étaient de 5,5 et 5,1% respectivement. Les autres catégories diagnostiques étaient très peu représentées (de 0 à 3,5%).

Comparaisons entre les différents groupes :

- Les patients n'ayant pas de prescription de benzodiazépine (n=77) avaient une proportion de patients ayant un diagnostic principal de « psychoses » supérieure (66,2%) à celle trouvée chez les utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés (50,8%). A l'inverse, les proportions de patients ayant un diagnostic principal de trouble schizo-affectif ou de trouble de l'humeur chez les non-utilisateurs étaient inférieures aux proportions

trouvées chez les utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés (6,5% vs 15,8% et 5,2% vs 9% respectivement).

- Parmi les utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés (n=177), les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (n=68) avaient des proportions d'utilisateurs ayant un diagnostic principal de « psychoses » (54,4% versus 49,7%), de trouble schizo-affectif (17,6% vs 15,5%) ou de troubles de l'humeur (13,2% vs 9,3%) supérieures à celles trouvées chez les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques.



**Graphique n°4 : Diagnostiques associés des patients inclus le 14 juin 2018**  
 \*benzodiazépines anxiolytiques, hypnotiques et médicaments apparentés

La catégorie de diagnostics associés la plus représentée dans tous les groupes (graphique n°4) était celle des troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives (F10-19 : 14,3% à 26,5%).

Dans notre population incluse (n=254), le diagnostic associé le plus fréquent était celui de troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives (18,1%). Les proportions de patients ayant un diagnostic associé de retard mental, d'épilepsie

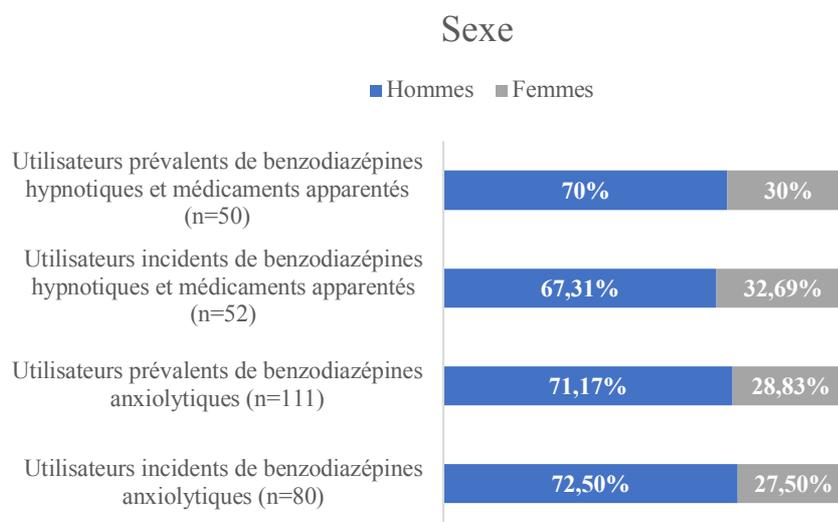
ou de trouble de la personnalité et du comportement étaient de 5,5%, 3,9% et 3,2% respectivement. Les autres catégories de diagnostics associés étaient peu voire pas représentées (0% à 1,97%).

Comparaisons entre les différents groupes :

- Les patients n’ayant pas de prescription de benzodiazépine (n=77) avaient une proportion de patients ayant un diagnostic associé de troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives inférieure à celle trouvée chez les utilisateurs (n=177) de benzodiazépines et médicaments apparentés (14,3% vs 19,8%). A l’inverse, la proportion de patients ayant un diagnostic associé d’épilepsie chez les non-utilisateurs était supérieure à celle trouvée chez les utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés (9,1% vs 1,7%).
- Parmi les utilisateurs de benzodiazépines et de médicaments apparentés (n=177), les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et de médicaments apparentés (n=68) avaient une proportion d’utilisateurs ayant un diagnostic associé de troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives supérieure à celle retrouvée chez les utilisateurs (n=161) de benzodiazépines anxiolytiques (26,5% versus 18%).

### III.3.b. Caractéristiques des utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés au cours des 9 mois précédant l’inclusion

#### III.3.b.i. Sexe (annexe n°9)



**Graphique n°5 : Sexe des utilisateurs incidents et prévalents au cours des 9 mois précédant l’inclusion**

Les quatre groupes d'utilisateurs étaient composés en majorité d'hommes (environ 70%).

Comparaisons entre les différents groupes :

- Les utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (n=52) avaient une proportion d'hommes inférieure à celle trouvée chez les utilisateurs prévalents (n=50) de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (67,3% versus 70%).
- A l'inverse, les utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques (n=80) avaient une proportion d'hommes supérieure à celle trouvée chez les utilisateurs prévalents (n=111) de benzodiazépines anxiolytiques (72,5% versus 71,2%).
- Enfin, les utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques avaient une proportion d'hommes supérieure à celle trouvée chez les utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (72,5% versus 67,3%).

### III.3.b.ii. Âge

	Utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques				Utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques*			
	Incidents		Prévalents		Incidents		Prévalents	
	n =	%	n =	%	n =	%	n =	%
<b>Total patients</b>	<b>80</b>		<b>111</b>		<b>52</b>		<b>50</b>	
<b>Âge</b>								
18-39	44	<b>55,00</b>	30	27,03	29	<b>55,77</b>	14	28,00
40-64	32	40,00	57	<b>51,35</b>	20	38,46	25	<b>50,00</b>
65 +	4	5,00	24	21,62	3	5,77	11	22,00
	<i>En années</i>							
<b>Moyenne d'âge</b>	<b>38,6</b>		<b>51,7</b>		<b>37,9</b>		<b>51,4</b>	
<b>Âge médian</b>	<b>38</b>		<b>52</b>		<b>36</b>		<b>52,5</b>	
<b>Écart-type</b>	14,1		16,8		14,8		16,6	
<b>Extrêmes</b>	18-71		19-96		18-83		22-90	
<b>1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> quartiles</b>	26-47,25		38-63		25-47		36-63	

Tableau n°5 : Âge des utilisateurs incidents et prévalents au cours des 9 mois précédant l'inclusion  
\*et/ou médicaments apparentés

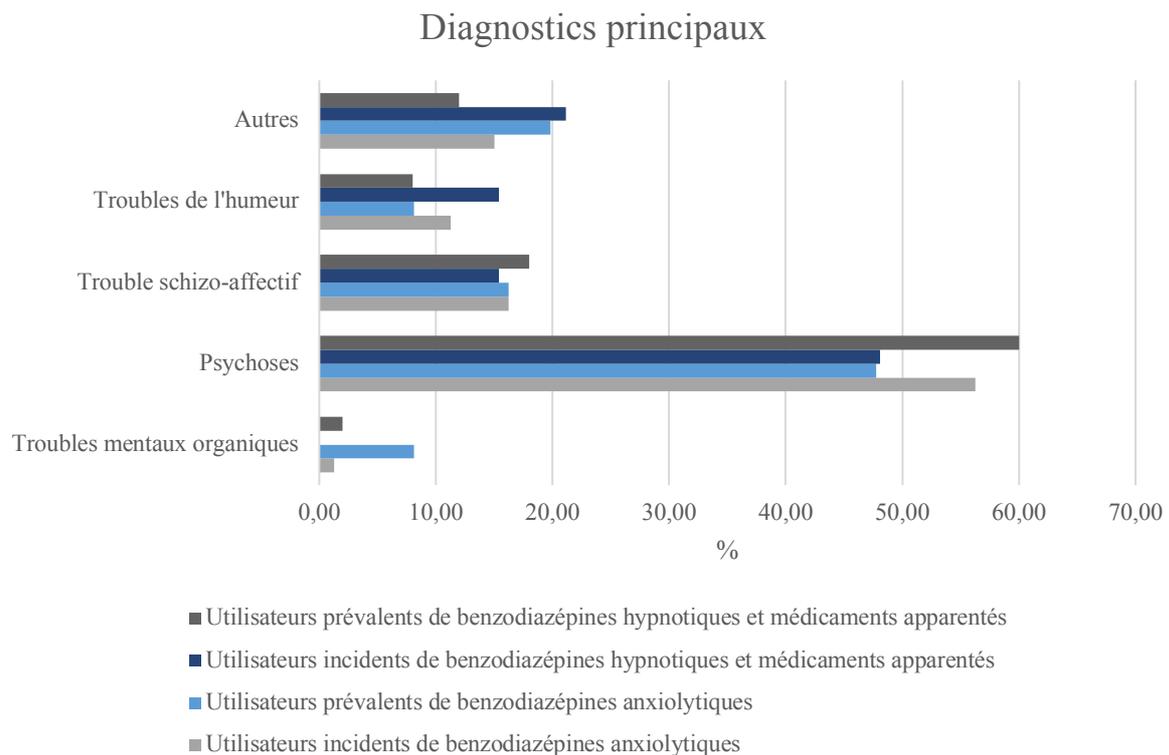
Les utilisateurs prévalents de benzodiazépines anxiolytiques (n=111) et les utilisateurs prévalents de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés (n=50) avaient la moitié de leurs patients dans le groupe d'âge 40-64 ans : 51,3% et 50% respectivement.

Les groupes d'utilisateurs incidents de benzodiazépines et médicaments apparentés avaient la moitié de leurs patients dans le groupe d'âge 18-39 ans : 55% pour les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques (n=80) et 55,8% pour les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés (n=52).

Ces résultats permettaient d'expliquer les 2 groupes d'utilisateurs qui se distinguaient parmi les utilisateurs :

- D'une part, les utilisateurs prévalents de benzodiazépines, avec une moyenne d'âge plus élevée autour de 51,5 ans et une majorité de patients de plus de 40 ans.
- D'autre part, les utilisateurs incidents de benzodiazépines, avec une moyenne d'âge plus basse autour de 38 ans et une majorité de patients de moins de 40 ans. Ce groupe se distinguait aussi par le faible nombre de patients de plus de 65 ans (environ 5%).

### III.3.b.iii. Diagnostics principaux et associés (annexe n°9)



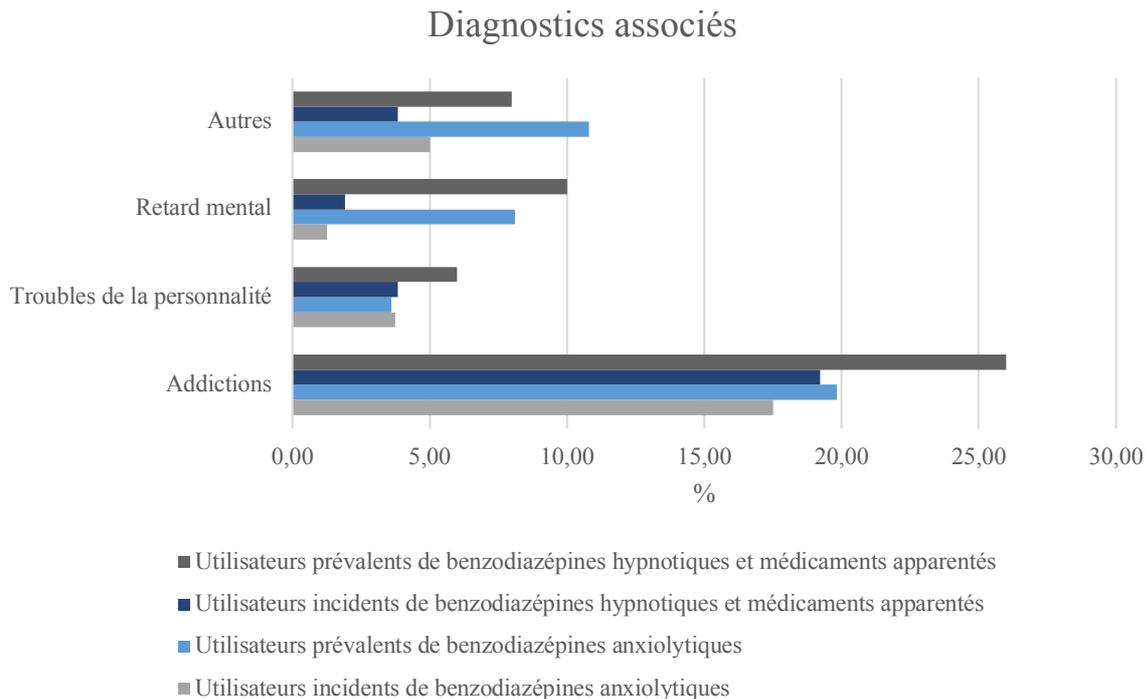
**Graphique n°6 : Diagnostics principaux des utilisateurs incidents et prévalents au cours des 9 mois précédant l'inclusion**  
 Rem : « psychoses » = F20-F29 à l'exclusion de F25, « troubles de l'humeur » = F30-F39 à l'exclusion de F32-F33

La catégorie de diagnostics principaux la plus représentée était, comme précédemment, celle de la schizophrénie, des troubles schizo-typiques et des troubles délirants à l'exclusion

des troubles schizo-affectifs pour les 4 groupes d'utilisateurs (F20-F29 sauf F25 : 47,7% à 60%), suivie par les troubles schizo-affectifs (F25 : 15,4 % à 18%) et les troubles de l'humeur (F30-F38 sauf F32-F33 : 8,1% à 15,4%). Les autres catégories diagnostiques étaient peu voire non représentées.

Comparaisons entre les différents groupes :

- Les utilisateurs prévalents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (n=50) avaient des proportions d'utilisateurs ayant un diagnostic principal de « psychoses » ou de trouble schizo-affectif supérieures à celles trouvées chez les utilisateurs incidents (n=52) de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (60% vs 48,1% et 18% vs 15,4%).
- A l'inverse, les utilisateurs prévalents de benzodiazépines anxiolytiques (n=111) avaient une proportion d'utilisateurs ayant un diagnostic principal de « psychoses » inférieure à celle trouvée chez les utilisateurs incidents (n=80) de benzodiazépines anxiolytiques (47,7% vs 56,2%). Les proportions d'utilisateurs ayant un diagnostic principal de trouble schizo-affectif étaient identiques chez les utilisateurs prévalents et incidents de benzodiazépines anxiolytiques de notre population (16,2%).
- Les utilisateurs incidents de benzodiazépines et médicaments apparentés avaient une proportion d'utilisateurs ayant un diagnostic principal de trouble de l'humeur supérieure à celle trouvée chez les utilisateurs prévalents de benzodiazépines et médicaments apparentés : 11,2% vs 8,1% pour les utilisateurs d'anxiolytiques et 15,4% vs 8% pour les utilisateurs d'hypnotiques.
- Enfin, les utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques avaient des proportions d'utilisateurs ayant un diagnostic principal de « psychoses » ou de trouble schizo-affectif supérieures à celles trouvées chez les utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (56,2% versus 48,1% et 16,2% versus 15,4%). A l'inverse, les utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques avaient une proportion d'utilisateurs ayant un diagnostic principal de trouble de l'humeur inférieure à celle trouvée chez les utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (11,2% versus 15,4%).



**Graphique n°7 : Diagnostics associés des utilisateurs incidents et prévalents au cours des 9 mois précédant l'inclusion**

Pour l'ensemble des groupes d'utilisateurs, la catégorie de diagnostics associés la plus représentée était celle des troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives (F10-19 : 17,5% à 26%). On trouvait ensuite le retard mental avec des proportions d'utilisateurs variant de 1,2% à 10% et les troubles de la personnalité et du comportement (3,6% à 6%). Les autres catégories diagnostiques étaient peu ou pas représentées.

Comparaisons entre les différents groupes :

- Les utilisateurs prévalents de benzodiazépines et médicaments apparentés avaient des proportions d'utilisateurs ayant un diagnostic associé de troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives supérieures à celles trouvées chez les utilisateurs incidents de benzodiazépines et médicaments apparentés : 26% vs 19,2% pour les utilisateurs d'hypnotiques et 19,8% vs 17,5% pour les utilisateurs d'anxiolytiques.
- Les utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés avaient une proportion d'utilisateurs ayant un diagnostic associé de troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives plus élevée que celle trouvée chez les utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques (19,2% vs 17,5%).

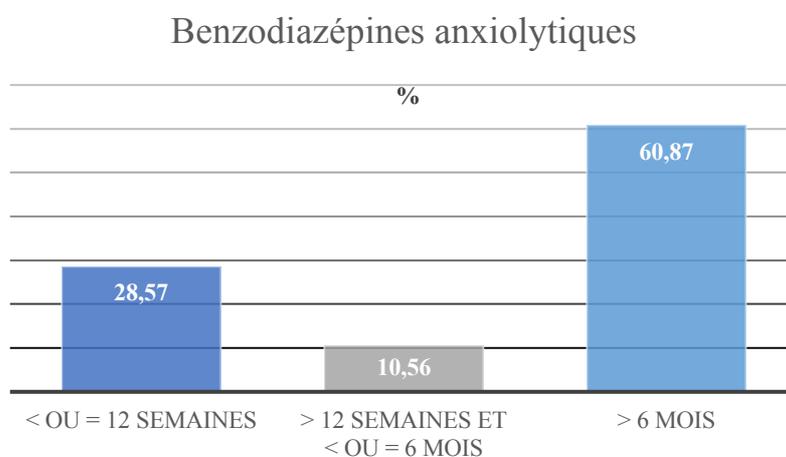
### III.4. Critère de jugement principal : durée de prescription

#### III.4.a. Groupes de durées de prescription

##### III.4.a.i. Benzodiazépines anxiolytiques

A la date du recensement :

- 71,4% des utilisateurs prévalents de benzodiazépines anxiolytiques (n=161) avaient une durée de prescription supérieure aux recommandations, soit une prévalence d'utilisation de durée supérieure aux recommandations de 45,3% (IC95% : 39,2%-51,4%).
- 60,9% des utilisateurs prévalents de benzodiazépines anxiolytiques avaient une durée de prescription chronique (prévalence d'utilisation chronique : 38,6% ; IC95% : 32,6%-44,6%).
- Moins d'un tiers (28,6%) des utilisateurs prévalents de benzodiazépines anxiolytiques avaient une prescription inférieure à 12 semaines (prévalence d'utilisation à court terme : 18,1% ; IC95% : 13,4%-22,8%).



**Graphique n°8 : Proportions d'utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques par groupes de durées de prescription le 14 juin 2018**

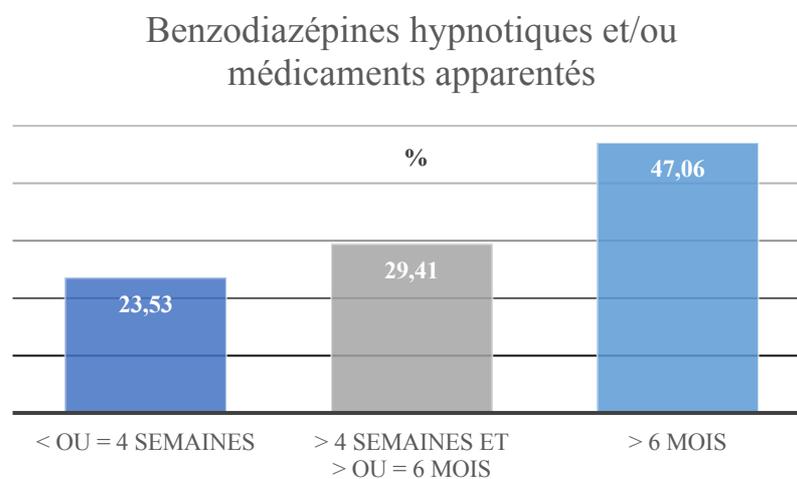
##### III.4.a.ii. Benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés

Au jour du recensement :

- Plus de 3 utilisateurs prévalents de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés (n=68) sur 4 (76,5%) avaient une durée de prescription supérieure aux

recommandations (prévalence d'utilisation de durée supérieure aux recommandations : 20,5% ; IC95% : 15,5%-25,4%).

- Parmi les utilisateurs prévalents de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés, près de la moitié avait une durée de prescription chronique (47,1% ; prévalence d'utilisation chronique : 12,6% ; IC95% : 8,5%-16,7%).
- Moins d'un quart des utilisateurs prévalents de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés (23,5%) avait une durée de prescription inférieure à 4 semaines (prévalence : 6,3%, IC95% : 3,3%-9,3%).

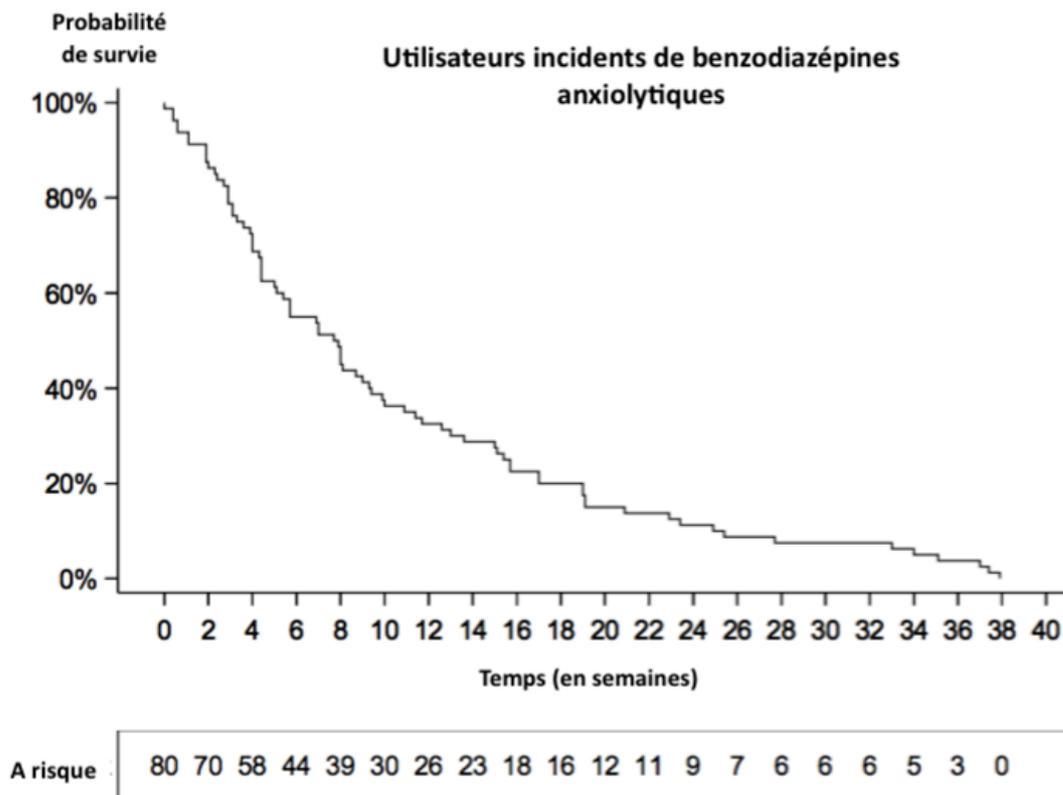


**Graphique n°9 : Proportions d'utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés par groupes de durées de prescription le 14 juin 2018**

### III.4.b. Analyse de survie

#### III.4.b.i. Benzodiazépines anxiolytiques

La médiane de survie des utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques (n=80) était de 1,8 mois (moyenne : 2,5 mois ; écart-type : 2,3 mois ; extrêmes : 0-8,7 mois ; 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> quartiles : 0,8-3,6 mois), indiquant que 50% des utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques de notre étude avaient une durée de prescription supérieure ou égale à 1,8 mois.

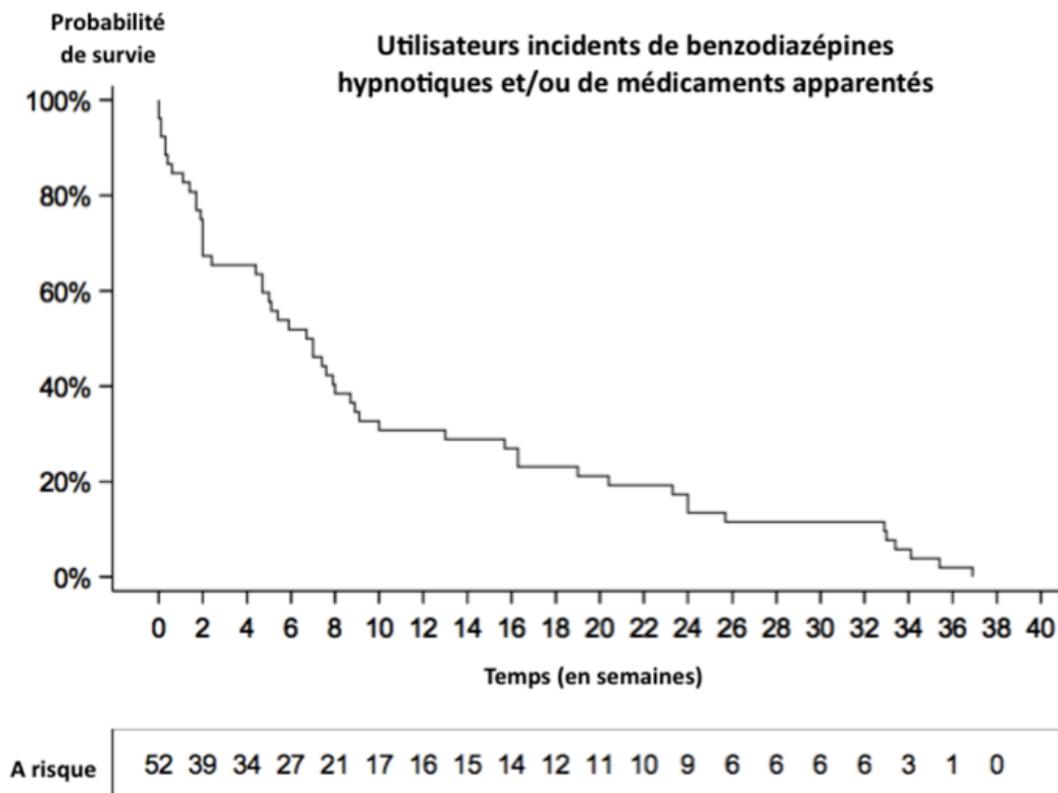


**Graphique n°10 : Courbe de survie des utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques**

La courbe de survie des utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques (graphique n°9) montrait qu'à 12 semaines, un tiers des patients (32,5%) avait encore une prescription de benzodiazépine anxiolytique. A 6 mois (environ 26 semaines), seul 8,75% des patients avaient encore une prescription de benzodiazépine anxiolytique.

#### *III.4.b.ii. Benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés*

Parmi les utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (n=52), 50% avaient une durée de prescription supérieure ou égale à 1,55 mois (moyenne : 2,4 mois ; écart-type : 2,55 mois ; extrêmes : 0-8,5 mois ; 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> quartiles : 0,45-3,7 mois).



Graphique n°11 : Courbe de survie des utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés

La courbe de survie des utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (graphique n°10) montrait qu'à 4 semaines, 65,4% des patients avaient encore une prescription de benzodiazépine hypnotique et/ou médicament apparenté. A 6 mois, la prescription de benzodiazépine hypnotique et/ou médicament apparenté persistait chez 11,5% des patients.

### III.5. Critères de jugement secondaires

#### III.5.a. Association de benzodiazépines et/ou de médicaments apparentés

Parmi les utilisateurs de benzodiazépines et/ou de médicaments apparentés (n=177), seul 10 (5,6%) avaient une prescription simultanée de plusieurs benzodiazépines anxiolytiques ou de plusieurs benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés. Parmi les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques (n=161), 9 (soit 5,6%) avaient une prescription simultanée d'au moins deux benzodiazépines anxiolytiques. Seul 1 patient avait une

prescription simultanée d'au moins deux benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés.

### III.5.b. Types de benzodiazépines et médicaments apparentés prescrits

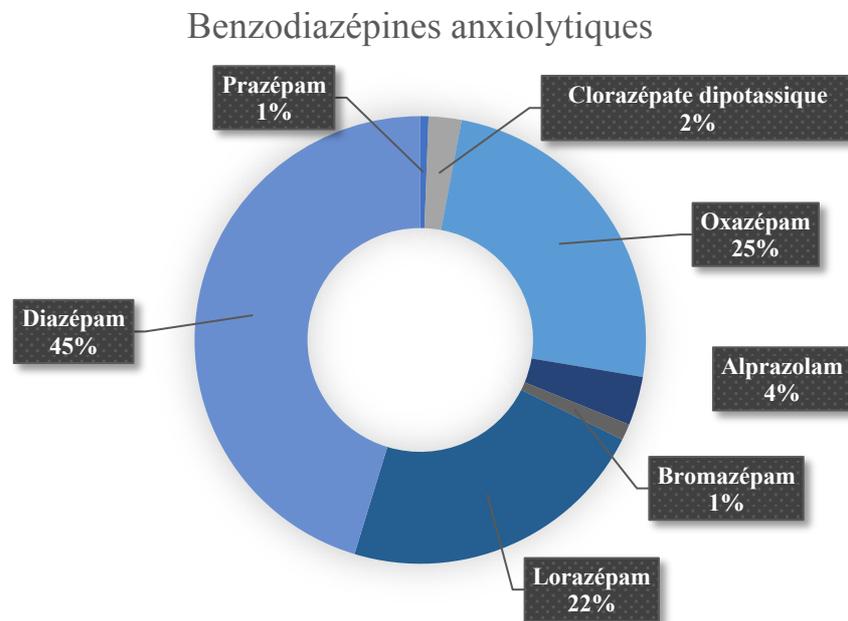
Parmi les benzodiazépines et médicaments apparentés commercialisés en France, seules les molécules suivantes étaient disponibles au Centre Hospitalier G. Marchant en 2017-2018 :

- Benzodiazépines anxiolytiques :
  - Alprazolam : comprimés de 0,25 mg et 0,50 mg.
  - Bromazépam : comprimés de 1,5 mg et 6 mg.
  - Urbanyl® (Clobazam) : comprimés de 10 mg.
  - Tranxène® (Clorazépate dipotassique) : gélules de 5 mg, 10 mg et 20 mg, injectable.
  - Diazépam : comprimés de 2 mg, 5 mg et de 10 mg, injectable / Valium® : solution buvable.
  - Témesta® (Lorazépam) : comprimés de 1 mg et 2,5 mg.
  - Séresta® (Oxazépam) : comprimés de 10 mg et 50 mg.
  - Prazépam : comprimés de 10 mg / Lysanxia® : solution buvable.
  
- Benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés :
  - Lormétazépam : comprimés de 1 mg.
  - Zolpidem : comprimés de 10 mg.
  - Zopiclone : comprimés de 7,5 mg / Imovane® : comprimés de 3,75 mg.

#### III.5.b.i. Benzodiazépines anxiolytiques

Le jour du recensement, 170 benzodiazépines anxiolytiques étaient prescrites pour 161 utilisateurs. Parmi l'ensemble des prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques (n=170), le diazépam était la benzodiazépine anxiolytique la plus prescrite : 45,3% des prescriptions (n=77). Deux autres benzodiazépines représentaient une proportion importante des prescriptions, bien que moitié-moins prescrites que le diazépam : l'oxazépam (24,7% des prescriptions, n=42) et le lorazépam (22,3% des prescriptions, n=38). Les autres benzodiazépines anxiolytiques prescrites au C.H. G. Marchant le jour du recensement étaient

l'alprazolam (n=6), le clorazépate dipotassique (n=4), le bromazépam (n=2) et le prazépam (n=1). Elles représentaient moins de 10% des prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques.



Graphique n°12 : Proportions de prescriptions des différents types de benzodiazépines anxiolytiques

Le diazépam était la benzodiazépine la plus prescrite chez les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques de moins de 65 ans de notre population : 56,3% des prescriptions chez les 18-39 ans (36/64) et 47,5% des prescriptions chez les 40-64 ans (38/80).

Chez les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques de plus de 65 ans, l'oxazépam était la benzodiazépine anxiolytique la plus prescrite : 76,9% des prescriptions (20/26). Les 6 autres prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques chez les utilisateurs de plus de 65 ans étaient des prescriptions de diazépam (n=3), de clorazépate dipotassique (n=2) et de prazépam (n=1).

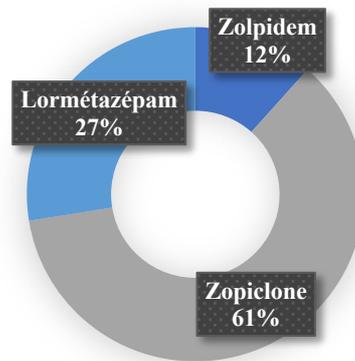
Dans notre population, les proportions de prescriptions d'oxazépam augmentaient avec l'âge : 7,8% des prescriptions (5/64) chez les 18-39 ans, 21,3% des prescriptions (17/80) chez les 40-64 ans et 76,9% des prescriptions chez les 65 ans et plus. A l'inverse, les proportions de prescriptions de lorazépam et de diazépam diminuaient avec l'âge : 31,3% (20/64) et 56,3% des prescriptions respectivement chez les 18-39 ans, 22,5% (18/80) et 47,5% des prescriptions chez les 40-64 ans et 0% et 11,5% (3/26) des prescriptions chez les plus de 65 ans et plus.

### III.5.b.ii. Benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés

Le jour du recensement, 69 benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés étaient prescrits pour 68 utilisateurs.

Parmi l'ensemble des prescriptions de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (n=69), le zopiclone était le plus prescrit : 60,9% (n=42) des prescriptions. Le lormétazépam représentait plus d'une prescription sur 4 (27,5%, n=19), et le zolpidem une prescription sur dix seulement (11,6%, n=8). Les autres benzodiazépines hypnotiques n'étaient pas utilisées au C.H. G. Marchant.

Benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés



Graphique n°13 : Proportion de prescriptions des différents types de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés

Le zopiclone était le plus prescrit des benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés dans toutes les tranches d'âge : 61,8% des prescriptions (21/34) chez les 18-39 ans, 63% (17/27) des prescriptions chez les 40-64 ans et 50% (4/8) des prescriptions chez les plus de 65 ans.

Le lormétazépam se trouvait en seconde position des prescriptions de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés chez les utilisateurs de moins de 65 ans (18-39 ans : 29% (10/34), 40-64 ans : 26% (7/27)). Parmi les prescriptions de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés chez les utilisateurs de plus de 65 ans (n=8), 2 étaient des prescriptions de lormétazépam et 2 des prescriptions de zolpidem.

### III.5.c. Posologies

11 (soit 6,2%) utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés (n=177) avaient 12 prescriptions de benzodiazépines et de médicaments apparentés qui dépassaient les doses maximales recommandées.

Parmi ces prescriptions :

- 8 étaient des prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques qui dépassaient la dose maximale recommandée lorsque les « si besoin » étaient administrés en plus de la prescription continue.
- 2 étaient des prescriptions continues de benzodiazépines anxiolytiques qui dépassaient la dose maximale recommandée sans administration de « si besoin ».
- 2 étaient des prescriptions continues de benzodiazépines hypnotiques et/ou de médicaments apparentés qui dépassaient la dose maximale recommandée sans administration de « si besoin ».

Un patient avait donc deux prescriptions qui dépassaient les posologies maximales recommandées : à la fois pour les benzodiazépines anxiolytiques (prescription continue associée aux « si besoin ») et pour les benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés (prescription continue sans les « si besoin »).

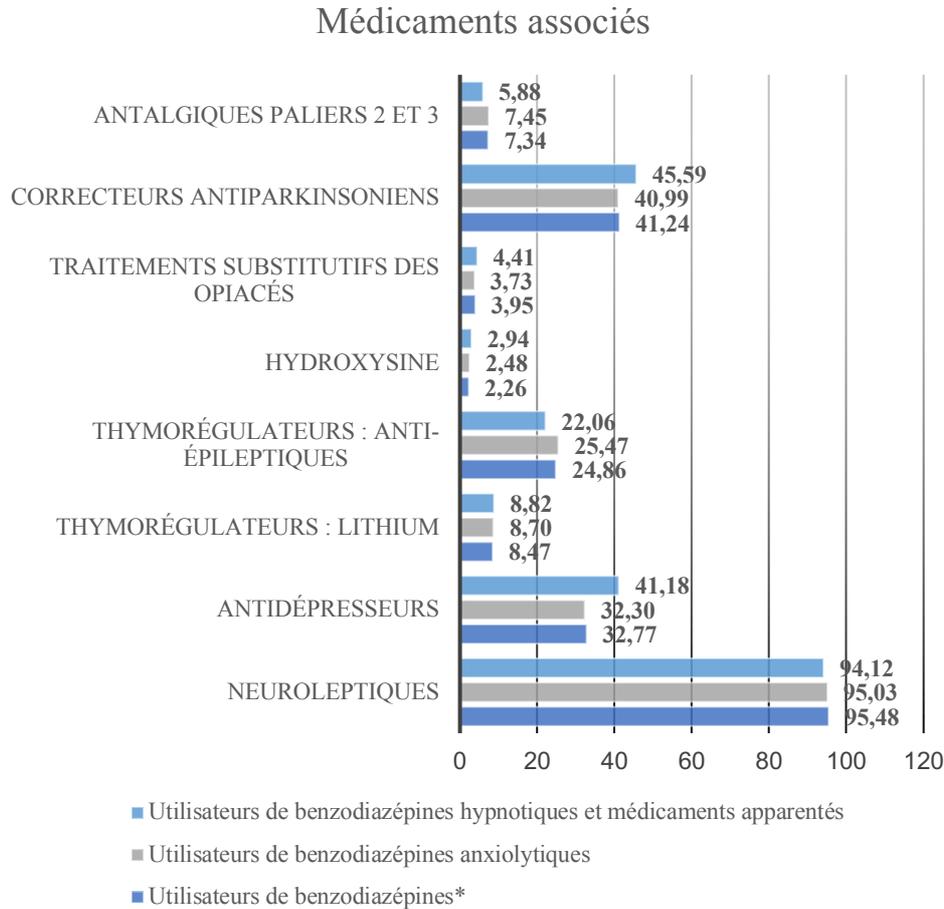
Parmi les utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés, 93,8% avaient des prescriptions respectant les posologies maximales recommandées.

### III.5.d. Voie d'administration

Chez les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (n=68), la voie d'administration de l'ensemble des prescriptions était la voie orale.

Chez les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques (n=161), seuls 2 utilisateurs avaient à la fois une prescription par voie orale et une prescription par voie intramusculaire. Le reste des utilisateurs avait uniquement des prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques par voie orale.

### III.5.e. Médicaments associés



**Graphique n°14 : Médicaments associés chez les utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés**  
\*benzodiazépines anxiolytiques, hypnotiques et médicaments apparentés

Parmi les utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés (n=177), seul 1 patient avait une monothérapie par benzodiazépine (oxazépam).

La classe médicamenteuse la plus souvent associée à la prescription de benzodiazépines et de médicaments apparentés dans notre population était celle des neuroleptiques (association chez 94,1% à 95,5% des utilisateurs), suivi des correcteurs antiparkinsoniens (41% à 45,6% des utilisateurs). Les utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés avaient une prescription associée d'antidépresseurs dans 32,3 à 41,2 % des cas, de thymorégulateurs antiépileptiques dans 22,1% à 25,5% des cas et de lithium dans 8,5 à 8,8% des cas. Les autres classes médicamenteuses (antalgiques de paliers 2 et 3, traitements substitutifs des opiacés et hydroxysine) étaient peu prescrites chez les utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés de notre étude. Seul 1 patient, utilisateur de benzodiazépine anxiolytique, bénéficiait d'une prescription de baclofène.

Parmi les utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés (n=177), la proportion d'utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (n=68) ayant une prescription d'antidépresseurs était supérieure à la proportion d'utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques (n=161) ayant une prescription d'antidépresseurs (41,2% vs 32,3%). La proportion d'utilisateurs ayant une prescription de correcteur antiparkinsonien était également supérieure chez les utilisateurs d'hypnotiques par rapport à celle trouvée chez les utilisateurs d'anxiolytiques (45,6% vs 41%) alors que la proportion d'utilisateurs ayant une prescription de neuroleptiques était similaire dans les deux groupes d'utilisateurs (94,1% pour les utilisateurs d'hypnotiques et 95% pour les utilisateurs d'anxiolytiques). A l'inverse, les utilisateurs d'anxiolytiques avaient une proportion d'utilisateurs ayant une prescription de thymorégulateur antiépileptique supérieure à celle trouvée chez les utilisateurs d'hypnotiques (25,5% vs 22,1%). La proportion d'utilisateurs ayant une prescription de lithium était identique pour les 2 groupes d'utilisateurs (8,7% pour les utilisateurs d'anxiolytiques et 8,8% pour les utilisateurs d'hypnotiques).

Le nombre moyen de médicaments psychotropes associés chez les utilisateurs de benzodiazépines et/ou médicaments apparentés était de 2,98, avec une médiane de 3 médicaments psychotropes associés (écart-type : 1,35 ; extrêmes : 0-7 ; 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> quartiles : 2-4). On retrouvait des résultats identiques chez les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques avec une moyenne de 2,97 et une médiane de 3 (écart-type : 1,32 ; extrêmes : 0-7 ; 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> quartiles : 2-4). Le nombre moyen de médicaments psychotropes associés était légèrement supérieur chez les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés avec une moyenne de 3,21. La médiane était identique à celle des 2 autres groupes (3 ; écart-type : 1,41 ; extrêmes : 0-7 ; 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> quartiles : 2-4).

## IV. Discussion

### IV.1. Forces et limites de l'étude

#### IV.1.a. Forces

Cette étude à petite échelle visait à obtenir des données sur une thématique à propos de laquelle il existe actuellement très peu d'informations en France. Elle est une des premières études s'intéressant à la durée d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés dans une population de patients atteints de troubles psychiatriques en France. Elle permet de fournir une des premières bases de données concernant les pratiques et les durées de prescription des benzodiazépines et médicaments apparentés chez des patients atteints de troubles mentaux sévères et pris en charge par un établissement public de psychiatrie en France. De plus, comme nous le discuterons ensuite, les résultats de cette étude sont semblables à ceux trouvés dans d'autres études réalisées en psychiatrie.

L'intérêt de cette étude repose sur trois éléments majeurs et différenciant par rapport aux autres études :

1. L'étude repose sur la prise effective des benzodiazépines et médicaments apparentés. De nombreuses études portant sur la prescription et/ou l'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés utilisent des bases de données nationales ou régionales de remboursement et ne savent donc pas si le médicament a été pris par le patient (Bénard-Larivière & Pariente, 2018; Kurko et al., 2015; Tournier et al., 2018). Cette méthodologie peut entraîner une surestimation de l'utilisation de ces médicaments, d'autant plus que la prescription avec la modalité « si besoin », qui est associée à une prise aléatoire du traitement, est fréquente pour cette classe médicamenteuse.

Le dossier médical informatisé utilisé nous permettait d'avoir accès aux données d'administration et la prescription n'a été incluse que si le médicament était pris par le patient. Cela nous a permis d'être au plus près de l'utilisation réelle pour le calcul de la prévalence et de l'incidence.

2. L'existence, au C.H. G. Marchant, d'un dossier patient informatisé depuis de nombreuses années nous a permis d'avoir accès aux données de prescription de manière exhaustive et

précise. Cela nous a notamment permis d'étudier la prescription continue au long cours. De nombreuses études épidémiologiques sur la durée de prescription se font à partir des données des assurances maladies nationales ou régionales. L'utilisateur au long cours est alors défini comme un utilisateur ayant eu plus de 3 remboursements et l'utilisateur chronique, 6 remboursements dans l'année (A.N.S.M., 2017; Panes, Pariente, et al., 2018). Cependant, il n'est pas toujours possible de savoir si ces remboursements se suivent et si les médicaments ont été pris, ce qui peut conduire à une surestimation du nombre d'utilisateurs au long cours. Dans notre étude, la méthodologie de recueil des données permettait d'avoir des données qui reflétaient au plus près la durée d'utilisation et donc d'éviter une surestimation du nombre d'utilisateurs ne respectant pas les durées maximales de prescription.

3. La plupart des études s'intéressant à l'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés ont été faites en population générale (cf. revue de la littérature dans l'introduction). Peu d'études ont été faites dans la population spécifique de patients présentant des troubles psychiatriques en raison de l'absence de grandes bases de données pour ces populations. Cette étude permet de donner un aperçu de ce que peuvent être les pratiques de prescription dans un grand centre hospitalier prenant en charge des troubles psychiatriques sévères et d'enrichir les bases de données actuelles sur l'utilisation et la durée de prescription des benzodiazépines et médicaments apparentés en psychiatrie.

Pour finir, certains choix méthodologiques méritent d'être soulignés :

- Dans de nombreuses études, les benzodiazépines anxiolytiques et les benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés ne sont pas étudiés séparément, contrairement à notre étude. Les différences en termes d'indications et, en France, de durées de prescription autorisées, rendent, à notre sens, l'utilisation de ces médicaments difficilement comparable. La démarche de les étudier séparément nous a donc semblé plus pertinente.
- Les définitions de l'utilisation chronique de benzodiazépines et médicaments apparentés sont variables dans les études et peuvent aller d'une utilisation supérieure à un mois à une utilisation de plusieurs années. Ces variations rendent la comparaison des résultats des études difficiles et ont un impact sur la prévalence. Le choix d'utiliser comme définition de

la chronicité dans notre étude toute utilisation supérieure à 6 mois est en accord avec les recommandations d'une revue de la littérature sur l'utilisation chronique des benzodiazépines (Kurko et al., 2015). Cette définition correspond à la définition la plus fréquemment retrouvée dans les articles de la revue de la littérature et permet une meilleure comparabilité de nos résultats avec ceux des autres études.

#### IV.1.b. Limites

– Caractéristiques de l'échantillon :

1. Nous n'avons pas été en mesure de collecter les informations sur l'état clinique des patients au cours de la période d'étude et sur l'indication de la prescription des benzodiazépines et des médicaments apparentés. Au cours de la période d'observation de 9 mois, les patients pouvaient être pris en charge par différents types de services hospitaliers (admission, suite, psychiatrie pénitentiaire, U.S.L.D) ou en ambulatoire. Cela nous laisse présager d'une variété importante d'états cliniques dans notre population incluse.  
Sans ces données, il est plus difficile de comprendre et, par extension, de proposer des axes d'amélioration pour la prescription de benzodiazépines et de médicaments apparentés et pour la durée d'utilisation.
2. Les utilisateurs incidents étaient pris en charge en ambulatoire ou en hospitalisation, au cours des 9 mois précédant l'inclusion. Nos résultats ne nous permettent donc pas de conclure sur l'utilisation incidente dans une cohorte de patients hospitalisés mais peuvent refléter l'utilisation incidente de benzodiazépines et médicaments apparentés dans une population de patients atteints de troubles psychiatriques sévères.
3. Le centre participant à cette étude exploratoire n'était peut-être pas représentatif des autres pratiques de prescription en psychiatrie en France (biais de recrutement), d'autant plus que les pratiques de prescription varient à une échelle nationale mais également régionale voire départementale (Lecadet et al., 2003b; Tournier et al., 2018) et que l'organisation de la psychiatrie en région Toulousaine présente des spécificités (cf. « caractéristiques de la population »).

– Limites liées à la méthodologie utilisée :

1. Une étude s'est intéressée aux critères d'analyse affectant la prévalence d'utilisation des benzodiazépines (Zandstra, Furer, van de Lisdonk, et al., 2002). Elle rapportait que le pourcentage d'utilisateurs au long cours variait avec la définition utilisée pour qualifier l'usage au long cours : diminution du nombre d'utilisateurs au long cours, au cours d'une même période d'observation, quand la durée d'utilisation choisie pour qualifier un utilisateur au long cours augmentait. D'autre part, plus la durée d'utilisation choisie pour qualifier un utilisateur à court terme était courte, plus le nombre d'utilisateurs à court terme diminuait.

Cette étude rapportait également l'impact de la durée de la période d'observation sur la prévalence d'utilisation et sur le nombre d'utilisateurs au long cours et à court terme. Plus la période d'observation était longue et plus la prévalence et le nombre d'utilisateurs à court et long terme étaient importants. Ces constats permettent de faire plusieurs observations sur la méthodologie employée dans notre étude :

Nous avons choisi une période d'observation d'un seul jour pour le calcul de la prévalence, ce qui a pu conduire à une sous-estimation de la prévalence d'utilisation par rapport à des durées d'observation plus longues. Cela est confirmé par la prévalence d'utilisation obtenue lorsque nous avons regardé l'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés sur la période des 9 mois précédant l'inclusion dans la même population (prévalence instantanée d'utilisation : 69,7%, 177 patients vs prévalence d'utilisation sur 9 mois : 78,4%, 196 patients). Ces variations peuvent s'expliquer par le fait que les utilisateurs au long cours sont quasiment toujours inclus, quelle que soit la période d'observation choisie, alors que les périodes d'observation plus longues permettent d'inclure plus d'utilisateurs à court terme. La durée d'observation choisie entraîne également une probable sous-estimation du nombre d'utilisateurs à court terme et d'utilisateurs au long cours.

2. Les patients de l'U.S.L.D. du C.H. G. Marchant ont été inclus dans l'étude, ce qui a pu entraîner une augmentation du nombre d'utilisateurs au long cours (biais de sélection) puisque le fait d'être âgé de plus de 65 ans est un facteur de risque d'utilisation au long cours (annexes 10 et 11). Ces patients ne représentaient cependant que 15% des utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés de notre étude.

### 3. Concernant la méthodologie de l'analyse de survie :

- Le caractère rétrospectif de la méthodologie a entraîné une censure importante à droite de la courbe de survie et donc une sous-estimation de la durée de survie des prescriptions des utilisateurs incidents. En effet, à la fin du suivi, parmi les 80 utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques, 62 soit 77,5% avaient encore une prescription de benzodiazépine anxiolytique (dont 40/62 ayant une prescription de moins de 12 semaines). Parmi les 52 utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés, 37 soit 71,1% (dont 13/37 ayant une prescription de moins de 4 semaines), avaient comme critère de sortie de la cohorte la date de fin de suivi (le 14 juin 2018) et non pas la fin de la prescription.
- Notre définition de l'utilisation incidente (pas de prescription dans les 3 mois précédant la première prescription) entraîne une probable surestimation de l'incidence par rapport aux études utilisant la définition classique (pas de prescription dans l'année précédant la première prescription).

De plus, si une prescription était arrêtée et qu'une nouvelle prescription était réalisée plus de 3 mois après dans la période d'étude, nous avons inclus une seconde fois le patient comme utilisateur incident. Ce choix pouvait également conduire à une surestimation du nombre d'utilisateurs incidents. Cependant, cette ré-inclusion comme utilisateurs incident ne concernait qu'un utilisateur incident de benzodiazépine anxiolytique et un utilisateur incident de benzodiazépine hypnotique et/ou médicament apparenté.

- Nous avons défini l'arrêt de la prescription comme l'absence de reprise du traitement dans le mois suivant l'arrêt. Ce choix a pu avoir un impact sur le calcul des durées de prescription, en les sous-estimant notamment sur le délai choisi pour confirmer l'arrêt était trop court. Certains utilisateurs incidents ont arrêté leurs benzodiazépines ou médicaments apparentés au cours du dernier mois d'observation et il n'y avait pas de période d'observation additionnelle de 1 mois pour s'assurer que l'arrêt répondait bien au critère d'arrêt. Cela a pu entraîner une surestimation du nombre d'arrêt et donc une sous-estimation de la durée de prescription. Cependant, l'impact sur nos résultats était faible car cela ne concernait que 5 patients chez les utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (n=52, 9,6%) et 3 patients parmi les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques (n=80, 3,75%).

4. Il est possible que certains patients aient eu des prescriptions ambulatoires non connues au cours des 12 mois d'observation, avec une possible sous-estimation du nombre d'utilisateurs et la possibilité d'avoir inclus certains utilisateurs comme incidents alors qu'ils ne l'étaient pas (biais de mesure). Cependant, il nous semble que, du fait de l'exhaustivité des informations présentes dans chaque dossier et du fait de l'exclusion des 4 patients pour lesquels nous n'avons pas assez d'informations au cours des 12 mois d'observation, l'erreur induite par ce biais est limitée.
5. Nous avons inclus les patients ayant uniquement une prescription de benzodiazépine ou médicament apparenté en « si besoin » que si celle-ci était prise au moins un jour sur 2, ce qui nous a amené à sous-estimer le nombre d'utilisateurs par rapport aux études comptant l'ensemble des prescriptions (biais de mesure).  
Nous avons inclus systématiquement la prescription de benzodiazépine ou médicament apparenté « si besoin » lorsqu'elle était prescrite en ambulatoire. Il est possible que cela ait entraîné une légère surestimation des résultats en termes de durée de prescription et d'incidence. Ce cas de figure ne concernait néanmoins que 4% des patients inclus (n=254).
6. Le recueil de données par une seule personne pour notre étude a pu conduire à des erreurs de report entre le dossier et les tableaux de recueil (biais de mesure). Nous avons limité ce risque par une vérification systématique des données recueillies.
7. Enfin, le caractère purement descriptif de notre étude et l'absence d'analyse statistique problématique limite les conclusions possibles et la généralisation de nos résultats.

En conclusion, notre méthodologie a deux impacts principaux sur nos résultats :

- D'une part, un impact sur la représentativité de notre population qui sera discuté dans le prochain paragraphe.
- D'autre part, une probable sous-estimation de la prévalence et des durées de prescription et surestimation de l'incidence.

Malgré ces différentes limites, cette étude permet de fournir une des premières bases de données concernant les pratiques et les durées de prescription des benzodiazépines et médicaments apparentés chez des patients atteints de troubles psychiatriques en France.

## IV.2. Caractéristiques épidémiologiques

### IV.2.a. Population totale

La population incluse dans notre étude (n=254) était composée de 70% d'hommes et avait une moyenne d'âge de 47,2 ans (médiane : 46 ans).

Elle comprenait 68,5% de patients avec un diagnostic principal de schizophrénie, trouble schizo-typique ou troubles délirants (y compris les troubles schizo-affectifs) et 7,9% de patients avec un diagnostic principal de trouble de l'humeur. Le diagnostic associé le plus fréquent était celui de troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives (18,1% des patients).

Pour certains patients, les diagnostics principaux et associés n'avaient pas été codés dans le dossier médical. Lorsque c'était le cas, nous avons recherché le diagnostic principal à partir du dossier médical et des courriers. En revanche, les diagnostics associés n'ont pas été recherchés, ce qui a pu influencer sur les fréquences des différents diagnostics associés de notre population. Cependant, l'impact de ces données manquantes nous semble limité car seuls 25 patients n'avaient pas de diagnostic codé (9,8% de la population incluse (n=254)).

Notre population incluse représentait entre 10 et 12% des patients hospitalisés à temps complet au C.H. G. Marchant en 2018 (Centre hospitalier G. Marchant, 2018).

Les critères d'exclusion ont pu avoir un impact sur la représentativité de la population et induire un biais de sélection puisqu'un quart des patients hospitalisés à temps complet le jour du recensement ont été exclus. Parmi les 83 patients exclus, 61,4% (n=51) avaient des critères d'exclusion qui ne nous semblent pas avoir d'impact sur la représentativité. Trois patients ont été exclus car ils sont sortis d'hospitalisation avant l'information (meilleur état clinique, plus faible probabilité de prescription). Le faible nombre de patients concernés limite l'impact sur nos résultats. En revanche, 29 patients (35%) ont été exclus en raison d'un refus de leur part ou du fait d'une contre-indication médicale à l'information. Nous pouvons supposer que ces patients présentaient une symptomatologie plus sévère et/ou aiguë et que la prescription d'une benzodiazépine et/ou d'un médicament apparenté était plus probable chez eux. Ces critères d'exclusion pouvaient donc entraîner une sous-estimation de l'utilisation (biais de refus de participation). Ces patients ne représentaient cependant que 8,6% de la population initiale.

En conclusion, la composition de notre population nous semble représentative de la population habituellement hospitalisée au C.H. G. Marchant.

Étude	Proportion d'hommes	Âge moyen	Diagnostic principal	
			Psychose	Trouble de l'humeur
<b>Notre étude</b>	70%	47,2 ans	68,5%	7,9%
<b>Bertaud-Gounot et al., 2013</b>	59,3%	47,3 ans	36,6%	21,1%
<b>Montastruc et al., 2015</b>	56,5%	46,1 ans		
<b>Charrel et al., 2015</b>	54,4%	42,5 ans	21,6%	31,1%

Tableau n°6 : Caractéristiques démographiques dans des populations de patients hospitalisés en psychiatrie en France

L'analyse comparative des études similaires dans des populations de patients hospitalisés en psychiatrie en France (Bertaud-Gounot, Kovess-Masfety, Perrus, Trohel, & Richard, 2013; Charrel et al., 2015; Montastruc et al., 2015) montre (tableau n°6) :

- La population incluse dans notre étude avait un âge moyen similaire à celui retrouvé dans ces études à l'exception de l'étude de Charrel et al. où l'âge moyen était plus bas. Cela peut s'expliquer par le fait que les auteurs de cette étude aient exclu les patients ayant un diagnostic de démence (patients âgés), à l'inverse de notre étude qui a inclus l'ensemble des patients hospitalisés à temps complet, y compris ceux de l'U.S.L.D.
- Notre étude comporte une proportion d'hommes (sex-ratio H/F = de 2,4) plus élevée que dans les autres études. Nous pouvons également observer que le nombre de patients ayant un diagnostic principal de psychose était bien plus élevé que dans les études citées. Ces différences peuvent s'expliquer par l'organisation des soins en Haute Garonne (majorité de patients atteints de troubles psychiatriques sévères dans les structures publiques) et le type de services d'hospitalisation inclus. En effet, nous avons inclus des patients hospitalisés en unité d'admission, en unité de suite, en U.H.S.A. et en psycho-gériatrie alors que les résultats de deux des études françaises citées concernaient exclusivement des patients hospitalisés en services d'admission ou des patients en phase aiguë de leur maladie. L'étude de Bertaud-Gounot et al. a inclus des patients d'unité d'admission, de suite, d'U.H.S.A. et de psycho-gériatrie mais excluait les patients agressifs ou qui « manquaient de coopération », ce qui pouvait entraîner un biais de sélection. Une étude Canadienne (Olajide, Mansfield, Olubankole, & Udoka, 2016), qui avait une méthodologie comparable à celle de notre étude, rapportait un sex-ratio H/F de 3,3 et montrait que l'inclusion de patients hospitalisés en U.H.S.A. peut faire augmenter le sex-ratio H/F. La majorité des

patients (76,6%) avaient entre 26 et 65 ans et le diagnostic le plus représenté était la schizophrénie (46,2%).

En conclusion, notre population présentait des caractéristiques épidémiologiques similaires à celles des patients hospitalisés dans d'autres établissements publics de psychiatrie en France : un âge moyen autour de 47 ans, une majorité d'hommes et une prédominance de troubles psychiatriques sévères (psychoses et troubles bipolaires). Elle avait cependant des particularités propres à l'organisation des soins en Haute Garonne. Ainsi, bien qu'elle ne permette pas de conclure sur les pratiques en psychiatrie sur l'ensemble du territoire, cette étude permet de donner un aperçu de ce que peuvent être les pratiques de prescription dans un centre hospitalier spécialisé public prenant en charge des troubles psychiatriques sévères.

#### IV.2.b. Utilisateurs prévalents de benzodiazépines et médicaments apparentés

Le jour du recensement, les utilisateurs prévalents de benzodiazépines et médicaments apparentés avaient un sex-ratio H/F de 2,5 et un âge moyen de 46,2 ans (médiane : 44 ans). Le diagnostic principal le plus fréquent était celui de schizophrénie, trouble schizo-typique ou troubles délirants (66,7%) suivi des troubles de l'humeur (9%).

Les utilisateurs prévalents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés avaient un sex-ratio H/F plus élevé (3 vs 2,5) et un âge moyen plus bas (42,2 ans vs 46,6 ans) que ceux des utilisateurs prévalents de benzodiazépines anxiolytiques. Les proportions d'utilisateurs ayant un diagnostic principal de schizophrénie, trouble schizo-typique ou troubles délirants (72,1 % vs 65,2%) ou de trouble de l'humeur (13,2% vs 9,3%) chez les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés étaient supérieures à celles trouvées chez les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques.

Les caractéristiques démographiques des utilisateurs prévalents de benzodiazépines et médicaments apparentés de notre étude étaient différentes de celles des utilisateurs prévalents en population générale en France (majorité de femmes, âge médian plus élevé et utilisateurs prévalents d'hypnotiques plus âgés que les utilisateurs prévalents d'anxiolytique) (A.N.S.M., 2017; Bénard-Larivière et al., 2016).

Étude	Proportion d'hommes	Âge médian
<b>Notre étude</b>	71,7%	44 ans
<b>A.N.S.M., 2017</b>	35%	57 ans
<b>Bénard-Larivière et al., 2016</b>	31%	57 ans

Tableau n°7 : Caractéristiques démographiques des utilisateurs prévalents en population générale en France

En psychiatrie, peu d'études récentes se sont intéressées aux caractéristiques démographiques des utilisateurs prévalents de benzodiazépines et médicaments apparentés et il n'existe pas d'étude faite en France. Il n'existait pas non plus d'étude montrant une différence significative entre les caractéristiques démographiques des utilisateurs prévalents d'hypnotiques et celle des utilisateurs prévalents d'anxiolytiques.

Étude	Proportion d'hommes	Âge médian	Diagnostic principal	
			<i>Psychose</i>	<i>Trouble de l'humeur</i>
<b>Notre étude (France)</b>	71,7%	44 ans	66,7%	9%
<b>Haw et al., 2007 (Angleterre)</b>	61%	42 ans	33,8%	
<b>Johnson et al., 2018 (Ecosse)</b>	64%	39 ans	31,8%	22,7%
<b>Maric et al., 2017 (Europe de l'Est)</b>	51,9%	Environ 45 ans	24,5%	27,6%

Tableau n°8 : Caractéristiques démographiques des utilisateurs prévalents en psychiatrie

Les études réalisées dans d'autres pays Européens (Haw & Stubbs, 2007; Johnson et al., 2018; Maric et al., 2017) corroborent nos résultats (tableau n°8).

En effet, les caractéristiques démographiques des utilisateurs prévalents de benzodiazépines et médicaments apparentés de notre étude se rapprochent de celles des patients de ces études avec quelques variations :

- Le nombre de patients atteints de psychoses est plus de 2 fois plus élevé chez les utilisateurs prévalents de notre étude que chez les utilisateurs prévalents des autres études. Cette différence peut s'expliquer, là encore, par l'organisation des soins en Haute Garonne et par le type de services inclus. En effet, les études citées avaient inclus uniquement des patients hospitalisés en service d'admission. Or, les services de suite, que nous avons décidé d'inclure, accueillent des patients atteints de pathologies chroniques et il nous semble que les psychoses y sont très représentées. Si cette intuition clinique est bonne, cela pourrait expliquer en partie le taux plus élevé de patients atteints de psychoses dans notre étude.
- Bien que les hommes soient plus représentés que les femmes dans l'ensemble des études, notre population a un sex-ratio H/F plus élevé que dans les autres études. Là encore, cela pourrait s'expliquer par le type de services inclus (cf. chapitre IV.2.a p 78).

- L'âge médian des utilisateurs prévalents de notre étude est légèrement supérieur à celui rapporté dans les autres études. Cela peut s'expliquer par la méthodologie utilisée. Le nombre de patients âgés de plus de 45 ans augmente lorsque la durée de la période d'observation diminue (Zandstra, Furer, van de Lisdonk, et al., 2002). La période d'observation courte de notre étude (1 jour) est inférieure à celle des études citées (1 à plusieurs mois), pouvant expliquer un nombre plus élevé de patients de plus de 45 ans.

#### IV.2.c. Utilisateurs incidents de benzodiazépines et médicaments apparentés

Comme pour les utilisateurs prévalents de notre étude, le sexe masculin était prédominant chez les utilisateurs incidents (70%). Le sex-ratio H/F des utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques était supérieur à celui des utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (2,6 vs 2).

La moyenne et la médiane d'âge des utilisateurs incidents de notre étude étaient inférieures à celles des utilisateurs prévalents. Les utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques avaient une moyenne d'âge de 38,6 ans (médiane : 38 ans) et les utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés une moyenne d'âge de 37,9 ans (médiane : 36 ans).

Comme pour les utilisateurs prévalents, la catégorie de diagnostic principal de schizophrénie, trouble schizo-typique ou troubles délirants était la plus fréquente chez les utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques (72,5%) et de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés (63,5%), suivie des troubles de l'humeur (11,25% et 15,4% respectivement).

Du fait de l'absence de données de prescriptions suffisantes, 4 patients de la population initiale ont été exclus de la population utilisée pour recréer une cohorte de nouveaux utilisateurs. Le faible nombre de patients exclus ne nous semble pas avoir d'impact sur les caractéristiques et la représentativité de la population incidente.

Nous ne disposons pas de résultats d'études récentes portant sur les caractéristiques démographiques des utilisateurs incidents de benzodiazépines et médicaments apparentés en psychiatrie (une seule étude, japonaise, faite en 1990). Nous pouvons cependant noter que

l'étude des caractéristiques de utilisateurs incidents en population générale en France en 2015 (A.N.S.M., 2017) montre que :

- Les utilisateurs incidents en population générale en France avaient un âge médian de 49 ans, soit supérieur de 10 ans à l'âge médian retrouvé dans notre étude.
- Comme dans notre étude, l'âge médian des utilisateurs incidents était inférieur à celui des utilisateurs prévalents (49 ans versus 57 ans).
- Contrairement à notre étude, chez les nouveaux utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés en population générale :
  - La proportion de femmes était plus importante que la proportion d'hommes (59% des nouveaux utilisateurs d'hypnotiques et 64% des nouveaux utilisateurs d'anxiolytiques).
  - La proportion d'hommes était plus importante chez les nouveaux utilisateurs d'hypnotiques que chez les nouveaux utilisateurs d'anxiolytiques.
  - Les nouveaux utilisateurs d'hypnotiques avaient un âge médian plus élevé (54 ans) que les nouveaux utilisateurs d'anxiolytiques.

### IV.3. Prévalence, incidence et critère de jugement principal

#### IV.3.a. Utilisation prévalente et groupes de durées de prescription

Notre étude trouvait une prévalence instantanée d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés de 69,7%. La prévalence instantanée d'utilisation des benzodiazépines anxiolytiques était de 63,4% et celle des benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés était de 26,8%.

Études	Benzodiazépines et médicaments apparentés	Benzodiazépines anxiolytiques	Benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés
<b>Notre étude</b>	69,7%	63,4%	26,8%
<b>Haw et al. 2007</b> (Royaume-Uni)	18,7%		
<b>Wheeler et al., 2007</b> (Nouvelle-Zélande)	82,6%		
<b>Hallahan et al., 2009</b> (Irlande)		51%	24%
<b>Hardy et al. 1999</b> (France)	76,6%		

Tableau n°9 : Prévalence d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés

Les études qui se sont intéressées à la prévalence d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés chez des patients hospitalisés en psychiatrie (Hallahan et al., 2009;

Hardy et al., 1999; Haw & Stubbs, 2007; Wheeler et al., 2007) ont trouvé des prévalences d'utilisation variant de 18,7% à 82,6% (tableau n°9).

Les différences de prévalence d'utilisation par rapport à notre étude sont probablement liées à :

- des différences méthodologiques :
  - Absence d'inclusion des médicaments apparentés (Haw & Stubbs, 2007).
  - Durée de la période d'observation pour le calcul de la prévalence (Hardy et al., 1999; Wheeler et al., 2007).
- des différences démographiques :
  - Pays d'étude (Haw & Stubbs, 2007).
  - Type de services d'hospitalisation inclus (Wheeler et al., 2007).
  - Type de pathologies les plus représentées dans la population incluse (Haw & Stubbs, 2007).
- la date de l'étude (Hardy et al., 1999).

Malgré le peu d'études récentes portant sur la prévalence d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés chez les patients hospitalisés en psychiatrie et les différences méthodologiques et démographiques rendant les résultats difficilement comparables, les études citées montrent, comme dans notre étude, des pourcentages élevés d'utilisateurs prévalents de benzodiazépines et médicaments apparentés chez les patients hospitalisés en psychiatrie.

Notre population incluse était composée de 68,5% de patients avec un diagnostic principal de schizophrénie, trouble schizo-typique ou troubles délirants.

Les études qui se sont intéressées à la prescription de benzodiazépines et médicaments apparentés chez les patients atteints de schizophrénie trouvaient des prévalences de prescriptions variant entre 27,5 et 79% (Panes, Fourrier-Réglat, et al., 2018; Wu et al., 2011). Ces résultats, obtenus dans des populations de patients pris en charge en ambulatoire, montraient des prévalences d'utilisation élevées qui seraient probablement encore supérieures chez les patients atteints de schizophrénie et hospitalisés. Les caractéristiques démographiques de notre population, en termes de diagnostics principaux, pourraient donc expliquer en partie la prévalence de prescription élevée retrouvée dans notre étude.

Enfin, la prévalence d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés de notre étude était supérieure à celle de la population générale en France (13,4% en 2015 avec 10,3% d'utilisateurs prévalents de benzodiazépines anxiolytiques et 5,6% d'utilisateurs prévalents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés).

Parmi les utilisateurs prévalents de benzodiazépines anxiolytiques, plus de 2 utilisateurs sur 3 (71,4%) avaient des durées de prescription supérieures aux recommandations et 3 utilisateurs sur 5 avaient une durée de prescription chronique (60,9%).

Parmi les utilisateurs prévalents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés, plus de 3 utilisateurs sur 4 (76,5%) avaient une durée de prescription supérieure aux recommandations et près de la moitié avaient une durée de prescription chronique (47,1%).

Les résultats obtenus dans notre population incluse confirmaient notre intuition clinique en montrant des durées de prescription trop longues chez un nombre important d'utilisateurs prévalents. Ils étaient en cohérence avec les résultats d'études réalisées dans des populations de patients hospitalisés en psychiatrie, mais déjà anciennes et/ou réalisées dans d'autres pays, qui montraient, chez les utilisateurs prévalents, un nombre élevé d'utilisations :

- De durées supérieures aux recommandations : 33 à 40% des utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques ou médicaments apparentés (Huthwaite et al., 2014) et 52,1% des utilisateurs de benzodiazépines et/ou médicaments apparentés (Hardy et al., 1999).
- Chroniques : 63,6 à 83,4% des utilisateurs (Haw & Stubbs, 2007; Johnson et al., 2018).

Les variations de résultats par rapport à notre étude sont probablement liées à :

- des différences méthodologiques :
  - Biais de déclaration (Hardy et al., 1999).
  - Types de services inclus (Haw & Stubbs, 2007).
  - Pour les hypnotiques, traitement séparé des résultats pour les médicaments apparentés et les benzodiazépines hypnotiques (Huthwaite et al., 2014).
  - Définition de la durée supérieure aux recommandations (Huthwaite et al., 2014).
- des différences géographiques :
  - Variations interrégionales (Hardy et al., 1999).
  - Pays d'étude (Haw & Stubbs, 2007).
- la date de l'étude (Hardy et al., 1999).

Des études réalisées chez des patients atteints de troubles psychotiques retrouvaient également un nombre élevé d'utilisations chroniques en ambulatoire (39% des patients inclus et 62,9% des utilisateurs respectivement) (Peritogiannis et al., 2016; Wu et al., 2011) et en hospitalisation (91% des utilisateurs) (Panes, Fourier-Réglat, et al., 2018).

Même si les comparaisons sont difficiles, ces études montraient toutes un nombre élevé de prescriptions d'une durée supérieure aux recommandations et un nombre élevé d'utilisateurs chroniques dans la population atteinte de troubles psychiatriques.

Nos résultats sont supérieurs à ceux rapportés en population générale en France : en 2015, en population générale en France, 50% des utilisateurs prévalents avaient eu au moins 3 remboursements dans l'année (possible utilisation supérieure aux recommandations) et 33% avaient eu plus de 6 remboursements (possible utilisation chronique) (A.N.S.M., 2017). Cette constatation est cohérente avec le fait que les troubles psychiatriques sont un facteur de risque d'utilisation au long cours.

Dans notre étude, la proportion d'utilisateurs prévalents ayant une durée de prescription supérieure aux recommandations était légèrement plus élevée chez les utilisateurs prévalents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés que chez les utilisateurs prévalents de benzodiazépines anxiolytiques (76,5% vs 71,4%). A l'inverse, la proportion d'utilisateurs chroniques était plus élevée chez les utilisateurs prévalents d'anxiolytiques que chez les utilisateurs prévalents d'hypnotiques (60,9% vs 47,1%).

Il est intéressant de noter que, contrairement à notre étude, une revue de la littérature sur l'utilisation des benzodiazépines, qui incluait majoritairement des études faites en population générale, concluait que l'utilisation chronique était probablement plus fréquente pour les benzodiazépines hypnotiques que pour les benzodiazépines anxiolytiques (Donoghue & Lader, 2010).

#### IV.3.b. Utilisation incidente et analyse de survie

L'incidence d'utilisation sur 9 mois était de 32% pour les benzodiazépines anxiolytiques et de 20,8% pour les benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés.

Parmi les utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques, 50% avaient une durée de prescription supérieure ou égale à 1,8 mois, et 8,75% une durée de prescription supérieure à 6 mois. Parmi les utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés, la médiane de survie était de 1,5 mois et 11,5% des patients avaient une durée de prescription supérieure à 6 mois.

Chez les utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques, la médiane de survie était inférieure aux durées de prescription maximales recommandées. Cependant, il est difficile d'en tirer des conclusions. Bien qu'il semble que, chez les nouveaux utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques de notre étude, les durées de prescriptions soient mieux respectées que chez les utilisateurs prévalents, nous ne savons pas si les utilisateurs ayant une prescription de moins de 12 semaines censurés en fin de suivi (50% des utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques) auraient ou non arrêté leur prescription avant 12 semaines.

Chez les utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés, plus de 50% des patients avaient une durée de prescription supérieure aux durées maximales autorisées, avec une probable sous-estimation des résultats. Nous pouvons en conclure, malgré la sous-estimation inhérente à notre méthodologie, que concernant la prescription des benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés, les durées maximales de prescription recommandées n'étaient pas respectées chez plus de la moitié des utilisateurs incidents de notre étude.

Très peu d'études se sont intéressées à l'utilisation incidente des benzodiazépines et médicaments apparentés ainsi qu'à la durée d'utilisation chez les utilisateurs incidents atteints de troubles psychiatriques. De plus, leurs résultats n'étaient pas comparables aux nôtres du fait de la méthodologie (ambulatoire), du pays et de l'ancienneté d'étude pour l'une (Ishigooka et al., 1998), et de la méthodologie (patients déprimés ambulatoires) et du pays d'étude pour l'autre (Bushnell et al., 2017).

Les nombres d'utilisateurs incidents et d'utilisations incidentes de durées supérieures aux recommandations de notre étude étaient plus importants que ceux de la population générale en France :

- En 2015, en population générale en France, l'incidence d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés était de 5,4% avec 3,8% d'utilisateurs incidents de

benzodiazépines anxiolytiques et 1,2% d'utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques ou médicaments apparentés.

- Entre 2012 et 2014, 14 à 14,9% des premiers épisodes de traitement par benzodiazépines ou médicaments apparentés étaient non conformes aux durées recommandées et la durée du premier épisode de traitement était supérieure à 6 mois dans 4,1 à 4,8% des cas (A.N.S.M., 2017). Dans notre étude, 65,4% des utilisateurs incidents de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés avaient toujours une prescription à 4 semaines et 1/3 des utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques (32,5%) avait toujours une prescription à 12 semaines.

Il semble que les durées de prescriptions des utilisateurs incidents de benzodiazépines anxiolytiques de notre étude soient plus conformes aux recommandations que celles des utilisateurs prévalents. Nous pouvons également observer que le nombre d'utilisateurs incidents ayant encore une prescription de benzodiazépine ou médicament apparenté à 6 mois était très inférieur au nombre d'utilisateurs prévalents ayant une prescription chronique. Cependant, le nombre important de patients censurés en fin de suivi entraîne une sous-estimation des durées de prescription et ne permet pas de conclure.

Des études viennent corroborer les observations de notre étude :

- Parmi les nouveaux utilisateurs concomitants d'antidépresseurs et de benzodiazépines aux U.S.A. (Bushnell et al., 2017), seuls 12,3% devenaient des utilisateurs chroniques (> 6 mois), avec un pourcentage stable entre 2001 et 2014. En comparaison, fin 2000, une étude incluant des vétérans américains ayant un diagnostic de dépression et pris en charge en ambulatoire également, trouvait que 61% des utilisateurs prévalents avaient une prescription chronique (> 6 mois) (Valenstein et al., 2004).
- Cette différence de durées de prescription entre utilisateurs prévalents et incidents peut également s'observer en population générale en France : en 2015, 50% des utilisateurs prévalents de benzodiazépines avaient eu au moins 3 remboursements dans l'année et 33% avaient eu plus de 6 remboursements. Dans la même population, entre 2012 et 2014, 14 à 14,9% des premiers épisodes de traitement par benzodiazépines ou médicaments apparentés étaient non conformes aux durées recommandées et la durée du premier épisode de traitement était supérieure à 6 mois dans 4,1 à 4,8% des cas (A.N.S.M., 2017).

## IV.4. Critères de jugement secondaires

### IV.4.a. Association de benzodiazépines et/ou de médicaments apparentés

Parmi les utilisateurs de benzodiazépines et de médicaments apparentés, 9 utilisateurs avaient une prescription simultanée d'au moins deux benzodiazépines anxiolytiques et 1 seul patient avait une prescription simultanée d'au moins deux benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés.

Les résultats de notre étude et de la littérature sur les associations d'anxiolytiques ou d'hypnotiques permettent plusieurs observations :

- Le pourcentage retrouvé dans notre étude (5,6% des utilisateurs) est inférieur aux résultats d'autres études menées chez des patients hospitalisés en psychiatrie où 3,9% à 23% des patients avaient une association de deux benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques (Hallahan et al., 2009; Haw & Stubbs, 2007; Huthwaite et al., 2014; Maric et al., 2017).
- Les résultats varient en fonction des études du fait de différences méthodologiques (ex : compter comme association les associations d'anxiolytiques et d'hypnotiques), de possibles variations géographiques (pratiques de prescription, politiques de santé publique...) et de l'écart temporel entre les études.
- Il semble que ce type de mésusage soit rare en hospitalisation au sein du centre hospitalier où a eu lieu notre étude. Cependant, les R.M.O. préconisent de ne pas associer deux anxiolytiques entre eux et deux hypnotiques entre eux. Nous n'avons pas pris en compte les anxiolytiques et les hypnotiques non benzodiazépiniques pour l'étude des associations. Cela a pu entraîner une sous-estimation du nombre d'associations par rapport à certaines études qui incluraient l'ensemble des hypnotiques et des anxiolytiques.

### IV.4.b. Types de benzodiazépines et médicaments apparentés prescrits

#### IV.4.b.i. Benzodiazépines anxiolytiques

Parmi l'ensemble des prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques, le diazépam était le plus prescrit et représentait près de la moitié (45,3%) des prescriptions. Deux autres benzodiazépines représentaient une proportion importante des prescriptions : l'oxazépam (24,7%) et le lorazépam (22,3%).

Chez les utilisateurs de moins de 65 ans, le diazépam était également la benzodiazépine anxiolytique la plus prescrite (51,4% des prescriptions).

Chez les plus de 65 ans, l'oxazépam (demi-vie courte) représentait plus des  $\frac{3}{4}$  des prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques (76,9%). Le  $\frac{1}{4}$  de prescriptions restantes comprenait exclusivement des benzodiazépines à demi-vies intermédiaires ou longues.

Les résultats de notre étude et les données de la littérature permettent plusieurs observations :

- Les benzodiazépines anxiolytiques prescrites dans notre population de patients atteints de troubles psychiatriques étaient différentes de celles prescrites en population générale en France où l'alprazolam était la benzodiazépine anxiolytique la plus prescrite chez les utilisateurs prévalents en 2015 (A.N.S.M., 2017; Bénard-Larivière & Pariente, 2018).
- Le diazépam et le lorazépam semblent être les benzodiazépines anxiolytiques les plus utilisées au cours des hospitalisations et en sortie d'hospitalisation en psychiatrie :
  - Diazépam : 41,2% à 50% des prescriptions (Bowers, Callaghan, Clark, & Evers, 2004; Haw & Stubbs, 2007; Johnson et al., 2018; Maric et al., 2017; Summers & Brown, 1998).
  - Lorazépam : 47,4% à 54,8% des prescriptions (Veronese et al., 2007; Wheeler et al., 2007).
  - Remarques : la forte proportion de patients de plus de 65 ans ayant une prescription d'oxazépam dans notre étude explique que le lorazépam soit en 3<sup>e</sup> position des prescriptions lorsqu'on regarde l'ensemble des utilisateurs. Par ailleurs, les différences retrouvées en fonction des études concernant le type de benzodiazépine le plus prescrit (diazépam ou lorazépam) peuvent être liées aux habitudes de prescription de chaque pays, voire de chaque centre hospitalier dans un même pays.
- Les résultats de notre étude sont proches de ceux retrouvés dans la littérature scientifique, tant pour les patients de moins de 65 ans (cf. ci-dessus) que pour ceux de plus de 65 ans. En effet, une étude française chez des patients de plus de 65 ans hospitalisés en psychiatrie trouvait que 27% des utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés avait une benzodiazépine de demi-vie longue (Etchepare et al., 2016).
- Les prescripteurs du C.H. G. Marchant semblent respecter les recommandations de bonnes pratiques concernant l'utilisation de benzodiazépines à demi-vie courte chez les personnes âgées (Haute Autorité de Santé, 2018b) : 3 utilisateurs de plus de 65 ans sur 4 avaient des

prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques conformes à ces recommandations. Cela rejoint le fait que ces recommandations sont également le plus souvent respectées en population générale en France (A.N.S.M., 2017).

#### *IV.4.b.ii. Benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés*

Le zopiclone était le médicament le plus prescrit chez l'ensemble des utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés de notre étude (61% des prescriptions) et dans toutes les tranches d'âge. Le lormétazépam représentait plus d'1/4 des prescriptions et le zolpidem était le moins utilisé (environ 1 prescription sur 10).

- Du fait du faible nombre de données scientifiques, il est difficile d'émettre des conclusions sur les types de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés prescrits préférentiellement en psychiatrie.
  - Dans notre étude, comme dans la littérature, il semblerait que la prescription de zopiclone, médicament apparenté aux benzodiazépines soit privilégiée en hospitalisation en psychiatrie (Huthwaite et al., 2014; Johnson et al., 2018).
  - Dans les études faites en population générale en France, l'usage des médicaments apparentés (zolpidem surtout) était également supérieur à celui des benzodiazépines hypnotiques (A.N.S.M., 2017; Bénard-Larivière et al., 2017; Donoghue & Lader, 2010; Tournier et al., 2018).
  - Le zolpidem était le moins prescrit dans notre étude. En France, la prescription de zolpidem sur ordonnance sécurisée a probablement entraîné une limitation de la prescription du zolpidem en milieu hospitalier puisque celui-ci est moins facilement disponible et ne peut plus être prescrit par les internes en médecine.
- Par ailleurs, le faible nombre d'utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés de plus de 65 ans dans notre étude ne permet pas de conclure sur le bon usage en matière de type de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés prescrits par les médecins du C.H. G. Marchant.

#### IV.4.c. Posologies

Dans notre étude, les posologies maximales recommandées étaient respectées chez plus de 9 utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés sur 10 (93,8%).

Les dépassements de la posologie maximale étaient dus à l'administration d'une prescription en « si besoin » dans 67% des cas et concernaient le plus souvent les benzodiazépines anxiolytiques (10 prescriptions/12).

Notre étude et la littérature scientifique montrent que le type de mésusage défini comme un dépassement de la posologie maximale recommandée ne semble pas fréquent dans notre population incluse et, de façon plus générale, en hospitalisation en psychiatrie (Hallahan et al., 2009; Huthwaite et al., 2014; Johnson et al., 2018; Wheeler et al., 2007), avec cependant des variations importantes des doses moyennes entre les pays dans une étude réalisée dans plusieurs pays d'Europe (Bowers et al., 2004).

En psychiatrie, certaines benzodiazépines peuvent être utilisées à des posologies « hors A.M.M. » dans des indications spécifiques telles que la catatonie. Il est donc difficile de parler de mésusage sans avoir accès à l'indication de la prescription de benzodiazépine et à l'état clinique du patient. Dans notre étude, aucune de ces données n'est fournie. Cependant, dans 8 cas sur 12, les posologies étaient dépassées lors de l'administration de « si besoin ». Dans les indications « hors A.M.M. » où un dépassement de posologie est nécessaire, l'administration se fait le plus souvent en continue et non en « si besoin ». Par conséquent, nous pouvons supposer que les dépassements de posologies constatés dans notre étude n'étaient pas en lien avec des indications « hors A.M.M. ».

#### IV.4.d. Voie d'administration

L'ensemble des benzodiazépines hypnotiques et des médicaments apparentés prescrits dans notre étude était administré par voie orale.

Seuls deux utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques avaient à la fois une prescription par voie orale et une prescription par voie intramusculaire. Le reste des utilisateurs avait uniquement des prescriptions par voie orale.

Le peu de prescriptions utilisant la voie intramusculaire peut s'expliquer par le choix que nous avons fait de ne pas inclure les patients ayant des benzodiazépines exclusivement prescrites en « si besoin » et administrées de façon ponctuelle. En effet, les administrations en intramusculaire sont le plus souvent ponctuelles, en « si besoin » et au maximum sur une durée de quelques jours. La méthodologie utilisée a donc entraîné une sous-estimation du nombre de prescriptions intramusculaires qui ne concernait cependant que certains patients parmi les 30% n'ayant pas de prescription de benzodiazépine le jour du recensement.

En conclusion, malgré cette sous-estimation, la voie orale restait la voie d'administration la plus utilisée dans notre étude. Les recommandations de bonnes pratiques concernant la voie d'administration étaient respectées dans la population de notre étude.

#### IV.4.e. Médicaments associés

Un neuroleptique était associé dans 95,5% des cas à la prescription de benzodiazépines et médicaments apparentés.

Le nombre moyen de médicaments psychotropes associés chez les utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés était de 3 (médiane : 3). On retrouvait un résultat identique chez les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques et légèrement supérieur chez les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés (3,2).

Les associations médicamenteuses trouvées dans notre étude sont cohérentes avec les caractéristiques diagnostiques des utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés de notre population. Le diagnostic de trouble psychotique était majoritaire (67%) suivi des troubles de l'humeur (12%) : cela explique que la quasi-totalité de nos utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés avaient une prescription d'antipsychotique associée. Le fait que 41,2% des utilisateurs avaient un correcteur antiparkinsonien est en lien avec la prescription de neuroleptiques. Le fait qu'un utilisateur sur trois avait une prescription d'antidépresseur associée et qu'un utilisateur sur quatre avait une prescription associée de thymorégulateur antiépileptique est cohérent avec le fait que 28% des utilisateurs de notre étude présentaient un trouble de l'humeur (y compris la dépression) ou un trouble schizo-affectif.

Une étude réalisée en 2011 au Canada (Olajide et al., 2016) rapportait un nombre moyen de 4,2 psychotropes par patient. Notre résultat est proche de celui retrouvé par Olajide et al. :

les utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés de notre étude avaient en moyenne 3 psychotropes associés et une moyenne de 1,3 benzodiazépines et/ou médicaments apparentés (239 prescriptions pour 177 utilisateurs), soit un nombre moyen de 4,3 psychotropes par patient. Une autre étude, qui comparait les prescriptions de psychotropes dans plusieurs services d'admission de psychiatrie en Europe, trouvait un nombre moyen de psychotropes par patient plus bas, variant de 1,7 en Allemagne à 3,1 en Espagne (Bowers et al., 2004). L'article ne précisait pas si les traitements administrés en « si besoin » étaient comptés. Si cela n'était pas le cas, cela pourrait expliquer que le nombre moyen de psychotropes par patient soit inférieur à celui trouvé dans notre étude et celle de Olajide et al.

Le nombre de médicaments psychotropes associés à la prescription de benzodiazépines et médicaments apparentés est élevé dans notre étude mais également dans d'autres études réalisées en psychiatrie. De plus, 95,5% des utilisateurs de benzodiazépines et médicaments apparentés de notre étude avaient une prescription concomitante d'antipsychotiques. Nous concluons sur les deux problématiques que cela soulève :

- D'une part, ces associations augmentent le risque d'effets indésirables (dépression respiratoire, diminution de la vigilance) et d'effets indésirables graves.
- D'autre part, l'utilisation concomitante de certains psychotropes, notamment les neuroleptiques, est associée à un mésusage plus fréquent des benzodiazépines en termes de durée de prescription en population générale et dans la population atteinte de troubles psychiatriques (Bocquier et al., 2008; Panes, Pariente, et al., 2018; Wu et al., 2011).

En conclusion, comme nous le supposions, les résultats de notre étude et l'analyse de la littérature montrent que le mésusage des benzodiazépines et médicaments apparentés concerne les durées de prescription. L'étude des autres modalités de prescription a montré un respect des recommandations de bonnes pratiques pour la majorité des utilisateurs.

#### **IV.5. Perspectives : comment modifier nos pratiques de prescription ?**

Notre étude et la littérature allant dans le sens de l'existence d'un mésusage des benzodiazépines et médicaments apparentés concernant la durée d'utilisation, nous nous

sommes questionnés sur les différentes actions possibles pour améliorer les durées de prescription.

La formation et l'information des praticiens est pour nous une des bases fondamentales de l'amélioration des pratiques professionnelles. En effet, l'amélioration des pratiques professionnelles et leur alignement aux recommandations de bonnes pratiques nécessitent un « *effort constant de la part des professionnels de santé et la nécessité de rappels réguliers des recommandations* » (Gallagher, 2013), d'autant plus, face à un contexte démographique tendu en psychiatrie amenant à une saturation des dispositifs de soins et entraînant un risque de sur-prescription médicamenteuse, d'oublis de réévaluation des prescriptions et donc un risque accru de prescriptions trop longues. Cette thèse s'inscrit dans cet objectif, d'une part par son évaluation des pratiques professionnelles, mais également par une volonté de notre part d'information des professionnels de santé sur les différentes actions possibles pour améliorer nos pratiques. Nous avons réfléchi à plusieurs propositions qui vous sont présentées dans ce dernier chapitre.

#### IV.5.a. Éviter la prescription au long cours : prescrire et dé-prescrire

##### *IV.5.a.i. Facteurs de risque de prescription et de prescription au long cours de benzodiazépines et médicaments apparentés*

En population générale (annexe n°10), l'existence d'une comorbidité ou d'antécédents psychiatriques est un facteur de risque d'utilisation, d'utilisation d'une durée supérieure aux recommandations et d'utilisation chronique des benzodiazépines et médicaments apparentés. De plus, deux études (annexe n°10) ont montré qu'une première prescription par un psychiatre augmentait le risque de durée d'utilisation supérieure aux recommandations.

Ces données désignent la population atteinte de troubles psychiatriques comme une population à risque d'utilisation longue. Elles peuvent expliquer, en partie, la prévalence plus élevée d'utilisateurs et d'utilisateurs au long cours dans la population atteinte de troubles psychiatriques par rapport à la population générale. Elles appellent à une plus grande prudence et vigilance lors de la prescription de ces médicaments en psychiatrie.

Les données concernant les facteurs de risque d'utilisation et d'utilisation au long cours chez les patients atteints de troubles psychiatriques (annexe n°11) sont plus hétérogènes que les

données en population générale car elles sont issues d'études portant sur plusieurs populations spécifiques (patients atteints de dépression, de schizophrénie...). Cependant, certains facteurs de risques sont communs aux différentes études :

- Facteur de risque d'utilisation : trouble psychiatrique comorbide.
- Facteurs de risque d'utilisation d'une durée supérieure aux recommandations : patient plus âgé, trouble addictif.
- Facteurs de risque d'utilisation chronique : patient plus âgé, trouble psychiatrique comorbide (y compris trouble addictif).
- *Remarque* : le trouble de l'usage des substances semble être un facteur protecteur d'utilisation mais un facteur de risque d'utilisation longue (Peters et al., 2015). L'existence d'un trouble de l'usage des substances doit donc amener à une vigilance particulière lors de la prescription de benzodiazépines ou de médicaments apparentés. L'existence d'un tel antécédent fait d'ailleurs partie des précautions d'emploi citées dans le Vidal®. Notre étude montrait l'existence de ce diagnostic associé chez environ un utilisateur sur cinq (18,1%) et les proportions de ce diagnostic chez les utilisateurs prévalents de benzodiazépines et médicaments apparentés étaient supérieures à celles retrouvées chez les utilisateurs incidents (26% vs 19,2% pour les utilisateurs d'hypnotiques et 19,8% vs 17,5% pour les utilisateurs d'anxiolytiques). Ces constatations peuvent expliquer, en partie, les durées d'utilisation trop longues trouvées dans notre population étudiée et le fait que la fréquence d'utilisation au long cours semble être supérieure chez les utilisateurs prévalents que chez les utilisateurs incidents de notre étude.

En conclusion, nous avons pu constater, à partir des données de la littérature, que la population atteinte de troubles psychiatriques était une population à risque d'utilisation au long cours. Cette constatation nous amène à souligner un premier point qui nous semble important pour l'amélioration de nos pratiques : la connaissance des autres facteurs de risque d'utilisation au long cours est essentielle au prescripteur lors de l'introduction d'un traitement par benzodiazépine ou médicament apparenté chez un patient atteint de trouble psychiatrique afin de bien évaluer le rapport bénéfice-risque et d'avoir une vigilance accrue sur la durée du traitement pour les patients ayant plusieurs facteurs de risque d'utilisation longue voire chronique.

#### IV.5.a.ii. *L'introduction d'un traitement par benzodiazépine ou médicament apparenté*

Un second point qui nous a semblé fondamental, en raison de la difficulté à arrêter un traitement par benzodiazépine prescrit au long cours, est de mener une action de prévention de la prescription au long cours dès la primo-prescription.

Nous avons choisi de vous présenter, à partir de notre étude de la littérature, les étapes dans la démarche de prescription qui nous ont parues essentielles pour réduire l'usage au long cours :

- La première prescription est « *une prescription à risque* » (A.N.S.M., 2012), qui expose à un risque d'effets indésirables mais également d'utilisation chronique.
- Avant de prescrire, le praticien doit :
  - N'envisager la prescription de benzodiazépines ou de médicaments apparentés qu'en seconde intention, « *après l'échec des approches non médicamenteuses* » (A.N.S.M., 2012; Haute Autorité de Santé, 2017; Revet et al., 2018). Cependant, dans le cadre de l'utilisation en psychiatrie, l'approche non médicamenteuse ne peut pas toujours être utilisée en première intention.
  - Rechercher la cause de l'anxiété ou de l'insomnie afin d'éviter une prescription non indiquée et afin de prescrire un traitement curatif du trouble à l'origine de l'anxiété ou de l'insomnie si cela est indiqué (Haute Autorité de Santé, 2018b).
  - Évaluer le rapport bénéfice-risque, l'indication, l'existence d'éventuelles contre-indications et rechercher l'existence de facteurs de risques d'utilisation au long cours.
- Lors de la prescription : l'information du patient est une étape cruciale et permet d'intégrer le patient dans la démarche de soins. Elle doit se faire dès l'instauration du traitement. Si elle n'est pas possible au moment de la prescription, il est important de la faire dans un second temps. Elle comprend plusieurs points clés (Haute Autorité de Santé, 2015, 2017, 2018b) :
  - L'indication, l'objectif du traitement et les bénéfices attendus.
  - L'absence d'efficacité attendue au long cours du fait du phénomène de tolérance.
  - Les effets indésirables (fréquents, graves), les risques liés à l'utilisation et la conduite à tenir en cas de survenue.
  - Les modalités d'utilisation : posologie, fréquence d'administration...

- La durée maximale prévue du traitement et les modalités de l'arrêt. Ce point est crucial et a pour objectif d'informer le patient du caractère transitoire de la prescription dès le début de son traitement.
  - La réévaluation régulière et programmée du traitement : efficacité, tolérance, indication, posologie et durée.
- Il nous a également paru intéressant qu'une fiche d'information résumant les informations clés puisse être remise au patient et qu'une fiche méthodologique puisse être imaginée, en collaboration avec les pharmaciens, pour aider le praticien dans sa démarche de prescription.

En conclusion, l'arrêt voire la diminution d'un traitement prolongé par benzodiazépine ou par un médicament apparenté est difficile, en particulier lorsque qu'un phénomène de dépendance a compliqué son utilisation.

La primo-prescription est donc une période primordiale pour limiter le risque de prescription au long cours en identifiant les patients à risque (antécédent de dépendance et/ou de prescription de benzodiazépine en particulier) et en engageant le patient, dès la prescription, dans la démarche de dé-prescription.

#### *IV.5.a.iii. La dé-prescription*

Comme pour la prescription, la dé-prescription est pour nous un point fondamental pour la prévention de la prescription au long cours et pour la réduction du nombre d'utilisateurs au long cours.

La dé-prescription est définie comme « *l'acte d'arrêter la prescription d'un traitement inutile ou devenu tel, et a fortiori inutilement dangereux en termes de rapport bénéfice-risque* » (Revet et al., 2018). Elle doit être planifiée dès la prescription et le patient doit en être informé (Haute Autorité de Santé, 2015).

A l'issue de notre travail, compte-tenu du nombre d'utilisateurs au long cours de benzodiazépines et médicaments apparentés et de la difficulté chez ces utilisateurs à arrêter ou à diminuer le traitement, la dé-prescription chez les nouveaux utilisateurs est pour nous un enjeu majeur dans la prévention et la réduction de l'utilisation au long cours de ces médicaments

(Vorspan et al., 2018). Cette proposition est appuyée par le fait que les patients utilisant ces médicaments sur de plus faibles durées ont des taux d'arrêt plus élevés et un risque moins élevé de rechute (Pottie et al., 2018). Une stratégie d'arrêt doit être proposée à tout patient traité quotidiennement depuis plus de 30 jours par benzodiazépines ou médicaments apparentés (Haute Autorité de Santé, 2015).

La H.A.S. et des articles se basant sur des revues de la littérature proposent des protocoles d'arrêt des benzodiazépines et des médicaments apparentés (Gallagher, 2013; Haute Autorité de Santé, 2015; Pottie et al., 2018). L'ensemble de ces recommandations sont établies pour la population générale et ne sont pas spécifiques aux patients atteints de troubles psychiatriques. Cependant, pour les prescriptions récentes de benzodiazépines, les recommandations en population générale nous semblent adaptables à la population atteinte de troubles psychiatriques.

A partir des propositions de la H.A.S. concernant la dé-prescription des benzodiazépines et médicaments apparentés et des données de différentes études, nous avons pensé un protocole d'arrêt présenté dans l'annexe n°12 (Gallagher, 2013; Haute Autorité de Santé, 2015; Parr, Kavanagh, Cahill, Mitchell, & Young, 2009; Pottie et al., 2018).

Comme pour la prescription, des fiches méthodologiques et des protocoles de décroissance pourraient être élaborés, en collaboration avec les pharmaciens, afin d'aider le praticien. Le site « [deprescribing.org](https://deprescribing.org) » propose des algorithmes de dé-prescription et d'autres outils pour accompagner les praticiens dans cette démarche (annexe n°13) (<https://deprescribing.org/fr/>, s. d.).

Une étude dans une population atteinte de troubles psychiatriques montrait que la probabilité d'arrêter le traitement était plus importante au cours des 12 premiers mois de traitement par rapport aux durées plus longues (Veronese et al., 2007). Malgré cela, la dé-prescription doit être proposée, qu'elle que soit la durée de l'utilisation, en adaptant la stratégie d'arrêt pour les utilisateurs au long cours.

#### IV.5.b. L'arrêt d'un traitement au long cours

Nous avons vu dans l'introduction que le phénomène de tolérance survenait dans le premier mois suivant le début de l'utilisation. A l'inverse, certains effets indésirables persistent

au cours de l'utilisation longue. Il ne semble donc pas y avoir d'intérêt à maintenir ces traitements au long cours, à l'exception du trouble panique et de la phobie sociale, où l'efficacité semble durer plus longtemps (Gallagher, 2013; Vorspan et al., 2018). Pourtant, l'utilisation au long cours des benzodiazépines et médicaments apparentés est fréquente en population générale et l'est encore plus dans la population atteinte de troubles psychiatriques.

Ce phénomène peut s'expliquer par une impression d'efficacité en lien avec la survenue d'un effet rebond, de symptômes de sevrage et/ou de rechute à l'arrêt et par leur disparition lors de la réintroduction du médicament.

Une seconde explication est la difficulté à conduire le patient à une démarche d'arrêt lorsque celui-ci prend le médicament depuis longtemps. Notre pratique nous a montré que le praticien peut être amené à renouveler la prescription pour éviter un sevrage brutal ou une recrudescence des symptômes (souvent à forte composante psychologique en cas de diminution du médicament chez un patient qui n'adhère pas à cette démarche).

Enfin, une méconnaissance des risques liés à l'usage au long cours par le praticien peut amener à une certaine banalisation de la durée de prescription.

Dans ce contexte, l'information et la formation des prescripteurs mais également l'information des patients nous paraissent primordiales pour favoriser les démarches de diminution voire d'arrêt des traitements au long cours.

L'arrêt d'une prescription de benzodiazépine ou de médicament apparenté chez un patient prenant le traitement depuis plusieurs mois, voire depuis plusieurs années, est une démarche complexe (Vorspan et al., 2018). Il peut se faire en ambulatoire ou en hospitalisation s'il existe des facteurs de risques d'échec importants (notamment une dépendance) ou un antécédent de syndrome de sevrage sévère ou de convulsions.

La stratégie d'arrêt d'un traitement au long cours que nous vous proposons en annexe 12 reprend en grande partie la stratégie de dé-prescription proposée précédemment. Cependant, les utilisateurs au long cours sont à risque élevé d'échec de l'arrêt, ce qui nous a conduit à proposer une adaptation de certains points de la stratégie d'arrêt.

A l'échelle du prescripteur, des protocoles d'arrêt spécifiques à l'utilisation au long cours et le soutien du pharmacien nous paraissent importants pour faciliter cette démarche. Le

patient peut également être orienté vers une consultation d'addictologie lorsqu'il existe une dépendance.

#### IV.5.c. Alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses

Au cours de notre réflexion sur les solutions pour diminuer la prescription au long cours, nous nous sommes interrogés sur les alternatives, médicamenteuses et non médicamenteuses, aux benzodiazépines et médicaments apparentés.

La recherche d'une cause à l'insomnie et/ou à l'anxiété doit se faire avant l'introduction d'une benzodiazépine ou d'un médicament apparenté et avant l'arrêt d'un traitement au long cours. En effet, une des premières alternatives aux benzodiazépines et médicaments apparentés est le traitement de la cause de l'anxiété et/ou de l'insomnie (psychiatrique, somatique, iatrogène, toxique...). Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil doit être particulièrement recherché car il est à l'origine de troubles du sommeil et contre-indique l'utilisation des benzodiazépines lorsqu'il n'est pas appareillé. Bien que le traitement étiologique ne permette pas toujours d'éviter une prescription de benzodiazépine, du fait du délai d'action de certains médicaments ou techniques non médicamenteuses, il permet d'augmenter les chances de succès d'arrêt du traitement.

En cas de troubles du sommeil sévères et/ou chroniques, le patient peut être orienté vers des consultations spécialisées pour les troubles du sommeil.

- Alternatives médicamenteuses :

Dans le traitement médicamenteux de l'anxiété et de l'insomnie, les benzodiazépines ne sont pas la seule option. Les alternatives médicamenteuses peuvent être utiles en cas de contre-indication ou d'effets indésirables des benzodiazépines et médicaments apparentés ainsi que chez les patients à risque d'utilisation au long cours et/ou de dépendance :

- Anxiolytiques non-benzodiazépiniques : antihistaminiques sédatifs (hydroxysine),  $\beta$ -bloquants (propranolol), buspirone et étifoxine.
- Antidépresseurs :
  - I.S.R.S et I.S.R.S.Na : traitement de première intention dans les troubles anxieux chroniques (Dell'osso & Lader, 2013).

- Antidépresseurs sédatifs : dépressions associées à des troubles du sommeil.
- Antipsychotiques :
  - Traitement de l'anxiété aiguë (loxapac, cyamémazine, lévomepromazine).
  - Effet sédatif de l'alimémazine dans le traitement de l'insomnie.
  - Certains neuroleptiques, comme la quétiapine, peuvent être utilisés à la fois dans le traitement de fond des psychoses et des troubles de l'humeur et pour leur effet sédatif afin d'éviter la co-prescription d'un second traitement sédatif.
  - Efficacité de certains neuroleptiques atypiques, en association aux antidépresseurs, dans la dépression résistante, les T.O.C., le T.S.P.T. et le T.A.G. (Stevens & Pollack, 2005).
- Anticonvulsivants : études en faveur de l'efficacité de certains anticonvulsivants (gabapentin, lamotrigine, lévétiracetam, tiagabine et topiramate) dans le traitement de différents troubles anxieux (Stevens & Pollack, 2005).
- Mélatonine : traitement à court terme de l'insomnie primaire chez les plus de 55 ans.

Ainsi, il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses aux benzodiazépines et médicaments apparentés. Cependant, comme pour les benzodiazépines, leur utilisation n'est pas dénuée de risques et leur rapport bénéfice-risque ne les rend pas toujours préférables aux benzodiazépines.

De plus, notre expérience clinique nous a amené à constater que la prise de benzodiazépine ou de médicament apparenté peut être assimilée à un comportement d'évitement (T.C.C.) dans certaines situations. Ce comportement d'évitement peut concerner :

- Le patient qui, par la prise de benzodiazépine ou de médicament apparenté peut, comme lors des consommations d'alcool ou d'autres drogues, éviter une émotion, une sensation, une cognition.
- Mais également le prescripteur qui, par manque de temps, de compétence, de formation, peut être amené à éviter de gérer l'émotion, le symptôme en prescrivant un traitement.

Ces comportements d'évitement du patient et/ou du prescripteur pouvant favoriser une utilisation au long cours, leur repérage par le prescripteur est essentiel.

Dans cette situation, les alternatives médicamenteuses ne sont pas une bonne solution car elles conduiraient à la poursuite de ces conduites d'évitements. C'est pourquoi, il nous semble important de privilégier, lorsque cela est possible les alternatives non médicamenteuses.

- Alternatives non médicamenteuses :

En association à des traitements médicamenteux ou seule, l'utilisation de techniques psychothérapeutiques est bénéfique à de multiples points de vue :

- Thérapies cognitives et comportementales : en première intention dans le traitement de fond des troubles anxieux, traitement de référence de l'insomnie chronique avec une efficacité comparable à celle des hypnotiques et qui, contrairement aux hypnotiques, se maintient sur le long terme (Huthwaite et al., 2014), efficacité à court terme sur le sevrage des traitements par benzodiazépine au long cours (Darker, Sweeney, Barry, Farrell, & Donnelly-Swift, 2015).
- Éducation thérapeutique.
- Apprentissage des règles d'hygiène du sommeil.
- Psychothérapie de soutien.
- Thérapies corporelles et à médiation (relaxation, l'hypnose...) : prise en charge de l'anxiété et des troubles du sommeil, relaxation dans l'arrêt des traitements par benzodiazépine au long cours (Darker et al., 2015).

Contrairement aux traitements médicamenteux, les techniques psychothérapeutiques ne sont pas à l'origine d'effets indésirables. Cependant, la nécessité d'être formé à ces techniques ainsi que l'investissement et le temps que cela demande au praticien et au patient rendent difficile leur démocratisation dans la prise en charge.

#### IV.5.d. L'intérêt de la collaboration avec les pharmaciens

Au vu des axes d'amélioration que nous avons présenté (prescription, dé-prescription, alternatives thérapeutiques), et d'après notre expérience en milieu hospitalier, la collaboration entre les pharmaciens et les psychiatres est pour nous un des axes de travail majeur pour la réduction des prescriptions au long cours des benzodiazépines et médicaments apparentés.

L'utilisation d'une benzodiazépine est un processus associant à la fois une prescription par le praticien et la délivrance par le pharmacien. Dans le milieu hospitalier s'ajoute la délivrance du traitement par l'infirmier(e). Ce processus pluri-professionnel implique donc une action conjointe des différents acteurs afin d'améliorer les pratiques. Cette collaboration nous semble aujourd'hui insuffisante et gagnerait à se développer. Plusieurs études ont d'ailleurs

montré l'efficacité de différents types d'interventions menées par les pharmaciens sur la réduction de l'utilisation au long cours (Gallagher, 2013) :

- Vis-à-vis des patients : information et éducation thérapeutique, initiation de stratégies simples de dé-prescription (ex : lettres proposant l'arrêt du traitement qui sont plus efficaces lorsqu'elles sont envoyées par le pharmacien que par le praticien).
- Vis-à-vis des praticiens : étude de pratiques professionnelles et feed-back, réunions régulières, systèmes d'alerte sur les prescriptions inappropriées, information (nouvelles alertes, recommandations et contre-indications) et formation pour promouvoir les pratiques basées sur les preuves, élaboration de protocoles et de stratégies d'arrêt.

Dans le cadre de notre pratique hospitalière, l'utilisation de l'outil informatique pourrait permettre de faciliter le travail collaboratif par l'intermédiaire de mails d'alertes, par exemple. Nous pensons également que la création de fiches d'information à remettre au patient et de groupes d'éducation thérapeutique ciblés sur les benzodiazépines et les médicaments apparentés seraient des projets collaboratifs à fort potentiel dans cette optique d'amélioration des pratiques.

Pour aller plus loin, un travail collaboratif entre psychiatre et pharmaciens permettrait de réfléchir à la nécessité ou non de recommandations spécifiques à la psychiatrie.

#### IV.5.e. De nouvelles recommandations pour la psychiatrie ?

A l'issue de notre travail qui a montré une forte utilisation et de trop longues durées de prescription des benzodiazépines et médicaments apparentés en psychiatrie, nous nous sommes interrogés sur la nécessité de nouvelles recommandations de durées pour la psychiatrie et sur l'existence d'arguments scientifiques pour de telles recommandations.

Malgré les recommandations, les données de notre étude et de la littérature montrent que les durées de prescription sont souvent dépassées en population générale et encore plus en psychiatrie. Dans une étude sur les prescriptions hors A.M.M. en psychiatrie, 65% des psychiatres interrogés avaient prescrit hors A.M.M. au cours du mois précédent (Lowe-Ponsford & Baldwin, 2000). Dans une autre étude, faite dans un hôpital psychiatrique, 90% des prescriptions de benzodiazépines étaient hors A.M.M. (Haw & Stubbs, 2007). Dans cette même

étude, la majorité des psychiatres trouvaient les recommandations trop restrictives pour les patients pris en charge en psychiatrie et souhaitaient de nouvelles recommandations. Cependant, les auteurs soulignaient que les données scientifiques manquaient pour justifier les indications hors A.M.M. De plus, les prescriptions hors A.M.M. posent des problèmes éthiques et légaux et nécessitent d'informer le patient de leur nature, de justifier leur prescription, voire de demander un 2<sup>e</sup> avis.

Les patients pris en charge en psychiatrie sont souvent atteints de pathologies psychiatriques plus sévères et donc de symptômes plus sévères. Ces symptômes sont parfois résistants et persistants dans le temps, pouvant amener à des durées de prescription plus longues, et l'utilisation d'alternatives aux benzodiazépines n'a pas toujours un meilleur rapport bénéfice-risque et peut également conduire à une utilisation hors A.M.M. (Huthwaite et al., 2014).

Les benzodiazépines sont utilisées, hors A.M.M., dans certaines indications comme par exemple l'utilisation du stilnox ou du témesta dans la catatonie ou l'utilisation de benzodiazépines dans l'akathisie induite par les neuroleptiques.

En psychiatrie, la question de la prescription au long cours peut se discuter dans certaines situations et est acceptée dans certains pays. Chez les patients ayant des antécédents d'abus de substance, l'utilisation au long cours, à dose stable, de benzodiazépines peut permettre d'éviter la consommation du produit illicite et d'avoir une utilisation médicalement surveillée. Ainsi, pour les autorités britanniques, une « *décision consciente de poursuivre les benzodiazépines peut être plus raisonnable que les alternatives* » (Peritogiannis et al., 2016). Aux États-Unis, l'*American Psychiatric Association Task Force on Benzodiazepine Dependency* recommande un usage à court terme mais autorise l'utilisation au long cours dans de rares cas où le rapport bénéfice-risque est favorable (dysphorie sévère et persistante, troubles paniques chroniques, agoraphobie chronique) (Gallagher, 2013).

La problématique majeure concernant l'utilisation au long cours des benzodiazépines et la rédaction de nouvelles recommandations est le peu de données scientifiques validant une telle utilisation en psychiatrie.

Une revue de la littérature et plusieurs articles (Chouinard, 2006; Dell'osso & Lader, 2013; Dold et al., 2012) ont étudié l'efficacité des benzodiazépines dans la prise en charge de

différents troubles psychiatriques : troubles anxieux, dépression, agitation, comportements agressifs et violents dans la psychose et effets indésirables induits par les neuroleptiques. Leurs résultats sont en faveur d'une efficacité des benzodiazépines à court terme dans de nombreux troubles psychiatriques mais ne permettent pas de conclure sur l'utilité d'une utilisation au long cours en raison du peu de données scientifiques disponibles.

En conclusion, bien que les recommandations actuelles ne semblent pas adaptées à la population atteinte de troubles psychiatriques, il est difficile de conclure sur la nécessité ou non de recommandations de durées spécifiques à la psychiatrie en raison du peu de données scientifiques disponibles. En revanche, la nécessité de poursuivre cette réflexion et de mener des études sur l'utilité des benzodiazépines au long cours dans les différents troubles psychiatriques nous semble indispensable pour pouvoir envisager d'éventuelles nouvelles recommandations.

## V. Conclusion

Cette thèse s'inscrit dans le contexte d'une prise de conscience par les autorités sanitaires de durées de prescription trop longues des benzodiazépines et médicaments apparentés et de la multiplication des actions pour limiter ce phénomène, ainsi que dans un contexte de saturation du système de soins en lien avec une croissance démographique importante entraînant un risque de mésusage médicamenteux. Bien qu'elle ne permette pas de conclure sur les pratiques en psychiatrie sur l'ensemble du territoire, elle donne un aperçu précis de ce que peuvent être les pratiques de prescription dans un centre hospitalier spécialisé public prenant en charge des troubles psychiatriques sévères.

Elle permet de faire plusieurs observations. Premièrement, à la date du recensement, environ deux patients hospitalisés sur trois avaient une prescription de benzodiazépine et/ou de médicament apparenté. Le second constat est que, chez les utilisateurs prévalents, 71,4% des prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques et 76,5% des prescriptions de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés ne respectaient pas les durées maximales de prescription. De plus, environ une prescription sur deux était chronique chez les utilisateurs prévalents de benzodiazépines anxiolytiques et de benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés. Enfin, il semble que les durées de prescription des nouveaux utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques soient plus conformes aux recommandations. Cependant, le nombre important de patients censurés en fin de suivi a probablement conduit à une sous-estimation des résultats. Les autres modalités de prescription étaient le plus souvent conformes aux recommandations de bonnes pratiques dans notre population incluse.

**Nos résultats et les données de la littérature vont dans le sens de l'existence d'un mésusage des benzodiazépines et médicaments apparentés, en termes de durées de prescription, dans la population atteinte de troubles psychiatriques,** confirmant ainsi notre intuition clinique. Le mésusage n'était pas fréquent pour les autres modalités de prescription dans notre étude et dans la littérature.

Cette étude est une des premières études sur la durée de prescription des benzodiazépines et médicaments apparentés en psychiatrie adulte en France. Une étude à grande échelle permettrait d'obtenir des résultats plus représentatifs et de s'intéresser aux

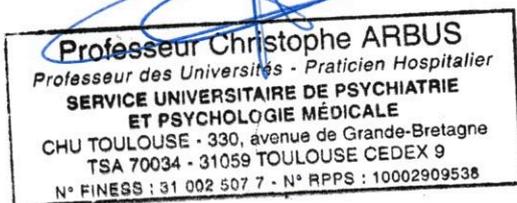
caractéristiques des utilisateurs, notamment chroniques, afin de modifier nos pratiques, avec une vigilance particulière pour les utilisateurs à risque de prescription chronique.

**La population des utilisateurs incidents devra être la population cible privilégiée pour la modification des pratiques et l'application des recommandations, sans exclure cependant les utilisateurs prévalents chez qui des tentatives de diminution voir d'arrêt doivent être proposées.**

Cette modification des pratiques nécessite de **rendre le patient acteur de la dé-prescription et, notamment, de l'informer sur le caractère transitoire du traitement.** Il est également nécessaire de poursuivre la formation et l'information des prescripteurs. Une collaboration avec les pharmaciens d'officine et hospitaliers permettrait d'informer les patients et de guider le praticien par l'intermédiaire d'alertes, de protocoles de dé-prescription et de fiches méthodologiques.

Enfin, la question de recommandations spécifiques à la psychiatrie pourrait être discutée entre les décideurs et les acteurs des soins mais nécessiterait plus d'études sur les indications de la prescription au long cours des benzodiazépines et médicaments apparentés en psychiatrie.

Vu, le président du jury.  
le 19/08/19



Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

29.08.2019

# Bibliographie

1. A.F.S.S.A.P.S. (2012). État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Consulté à l'adresse [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf)
2. Allemand, H., & Jourdan, M. F. (2000). Sécurité sociale et références médicales opposables. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie*, (3), 47-53.
3. American Psychiatric Association, Crocq, M.-A., Guelfi, J.-D., Boyer, P., Pull, C.-B., & Pull, M.-C. (2015). DSM-5—Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (5e édition). *Elsevier Masson*.
4. A.N.S.M. (2012). Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence. Consulté à l'adresse <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Consommation-des-benzodiazepines-Bien-respecter-les-regles-de-bon-usage-pour-limiter-les-risques-dont-celui-de-demence-Point-d-information>
5. A.N.S.M. (2013). État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Consulté à l'adresse [https://ansm.sante.fr/content/download/57511/738785/version/2/file/ANSM\\_Rapport+Benzo\\_09012014.pdf](https://ansm.sante.fr/content/download/57511/738785/version/2/file/ANSM_Rapport+Benzo_09012014.pdf)
6. A.N.S.M. (2017). État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Consulté à l'adresse [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/28274caaaf04713f0c280862555db0c8.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/28274caaaf04713f0c280862555db0c8.pdf)
7. Baandrup, L., Ebdrup, B. H., Rasmussen, J. Ø., Lindschou, J., Gluud, C., & Glenthøj, B. Y. (2018). Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD011481. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011481.pub2>
8. Balter, M. B., Manheimer, D. I., Mellinger, G. D., & Uhlenhuth, E. H. (1984). A cross-national comparison of anti-anxiety/sedative drug use. *Current Medical Research and Opinion*, 8(Suppl 4), 5-20.
9. Bénard-Larivière, A., Noize, P., Pambrun, E., Bazin, F., Verdoux, H., Tournier, M., ... Pariente, A. (2016). Comorbidities and concurrent medications increasing the risk of adverse drug reactions : Prevalence in French benzodiazepine users. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 72(7), 869-876. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2044-y>
10. Bénard-Larivière, A., Noize, P., Pambrun, E., Bazin, F., Verdoux, H., Tournier, M., ... Pariente, A. (2017). Trends in incident use of benzodiazepines and Z-drugs in France from 2006 to 2012 : A population-based study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 26(2), 162-169. <https://doi.org/10.1002/pds.4123>
11. Bénard-Larivière, A., & Pariente, A. (2018). Benzodiazepine use and misuse in France. *Presse Médicale*, 47(10), 878-881. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.10.005>

12. Bertaud-Gounot, V., Kovess-Masfety, V., Perrus, C., Trohel, G., & Richard, F. (2013). Oral health status and treatment needs among psychiatric inpatients in Rennes, France : A cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, *13*(1), 227. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-227>
13. Bocquier, A., Bezzou, K., Nauleau, S., & Verger, P. (2008). Dispensing of anxiolytics and hypnotics in southeastern France : Demographic factors and determinants of geographic variations. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, *22*(3), 323-333. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2008.00587.x>
14. Bowers, L., Callaghan, P., Clark, N., & Evers, C. (2004). Comparisons of psychotropic drug prescribing patterns in acute psychiatric wards across Europe. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *60*(1), 29-35. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0719-7>
15. Brunette, M. F., Noordsy, D. L., Xie, H., & Drake, R. E. (2003). Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatric Services*, *54*(10), 1395-1401. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.54.10.1395>
16. Bushnell, G. A., Stürmer, T., Gaynes, B. N., Pate, V., & Miller, M. (2017). Simultaneous Antidepressant and Benzodiazepine New Use and Subsequent Long-term Benzodiazepine Use in Adults With Depression, United States, 2001-2014. *JAMA Psychiatry*, *74*(7), 747-755. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1273>
17. Centre hospitalier G. Marchant. (2018). Rapport d'activité Centre hospitalier Gérard Marchant 2017. Consulté à l'adresse [https://www.ch-marchant.fr/automne\\_modules\\_files/pmedia/public/r36528\\_9\\_ra2017\\_impr.pdf](https://www.ch-marchant.fr/automne_modules_files/pmedia/public/r36528_9_ra2017_impr.pdf)
18. Centre hospitalier G. Marchant. (s. d.). De Braqueville à Marchant : 150 ans d'histoire. Consulté à l'adresse [https://www.ch-marchant.fr/web/Gerard\\_Marchant/17-notre-histoire.php](https://www.ch-marchant.fr/web/Gerard_Marchant/17-notre-histoire.php)
19. Charrel, C.-L., Plancke, L., Genin, M., Defromont, L., Ducrocq, F., Vaiva, G., & Danel, T. (2015). Mortality of people suffering from mental illness : A study of a cohort of patients hospitalised in psychiatry in the North of France. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *50*(2), 269-277. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0913-1>
20. Choke, A., Perumal, M. V., & Howlett, M. (2007). Lorazepam prescription and monitoring in acute adult psychiatric wards. *Psychiatric Bulletin*, *31*(8), 300-303. <https://doi.org/10.1192/pb.bp.106.012328>
21. Chouinard, G. (2006). The search for new off-label indications for antidepressant, antianxiety, antipsychotic and anticonvulsant drugs. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, *31*(3), 168-176.
22. Collège national des universitaires en psychiatrie, Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique, & Collège universitaire national des enseignants en addictologie. (2016). Référentiel de Psychiatrie et d'Addictologie (2e édition révisée). *Presses universitaires François-Rabelais*.
23. Communauté Psychiatrique de Territoire. (2017). Annexe 4 – Feuille de route Psychiatrie et Santé Mentale. Consulté à l'adresse [https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/ght\\_pmp\\_annexe\\_4\\_feuille\\_de\\_route\\_psychiatrie\\_et\\_sante\\_mentale\\_v5\\_2017\\_06\\_20.pdf](https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/ght_pmp_annexe_4_feuille_de_route_psychiatrie_et_sante_mentale_v5_2017_06_20.pdf)

24. Crowe, S. F., & Stranks, E. K. (2018). The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 33(7), 901-911. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx120>
25. Darker, C. D., Sweeney, B. P., Barry, J. M., Farrell, M. F., & Donnelly-Swift, E. (2015). Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), CD009652. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009652.pub2>
26. Dell'osso, B., & Lader, M. (2013). Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. *European Psychiatry*, 28(1), 7-20. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.11.003>
27. Dold, M., Li, C., Tardy, M., Khorsand, V., Gillies, D., & Leucht, S. (2012). Benzodiazepines for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD006391. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006391.pub2>
28. Dolovich, L. R., Addis, A., Vaillancourt, J. M., Power, J. D., Koren, G., & Einarson, T. R. (1998). Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: Meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 317(7162), 839-843.
29. Donoghue, J., & Lader, M. (2010). Usage of benzodiazepines: A review. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 14(2), 78-87. <https://doi.org/10.3109/13651500903447810>
30. Edwards, S., & Kumar, V. (1984). A survey of prescribing of psychotropic drugs in a Birmingham psychiatric hospital. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 145, 502-507.
31. Enato, E., Moretti, M., & Koren, G. (2011). Motherisk Rounds: The Fetal Safety of Benzodiazepines: An Updated Meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 33(1), 46-48. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34772-7](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34772-7)
32. Etchepare, F., Pambrun, E., Bégau, B., Verdoux, H., & Tournier, M. (2016). Compliance of psychotropic drug prescription with clinical practice guidelines in older inpatients. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 30(1), 82-92. <https://doi.org/10.1111/fcp.12167>
33. Fang, S.-Y., Chen, C.-Y., Chang, I.-S., Wu, E. C.-H., Chang, C.-M., & Lin, K.-M. (2009). Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: A population-based study. *Drug and Alcohol Dependence*, 104(1-2), 140-146. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.04.017>
34. Gallagher, H. (2013). Addressing the Issue of Chronic, Inappropriate Benzodiazepine Use: How Can Pharmacists Play a Role? *Pharmacy*, 1(2), 65-93. <https://doi.org/10.3390/pharmacy1020065>
35. Gasquet, I., Nègre-Pagès, L., Fourrier, A., Nachbaur, G., El-Hasnaoui, A., Kovess, V., & Lépine, J.-P. (2005). Usage des psychotropes et troubles psychiatriques en France: Résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD) en population générale. *L'Encéphale*, 31(2), 195-206. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(05\)82386-3](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(05)82386-3)

36. Hallahan, B. P., Murray, I. T., & McDonald, C. (2009). Benzodiazepine and hypnotic prescribing in an acute adult psychiatric in-patient unit. *Psychiatric Bulletin*, 33(1), 12-14. <https://doi.org/10.1192/pb.bp.107.018382>
37. Hardy, P., Payan, C., Bisserbe, J. C., & Lepine, J. P. (1999). Anxiolytic and hypnotic use in 376 psychiatric inpatients. *European Psychiatry*, 14(1), 25-33. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(99\)80712-3](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(99)80712-3)
38. Haute Autorité de Santé. (2012). IPC AMI n°3 : Benzodiazépines à demi-vie longue chez le sujet âgé. Consulté à l'adresse [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)
39. Haute Autorité de Santé. (2015). Fiche mémo : Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : Démarche du médecin traitant en ambulatoire. Consulté à l'adresse [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche\\_memo\\_arret\\_benzodiazepines\\_pour\\_mel\\_2015\\_06\\_16.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_arret_benzodiazepines_pour_mel_2015_06_16.pdf)
40. Haute Autorité de Santé. (2017). Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? Consulté à l'adresse [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/bzd\\_insomnie\\_v2.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/bzd_insomnie_v2.pdf)
41. Haute Autorité de Santé. (2018a). Rapport de certification-Centre hospitalier spécialisé Gérard Marchant. Consulté à l'adresse [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/32106\\_rac1\\_chs\\_gerard\\_marchant.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/32106_rac1_chs_gerard_marchant.pdf)
42. Haute Autorité de Santé. (2018b). Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? Consulté à l'adresse [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/fiche\\_bum\\_benzodiazepines\\_anxiete\\_cd\\_27062018.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/fiche_bum_benzodiazepines_anxiete_cd_27062018.pdf)
43. Haw, C., & Stubbs, J. (2007). Benzodiazepines--a necessary evil? A survey of prescribing at a specialist UK psychiatric hospital. *Journal of Psychopharmacology*, 21(6), 645-649. <https://doi.org/10.1177/0269881106072386>
44. <https://deprescribing.org/fr/>. (s. d.).
45. Huthwaite, M., Cleghorn, M., & MacDonald, J. (2014). 'Out of the frying pan' : The challenges of prescribing for insomnia in psychiatric patients. *Australasian Psychiatry: Bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, 22(3), 288-291. <https://doi.org/10.1177/1039856214530015>
46. Isacson, D. (1997). Long-term benzodiazepine use : Factors of importance and the development of individual use patterns over time--a 13-year follow-up in a Swedish community. *Social Science & Medicine* (1982), 44(12), 1871-1880.
47. Ishigooka, J., Sugiyama, T., Suzuki, M., Kobayashi, K., Takeuchi, H., & Murasaki, M. (1998). Survival analytic approach to long-term prescription of benzodiazepine hypnotics. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 52(5), 541-545. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.1998.00422.x>
48. Johnson, C. F., Nassr, O. A., Harpur, C., Kenicer, D., Thom, A., & Akram, G. (2018). Benzodiazepine and z-hypnotic prescribing from acute psychiatric inpatient discharge to long-term care in the community. *Pharmacy Practice*, 16(3), 1256. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2018.03.1256>

49. Kurko, T. a. T., Saastamoinen, L. K., Tähkääpää, S., Tuulio-Henriksson, A., Taiminen, T., Tiihonen, J., ... Hietala, J. (2015). Long-term use of benzodiazepines : Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 30(8), 1037-1047. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.09.003>
50. Lader, M. (2014). Benzodiazepine harm : How can it be reduced? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(2), 295-301. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04418.x>
51. Lagnaoui, R., Depont, F., Fourrier, A., Abouelfath, A., Bégaud, 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>
52. Laux, G., & König, W. (1987). Long-term use of benzodiazepines in psychiatric inpatients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 76(1), 64-70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb02863.x>
53. Lecadet, J., Vidal, P., Baris, B., Vallier, N., Fender, P., Allemand, H., & Groupe Médipath. Saint Raphael. FRA. (2003a). Médicaments psychotropes : Consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine : I-Données nationales, 2000. *Revue médicale de l'assurance maladie*, 34(2), 75-84.
54. Lecadet, J., Vidal, P., Baris, B., Vallier, N., Fender, P., Allemand, H., & Groupe Médipath. Saint Raphael. FRA. (2003b). Médicaments psychotropes : Consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine : II-Données et comparaisons régionales, 2000. *Revue médicale de l'assurance maladie*, 34(4).
55. Légifrance, le service public de la diffusion du droit. (s. d.). Consulté à l'adresse <https://www.legifrance.gouv.fr>
56. Li, Y.-H., Xiang, Y.-T., Su, Y.-A., Shu, L., Yu, X., Kilbourne, A. M., ... Si, T.-M. (2014). Long-term benzodiazepine use in patients with major depressive disorder in China. *Perspectives in Psychiatric Care*, 50(3), 149-154. <https://doi.org/10.1111/ppc.12035>
57. Lowe-Ponsford, F. L., & Baldwin, D. S. (2000). Off-label prescribing by psychiatrists. *Psychiatric Bulletin*, 24(11), 415-417. <https://doi.org/10.1192/pb.24.11.415>
58. Maric, N. P., Latas, M., Andric Petrovic, S., Soldatovic, I., Arsova, S., Crnkovic, D., ... Zikic, O. (2017). Prescribing practices in Southeastern Europe—Focus on benzodiazepine prescription at discharge from nine university psychiatric hospitals. *Psychiatry Research*, 258, 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.059>
59. Mellinger, G. D., Baiter, M. B., & Uhlenhuth, E. H. (1984). Anti-anxiety agents : Duration of use and characteristics of users in the U.S.A. *Current Medical Research and Opinion*, 8(sup4), 21-36. <https://doi.org/10.1185/03007998409109542>
60. Michel, K., & Kolakowska, T. (1981). A survey of prescribing psychotropic drugs in two psychiatric hospitals. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 138, 217-221.
61. Montastruc, F., Rieu, J., Letamendia, C., Montastruc, J.-L., Pathak, A., & Schmitt, L. (2015). Measurement of QT interval and serotonergic reuptake inhibitor antidepressants : A study in a university psychiatric hospital. *L'Encephale*, 41(3), 282-283. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2013.07.003>

62. Muijen, M., & Silverstone, T. (1987). A comparative hospital survey of psychotropic drug prescribing. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *150*, 501-504.
63. Neutel, C. I. (2005). The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *International Review of Psychiatry*, *17*(3), 189-197. <https://doi.org/10.1080/09540260500071863>
64. Olajide, A., Mansfield, M., Olubankole, O., & Udoka, O. (2016). Psychotropic Drug Prescription Practice in Psychiatric In-Patients in Saskatchewan, Canada. *Journal of Neuropsychopharmacology & Mental Health*, *1*(4). <https://doi.org/10.4172/2472-095X.1000114>
65. Panes, A., Fourrier-Réglat, A., Verdoux, H., & Tournier, M. (2018). Use and misuse of benzodiazepines in patients with psychiatric disorders. *Presse Médicale*, *47*(10), 886-891. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.10.003>
66. Panes, A., Pariente, A., Bénard-Larivière, A., Lassalle, R., Dureau-Pournin, C., Lorrain, S., ... Fourrier-Réglat, A. (2018). Use of benzodiazepines and z-drugs not compliant with guidelines and associated factors: A population-based study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0966-3>
67. Parr, J. M., Kavanagh, D. J., Cahill, L., Mitchell, G., & Young, R. M. (2009). Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: A meta-analysis. *Addiction*, *104*(1), 13-24. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02364.x>
68. Paton, C., Banham, S., & Whitmore, J. (2000). Benzodiazepines in schizophrenia: Is there a trend towards long-term prescribing? *Psychiatric Bulletin*, *24*(3), 113-115. <https://doi.org/10.1192/pb.24.3.113>
69. Pélioso, 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.
70. Penninkilampi, R., & Eslick, G. D. (2018). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Risk of Dementia Associated with Benzodiazepine Use, After Controlling for Protopathic Bias. *CNS Drugs*, *32*(6), 485-497. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0535-3>
71. Peritogiannis, V., Manthopouleou, T., & Mavreas, V. (2016). Long-term Benzodiazepine Treatment in Patients with Psychotic Disorders Attending a Mental Health Service in Rural Greece. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, *7*(Suppl 1), S26-S30. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.196447>
72. Peters, S. M., Knauf, K. Q., Derbidge, C. M., Kimmel, R., & Vannoy, S. (2015). Demographic and clinical factors associated with benzodiazepine prescription at discharge from psychiatric inpatient treatment. *General Hospital Psychiatry*, *37*(6), 595-600. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.06.004>
73. Pottie, K., Thompson, W., Davies, S., Grenier, J., Sadowski, C. A., Welch, V., ... Farrell, B. (2018). Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*, *64*(5), 339-351.
74. Revet, A., Yroni, A., & Montastruc, F. (2018). Règles de bon usage des benzodiazépines. *Presse Médicale*, *47*(10), 872-877. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.10.008>

75. Sakshaug, S., Handal, M., Hjellvik, V., Berg, C., Ripel, Å., Gustavsen, I., ... Skurtveit, S. (2017). Long-term Use of Z-Hypnotics and Co-medication with Benzodiazepines and Opioids. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 120(3), 292-298. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12684>
76. Schmidt, L. G., Niemeyer, R., & Müller-Oerlinghausen, B. (1983). Drug prescribing pattern of a psychiatric university hospital in Germany. *Pharmacopsychiatry*, 16(2), 35-42. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1017445>
77. Schmitz, A. (2016). Benzodiazepine use, misuse, and abuse : A review. *The Mental Health Clinician*, 6(3), 120-126. <https://doi.org/10.9740/mhc.2016.05.120>
78. Stahl, S.-M., Muntner, N., & Lemoine, P. (2015). Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques (4e édition). *Lavoisier : Médecine Sciences Publications*.
79. Stevens, J. C., & Pollack, M. H. (2005). Benzodiazepines in clinical practice : Consideration of their long-term use and alternative agents. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(Suppl 2), 21-27.
80. Subramaniam, M., He, V. Y. F., Vaingankar, J. A., Abdin, E., & Chong, S. A. (2013). Prevalence of and factors related to the use of antidepressants and benzodiazepines : Results from the Singapore Mental Health Study. *BMC Psychiatry*, 13, 231. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-231>
81. Summers, J., & Brown, K. W. (1998). Benzodiazepine prescribing in a psychiatric hospital. *Psychiatric Bulletin*, 22(08), 480-483. <https://doi.org/10.1192/pb.22.8.480>
82. Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Torniainen, M., Alexanderson, K., & Tanskanen, A. (2016). Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants and benzodiazepines in patients with schizophrenia: An observational follow-up study. *Duodecim; Laaketieteellinen Aikakauskirja*, 132(2), 181.
83. Tournier, M., Pariente, A., Bégaud, B., & Bénard-Larivière, A. (2018). Use and misuse of benzodiazepines out of France. *Presse Medicale*, 47(10), 882-885. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.10.004>
84. Uzun, S., Kozumplik, O., Jakovljević, M., & Sedić, B. (2010). Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatra Danubina*, 22(1), 90-93.
85. Valenstein, M., Taylor, K. K., Austin, K., Kales, H. C., McCarthy, J. F., & Blow, F. C. (2004). Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings. *The American Journal of Psychiatry*, 161(4), 654-661. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.654>
86. Veronese, A., Garatti, M., Cipriani, A., & Barbui, C. (2007). Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice : Low-dose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 63(9), 867-873. <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0341-1>
87. Vidal.fr. (2019). Consulté à l'adresse VIDAL - Le site de référence des professionnels de santé website : <https://www.vidal.fr/>
88. Voirol, P., Robert, P.-A., Meister, P., Oros, L., & Baumann, P. (1999). Psychotropic Drug Prescription in a Psychiatric University Hospital. *Pharmacopsychiatry*, 32(1), 29-37. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979185>

89. Vorspan, F., Barré, T., Pariente, A., Montastruc, F., & Tournier, M. (2018). Should the duration of treatment be limited using benzodiazepines?. *Presse Médicale*, 47(10), 892-898. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.10.006>
90. Wheeler, A., Kairuz, T., Sheridan, J., & McPhee, E. (2007). Sedative-hypnotic treatment in an acute psychiatric setting : Comparison with best practice guidance. *Pharmacy World & Science: PWS*, 29(6), 603-610. <https://doi.org/10.1007/s11096-007-9096-0>
91. Wick, J. Y. (2013). The history of benzodiazepines. *The Consultant Pharmacist: The Journal of the American Society of Consultant Pharmacists*, 28(9), 538-548. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2013.538>
92. World Health Organisation. (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva.
93. Wu, C.-S., Lin, Y.-J., & Liu, S.-K. (2011). Benzodiazepine use among patients with schizophrenia in Taiwan : A nationwide population-based survey. *Psychiatric Services*, 62(8), 908-914. [https://doi.org/10.1176/ps.62.8.pss6208\\_0908](https://doi.org/10.1176/ps.62.8.pss6208_0908)
94. Xing, D., Ma, X. L., Ma, J. X., Wang, J., Yang, Y., & Chen, Y. (2014). Association between use of benzodiazepines and risk of fractures : A meta-analysis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 25(1), 105-120. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2446-y>
95. Zandstra, S. M., Furer, J. W., Van de Lisdonk, E. H., Bor, J. H. J., Zitman, F. G., & Van Weel, C. (2002). Differences in health status between long-term and short-term benzodiazepine users. *British Journal of General Practice*, 52(483), 805-808.
96. Zandstra, S. M., Furer, J. W., van de Lisdonk, E. H., van't Hof, M., Bor, J. H. J., van Weel, C., & Zitman, F. G. (2002). Different study criteria affect the prevalence of benzodiazepine use. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 37(3), 139-144. <https://doi.org/10.1007/s001270200006>

## **Annexes**

**Annexe n°1 : Benzodiazépines et médicaments apparentés commercialisés en France en 2018**

<b>Classe</b>	<b>Dénomination commune internationale</b>	<b>Nom des spécialités</b>	<b>Demi-vie (heures)</b>
<b><i>Benzodiazépines anxiolytiques</i></b>	Alprazolam*	<i>Xanax et génériques</i>	6-18
	Bromazépam*	<i>Lexomil et génériques</i>	8-20
	Clobazam*	<i>Urbanyl, Likozam</i>	10-31
	Clorazépate dipotassique*	<i>Tranxène</i>	2
	Clotiazépam	<i>Veratran</i>	4
	Diazépam*	<i>Valium et génériques</i>	15-60
	Loflazépate d'éthyle	<i>Victan</i>	73-119
	Lorazépam*	<i>Temesta et génériques</i>	10-20
	Nordazépam	<i>Nordaz</i>	30-150
	Oxazépam*	<i>Seresta et génériques</i>	4-11
	Prazépam*	<i>Lysanxia et génériques</i>	1-2
<b><i>Benzodiazépines hypnotiques</i></b>	Estazolam	<i>Nuctalon</i>	10-31
	Loprazolam	<i>Havlane</i>	3-15
	Lormétazépam*	<i>Noctamide et génériques</i>	10
	Midazolam	<i>Génériques</i>	1-4
	Nitrazépam	<i>Mogadon</i>	16-48
<b><i>Médicaments apparentés</i></b>	Zolpidem*	<i>Stilnox et génériques</i>	0,7-3,5
	Zopiclone*	<i>Imovane et génériques</i>	5
<b><i>Benzodiazépines anti-convulsivantes</i></b>	Clonazépam	<i>Rivotril</i>	19-60
	Midazolam	<i>Buccolam</i>	1-4

**Annexe n°1 : Benzodiazépines et médicaments apparentés commercialisés en France en 2018**

Données issues de : « Règles de bon usage des benzodiazépines » (Revet et al., 2018), « Vidal »® (« Vidal.fr », 2019), « Rapport ANSM 2017 sur la consommation des benzodiazépines en France » (A.N.S.M., 2017).

\* : benzodiazépines anxiolytiques, hypnotiques et médicaments apparentés disponibles au C.H. G. Marchant en 2017-2018.

## Annexe n°2 : Prévalence d'utilisation et d'utilisation au long cours des benzodiazépines et médicaments apparentés en France

Article	Date de l'étude	Population	Prévalence d'utilisation des benzodiazépines	Prévalence d'utilisation au long cours	Utilisateurs au long cours / utilisateurs de benzodiazépines
Balter et al. 1984 <i>Current Medical research and Opinion</i>	1981	Population générale, ambulatoire	Prévalence annuelle : <b>15,9%</b>	Prévalence annuelle : < 3 mois : 9,2% > 3 mois : 6,1% (dont > 12 mois : 5%)	France : < 3 mois : 58% > 3 mois : 38,5% > 12 mois : 31,5%
Pelissolo et al. 1996 <i>L'Encéphale</i>	1994-1996	Population générale, ambulatoire	Prévalence annuelle : <b>25 à 30%</b>	Prévalence annuelle : 5 à 7%	
Lecadet et al. 2003 <i>Revue médicale de l'assurance maladie</i>	2000	Population générale ambulatoire	Prévalence annuelle : <b>AX : 17,4%, HY : 8,8%</b> Prévalence annuelle AX Midi-Pyrénées : 17,9% (de 15,9 à 21,2% en fonction des régions) Prévalence annuelle HY Midi-Pyrénées : 9,5% (de 7,7 à 11,6% en fonction des régions) Prévalence annuelle AX Haute Garonne : 18,6% +/-0,3 Prévalence annuelle HY Haute Garonne : 10,4% +/-0,2	Au moins 4 remboursements dans l'année : AX France entière : 7% HY France entière : 3,7% AX-Midi-Pyrénées : 6,6% HY-Midi-Pyrénées : 4,1%	France entière : AX < ou = 3 remboursements : 60% AX > 6 remboursements : 26,3% HY < ou = 1 remboursement : 37,4% HY > 6 remboursements : 27,1%
Lagnaoui et al. 2004 <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i>	2001	Population générale ambulatoire	Prévalence instantanée : <b>7,5%</b>		> 6 mois : 76,5% 3-6 mois : 6,9% 0-3 mois : 16,5%
Gasquet et al. 2005 <i>L'Encéphale</i>	2001-2003	Population générale ambulatoire	Prévalence annuelle (AX et HY) : <b>18,6%</b>		Durée cumulée au cours des 12 derniers mois : < ou = 15j : 44,2% 2 sem.-1 mois : 12,9% 1-3 mois : 13,5% 3-6 mois : 6,7% > 6 mois : 22,7%
Bocquier et al. 2008 <i>Fundamental &amp; Clinical Pharmacology</i>	2005	Population générale, ambulatoire	Prévalence annuelle : <b>15,5%</b> AX : 12,6% / HY : 6,9%	Prévalence annuelle (> 6 mois) : 5,9%	> 6 mois : 37,8%
Bénard-Larivière et al. 2017 <i>Pharmacoepidemiology and drug safety</i>	2006-2012	Population générale ambulatoire	<b>Incidence</b> : 5,9% en 2012 (diminution entre 2006 et 2012 : en particulier HY)		
Panes et al. 2018 <i>European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience</i>	2007-2012	Population générale, ambulatoire			Utilisateurs incidents : AX > 12 semaines : 11,2%-13,1% HY > 4 semaines : 14,5%-15,9%

<b>Bénard-Larivière et al. 2016 <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i></b>	2013	Population générale, ambulatoire	Prévalence annuelle : <b>13,8%</b> AX : 10,6% HY : 6,1%		
<b>Bénard-Larivière et al. 2018 <i>Presse médicale</i></b>	2006- 2015	Population générale, revue de la littérature	Étude 2012-2015 : Prévalence 2015 : <b>13,3%</b> (AX : 10,3%, HY : 5,6%) Incidence HY : 1,5% 2012, 1,2% 2015 Incidence AX : 3,8% en 2012 et 2015		Étude 2006-2015 : 14% des utilisateurs incidents : durée non conforme (en particulier HY) Étude 2007-2008 : 65+ incidents : > ¼ durées non conformes
<b>A.N.S.M. 2017</b>	2015	Population générale, ambulatoire	Prévalence annuelle : <b>13,4%</b> AX : 10,3% / HY : 5,6% Incidence annuelle : 5,4% (AX : 3,8%, HY : 1,2%)		Plus de 6 remboursements : 33%

**Annexe n°2 : Prévalence d'utilisation et d'utilisation au long cours des benzodiazépines et médicaments apparentés en France**

AX = anxiolytiques, HY = hypnotiques

### Annexe n°3 : Prévalence d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés en psychiatrie

Article	Pays	Date de l'étude	Population	Définition de l'utilisateur de benzodiazépine	Prévalence d'utilisation des benzodiazépines
<b>Schmidt et al. 1983</b> <i>Pharmacopsychiatry</i>	Allemagne	1979-1981	Hospitalisations « aiguës »	Prescription d'AX ou d'HY pendant l'hospitalisation	Prévalence : AX : 25,8% HY : 22,4%
<b>Edwards et al. 1984</b> <i>The British Journal of Psychiatry</i>	Royaume-Uni	1981	Hospitalisation	Prescription de bzd AX ou HY le jour d'observation	Prévalence instantanée : AX : 8,1% HY : 25%
<b>Michel et al. 1981</b> <i>The British Journal of Psychiatry</i>	Royaume-Uni	1981	Hospitalisation : aiguë, chronique, de jour	?	Prévalence instantanée : AX : 10% HY : 28%
<b>Muijen et al. 1987</b> <i>The British Journal of Psychiatry</i>	Royaume-Uni	1987	Hospitalisation : 3 services d'admission	Benzodiazépine donnée la veille de l'étude	Prévalence instantanée : - Hôpital A : 20% - Hôpital B : 44% - Hôpital C : 52%
<b>Voirol et al. 1999</b> <i>Pharmacopsychiatry</i>	Suisse	1989	Hospitalisation : aiguë et chronique	Prescription d'une bzd AX ou HY pendant l'hospitalisation	Prévalence (sans les SB) : AX : 42,2% HY : 19,6%
<b>Summers et al. 1998</b> <i>Psychiatric Bulletin</i>	Royaume-Uni	1994	Hospitalisation : service d'admission	Prescription d'une bzd à l'admission/pendant l'hospitalisation/à la sortie	Prévalence instantanée : A l'admission : 33% Pendant hospitalisation : 68% Sortie : 50%
<b>Brunette et al. 2003</b> <i>Psychiatric services</i>	U.S.A.	1990-1997	Patients atteints de troubles mentaux sévères et de comorbidités addictives, ambulatoire	Utilisation de bzd au moins une fois dans l'année	Prévalence annuelle : 18-21%
<b>Gasquet et al. 2005</b> <i>L'Encéphale</i>	France	2001-2003	Population générale avec critères diagnostiques de troubles dépressifs, anxieux ou liés à l'alcool, ambulatoire	Au moins une prescription de bzd dans l'année	Prévalence annuelle : Troubles dépressifs : 43,4% Troubles anxieux : 42,5% Troubles liés à l'alcool : 63%
<b>Wheeler et al. 2007</b> <i>Pharmacy world &amp; science</i>	Nouvelle-Zélande	2002	Hospitalisation : aiguë	Utilisation de bzd pendant l'hospitalisation	Prévalence : 82,6%
<b>Veronese et al. 2007</b> <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i>	Italie	2005	Ambulatoire et hospitalier	Au moins une prescription de bzd dans l'année	Prévalence annuelle : 30,2%
<b>Hallahan et al. 2009</b> <i>Psychiatric Bulletin</i>	Irlande	2007	Hospitalisation : service d'admission	Prescription d'une bzd AX ou HY pendant la période d'hospitalisation	Prévalence : AX (hors SB) : 51% HY (hors SB) : 24%

					AX SB : 66% HY SB : 23%
<b>Peters et al. 2015</b> <i>General Hospital Psychiatry</i>	U.S.A.	2008- 2011	Sortie d'hospitalisation	Prescription d'une bzd sur ordonnance de sortie	Prévalence : 36%
<b>Maric et al. 2017</b> <i>Psychiatry Research</i>	Serbie, Croatie, Macédoine	2015	Sortie d'hospitalisation	Prescription d'une bzd sur ordonnance de sortie	Prévalence : 81,9%

**Annexe n°3 : Prévalence d'utilisation des benzodiazépines et médicaments apparentés dans la population de patients atteints de troubles psychiatriques**

AX = anxiolytiques, HY = hypnotiques, BZD = benzodiazépines, SB = si besoin

## Annexe n°4 : Prévalence d'utilisation et d'utilisation au long cours des benzodiazépines et médicaments apparentés en psychiatrie

Article	Pays	Date de l'étude	Population	Définition de l'utilisateur de benzodiazépine	Prévalence d'utilisation des benzodiazépines	Définition de l'utilisation au long cours	Prévalence d'utilisation au long cours	Utilisateurs au long cours / Utilisateurs bzd
<b>Laux et al. 1987</b> <i>Acta Psychiatrica Scandinavica</i>	Allemagne	1984	Hospitalisation : service de psychiatrie générale, d'addictologie et psychothérapeutique	Présence d'une prescription de benzodiazépine au moment de l'étude		> 3 mois	Prévalence instantanée : 25% Incidence trimestrielle : 18,5%	
<b>Ishigooka et al. 1998</b> <i>Psychiatry and Clinical Neurosciences</i>	Japon	1990-1991	Ambulatoire : neuro-psychiatrie	Prescription de bzd hypnotiques dont zopiclone lors de la première visite				> 6 mois : env. 28% > 1 an : env. 20%
<b>Hardy et al. 1999</b> <i>European Psychiatry</i>	France	1993	Hospitalisation complète	Au moins une prise au cours de la période d'observation	Prévalence vie entière : 96,8% Prévalence trimestrielle : 85,4% Prévalence hebdomadaire : 76,6%		> ou = 3 mois : 52,1%	
<b>Paton et al. 2000</b> <i>Psychiatric Bulletin</i>	Royaume-Uni	1998	Schizophrénie + lit de réhabilitation + bzd depuis > 6 semaines	Prescription de bzd > 6 semaines le jour d'inclusion		> 6 semaines	9,2% des patients (de réhabilitation)	
<b>Valenstein et al. 2004</b> <i>The American Journal of Psychiatry</i>	U.S.A.	2000-2001	Ambulatoire : vétérans ayant un diagnostic de dépression	Au moins une prescription de bzd dans l'année	Prévalence annuelle : 36%	> ou = 90 jours		> ou = 90 jours : 78% > ou = 180 jours : 61%
<b>Haw et al. 2007</b> <i>Journal of psychopharmacology</i>	Royaume-Uni	2005	Hospitalisation	Prescription de bzd au moment de l'étude	Prévalence instantanée : 18,7%	> 6 mois		> 6 mois : 83,4%
<b>Choke et al. 2007</b> <i>Psychiatric Bulletin</i>	Royaume-Uni	2005	Hospitalisation : aiguë	Prescription de lorazépam pendant l'hospitalisation	Prévalence : 81,4%	> 1 an		> 1 an : 14%
<b>Wu et al. 2011</b> <i>Psychiatric services</i>	Taïwan	2005	Ambulatoire : patients atteints de schizophrénie, >18 ans	Au moins une prescription de bzd en 2005	Prévalence annuelle : 79,2%	> 180 jours	> 6 mois : $1840/3690*100 = 49,9\%$	> 6 mois : 62,9%
<b>Li et al. 2014</b> <i>Perspectives in Psychiatric Care</i>	Chine	?	Hospitalisation et ambulatoire : patients	Utilisation d'une benzodiazépine au moment de l'étude	Prévalence instantanée : 43,3%	> 3 mois	Prévalence instantanée : 36,2%	

			avec diagnostic de dépression					
<b>Huthwaite et al. 2014</b> <i>Australasian Psychiatry</i>	Nouvelle-Zélande	?	Patient pris en charge par un psychiatre, hospitalisation ou ambulatoire	Prescription d'un hypnotique au moment de l'étude				Zopiclone > 3 mois : Ambulatoire : 68% Hospitalisation : 33% Benzodiazépines > 1 mois : 75% > 1 an : 50%
<b>Johnson et al. 2018</b> <i>Pharmacy practice</i>	Ecosse	2012	Sortie d'hospitalisation (services d'admission) puis ambulatoire	Prescription de bzd à la sortie et dans les 12 mois après la sortie	Prévalence à la sortie : 30%	> 4 semaines	Prévalence annuelle : $14/74*100 = 18,9\%$	> 6 mois : $14/22 = 63,6\%$
<b>Peritogiannis et al. 2016</b> <i>Journal of Neurosciences in Rural Practice</i>	Grèce	2015	Ambulatoire : patients atteints de troubles psychotiques, rural			> 6 mois	Prévalence annuelle : 39%	
<b>Bushnell et al. 2017</b> <i>JAMA Psychiatry</i>	U.S.A.	2001-2014	Ambulatoire ou hospitalisation : diagnostic de dépression + initiation d'un atd, pas d'antidépresseur ni de bzd l'année d'avant	Première prescription de bzd dans les 30 jours suivant l'initiation de l'antidépresseur	Incidence : 10,6% (incidence en 2001 : 6,1% ; en 2012 : 12,5%)	> ou = 6 mois		> ou = 6 mois : 12,3% > ou = 1 an : 5,7%
<b>Panes et al. 2018</b> <i>Presse médicale</i>	Revue de la littérature : 14 études dont France		Hospitalisation surtout mais aussi ambulatoire		Sortie d'hospitalisation : de 33 à 81,9% Hospitalisation : 83% Trouble bipolaire : de 25% à 66% Phase aiguë de manie : 44% Schizophrénie : de 27,5% à 79% Troubles anxieux : 31% Trouble panique : 55% TDC : incidence : 10,6% / prévalence 36%	Mésusage = durée supérieure aux recommandations		Dépression, ambulatoire : 8,3% à 78% Schizophrénie, ambulatoire : 63% Schizophrénie, hospitalisation : 91%

**Annexe n°4 : Prévalence d'utilisation et d'utilisation au long cours des benzodiazépines et médicaments apparentés dans la population de patients atteints de troubles psychiatriques**  
AX = anxiolytiques, HY = hypnotiques, BZD = benzodiazépines, TDC : trouble dépressif caractérisé, env. : environ, ATD : antidépresseur

## Annexe n°5 : Déclaration de conformité à la méthodologie de référence



RÉCÉPISSÉ

**DÉCLARATION DE CONFORMITÉ À  
UNE MÉTHODOLOGIE DE  
RÉFÉRENCE**

Numéro de déclaration

**2193198 v 0**

du 26 mai 2018

Madame BINSON MATHILDE  
CENTRE HOSPITALIER GERARD MARCHANT  
134 ROUTE D'ESPAGNE  
31057 TOULOUSE

**À LIRE IMPÉRATIVEMENT**

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr).

### Organisme déclarant

**Nom** : CENTRE HOSPITALIER GERARD MARCHANT

**Service** : DIRECTION DE L'ACTIVITE HOSPITALIERE DES  
FINANCES ET DU SYSTEME D'INFORMATION

**Adresse** : 134 ROUTE D'ESPAGNE

**Code postal** : 31057

**Ville** : TOULOUSE

**N° SIREN ou SIRET** :

263100133 00010

**Code NAF ou APE** :

8610Z

**Tél.** : 0561437777

**Fax.** :

### Traitement déclaré

**Finalité** : MR3 - Recherches dans le domaine de la santé sans recueil du consentement

**Transferts d'informations hors de l'Union européenne** : Non

Fait à Paris, le 26 mai 2018  
Par délégation de la commission

Isabelle FALQUE PIERROTIN  
Présidente

## Annexe n°6 : Feuille d'information sur l'inclusion

EXEMPLAIRE A REMETTRE AU PATIENT

Nom :  
Prénom :

### Information concernant l'inclusion dans un protocole de recherche

Madame, monsieur,

Conformément à l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique modifié par la Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 – art. 1 (V), je vous informe que  **votre dossier médical a été inclus le 14/06/2018 dans un protocole de recherche.**

Ce protocole de recherche s'inscrit dans le cadre d'une thèse dont le but est d'étudier les modalités de prescription des benzodiazépines et apparentés au centre hospitalier Gérard Marchant en étudiant tout particulièrement la durée mais également le profil des patients à qui sont prescrits les benzodiazépines et apparentés (âge/sexe/catégorie diagnostique/soins ambulatoires ou hospitaliers), le pourcentage de patients ayant une prescription, le nombre par patient, le respect des posologies maximales, la part des différentes benzodiazépines et apparentés dans la prescription, les voies utilisées, l'association à d'autres médicaments (psychotropes ou pouvant entraîner des interactions ou des effets indésirables).

Les informations de votre dossier utilisées dans le cadre de l'étude seront les suivantes :

- Âge.
- Sexe.
- Catégorie diagnostique (codage CIM10).
- Mode de suivi : hospitalisation ou suivi ambulatoire.
- Pour les benzodiazépines et apparentés : existence d'une prescription de benzodiazépine et/ou apparentés/nom des benzodiazépines et apparentés/durée de traitement (date de début-date de fin) /nombre/posologie/forme galénique/voie d'administration.
- Nombre et nom des différents traitements associés prescrits.

Il s'agit d'une étude rétrospective : les données recueillies concernent la période de l'année précédant l'inclusion.

Les résultats obtenus seront publiés sous forme de thèse de médecine. Le traitement des données ne sera fait que par une seule personne (Mlle M. BINSON).

Il s'agit d'une étude de dossier épidémiologique non interventionnelle, descriptive et rétrospective : **aucune participation de votre part n'est nécessaire.**

Le bénéfice attendu de cette recherche est l'étude des pratiques de prescription des benzodiazépines et apparentés (en particulier la durée) afin de pouvoir, dans un second temps, ajuster les pratiques professionnelles.

Le traitement des données débutera à partir du 1<sup>er</sup> juillet 2018.

**Votre participation est facultative** : vous êtes libre de refuser de participer à la recherche à tout moment, et par tout moyen, sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait, conformément aux 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> alinéas de l'article 56 de la loi Informatique et Libertés.

Vous disposez également d'un droit d'accès et de rectification des données conformément aux articles 39 et 40 de la loi Informatique et Libertés.

**Vous pouvez exercer vos droits à tout moment** en vous adressant à Mlle M. BINSON, par mail, à l'adresse suivante : [thesebenzodiazepines@gmail.com](mailto:thesebenzodiazepines@gmail.com) ou par l'intermédiaire de votre médecin.

Cette recherche a fait l'objet d'un engagement de conformité à la méthodologie de référence MR-003 auprès de la CNIL le 24 mai 2018 et a obtenu l'autorisation de mettre en œuvre le traitement le 26 mai 2018.

Fait à Toulouse, le 14/06/2018  
Mathilde BINSON, interne en psychiatrie

## Annexe n°7 : Clause de confidentialité



### Clause de confidentialité Centre Hospitalier Gérard MARCHANT

Le personnel utilisateur s'engage au respect des règles de sécurité de l'information et notamment de la confidentialité lors de ses interventions.

Les données informatiques dans les applicatifs, supports et documents fournis par le Centre Hospitalier Gérard Marchant à « M./Mme. Mathilde Binon » restent la propriété du Centre Hospitalier Gérard Marchant.

Les données contenues dans ces applicatifs et documents sont **strictement couvertes par le secret professionnel** (article 226-13 du code pénal), il en va de même pour toutes les données dont « M./Mme. Mathilde Binon » pourrait prendre connaissance à l'occasion de ses interventions.

Conformément à l'article 34 de la loi informatique et libertés modifiée, le personnel utilisateur s'engage à prendre toutes précautions utiles afin de préserver la sécurité des informations et notamment d'empêcher qu'elles ne soient déformées, endommagées ou communiquées à des personnes non autorisées.

Le personnel utilisateur s'engage donc à respecter les obligations suivantes :

- ne prendre aucune copie des données, documents et supports d'informations qui lui sont confiés, à l'exception de celles nécessaires à l'exécution de la présente prestation prévue à la mission, l'accord préalable d'un responsable de l'établissement est nécessaire ;
- ne pas utiliser les documents et informations traités à des fins autres que celles spécifiées dans la mission ;
- ne pas divulguer ces documents ou informations nominatives à d'autres personnes, qu'il s'agisse de personnes privées ou publiques, physiques ou morales ;
- prendre toutes mesures permettant d'éviter toute utilisation détournée ou frauduleuse des fichiers et données informatiques en cours d'exécution de la mission et à posteriori ;
- prendre toutes mesures de sécurité, notamment matérielle, pour assurer la conservation et l'intégrité des documents et informations traités pendant la durée de la mission ;
- et en fin de mission à procéder à la destruction de tous fichiers manuels ou informatisés stockant les informations nominatives.

Le personnel utilisateur est tenu par le secret professionnel.

Il prend toutes les précautions pour maintenir l'anonymat des personnes qu'il forme et des données auxquelles il a accès. En particulier, il ne communique aucune information à un tiers sur des données personnelles et nominatives.

Le Centre Hospitalier Gérard Marchant se réserve le droit de procéder à toute vérification qui lui paraîtrait utile pour constater le respect des obligations précitées par le personnel utilisateur.

En cas de non-respect des dispositions précitées, la responsabilité de l'utilisateur peut être également engagée sur la base des dispositions des articles 226-16 et 226-24 du code pénal.

Date : 24/05/18

Nom et prénom :

Mathilde Binon

Signature :

## Annexe n°8 : Caractéristiques des patients inclus le 14 juin 2018

	Population totale		Patients n'ayant pas de benzodiazépine		Utilisateurs de benzodiazépines*		Utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques		Utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés	
	n =	%	n =	%	n =	%	n =	%	n =	%
<b>Nombre total de patients</b>	254		77		177		161		68	
<b>Sexe</b>										
Hommes	179	<b>70,47</b>	52	<b>67,53</b>	127	<b>71,75</b>	115	<b>71,43</b>	51	<b>75,00</b>
Femmes	75	29,53	25	32,47	50	28,25	46	28,57	17	25,00
<b>Âge (ans)</b>										
18-39	92	36,22	24	31,17	68	38,42	61	37,89	34	<b>50,00</b>
40-64	117	<b>46,06</b>	35	<b>45,45</b>	82	<b>46,33</b>	76	<b>47,20</b>	26	38,24
65 +	45	17,72	18	23,38	27	15,25	24	14,91	8	11,76
<b>Diagnostic principal</b>										
F00-F09	14	5,51	5	6,49	9	5,08	9	5,59	1	1,47
F10-F19	2	0,79	0	0,00	2	1,13	2	1,24	0	0,00
F20-F29 (sauf F25)	141	<b>55,51</b>	51	<b>66,23</b>	90	<b>50,85</b>	80	<b>49,69</b>	37	<b>54,41</b>
F25	33	12,99	5	6,49	28	15,82	25	15,53	12	17,65
F30-F39 (sauf F32-F33)	20	7,87	4	5,19	16	9,04	15	9,32	9	13,24
F32-F33	5	1,97	0	0,00	5	2,82	4	2,48	4	5,88
F40-F48	2	0,79	1	1,30	1	0,56	1	0,62	0	0,00
F50-F59	1	0,39	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
F60-F69	8	3,15	3	3,90	6	3,39	5	3,11	2	2,94
F70-F79	13	5,12	4	5,19	9	5,08	9	5,59	1	1,47
F80-F89	9	3,54	2	2,60	7	3,95	7	4,35	1	1,47
F90-F98	1	0,39	1	1,30	0	0,00	0	0,00	0	0,00
F99	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G10	5	1,97	1	1,30	4	2,26	4	2,48	1	1,47
<b>Diagnostics associés</b>										
F00-F09	5	1,97	2	2,60	3	1,69	3	1,86	0	0,00
F10-F19	46	18,11	11	14,29	35	19,77	29	18,01	18	26,47
F20-F29 (sauf F25)	2	0,79	0	0,00	2	1,13	2	1,24	0	0,00
F25	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
F30-F39 (sauf F32-F33)	2	0,79	1	1,30	1	0,56	1	0,62	0	0,00
F32-F33	1	0,39	1	1,30	0	0,00	0	0,00	0	0,00
F40-F48	1	0,39	0	0,00	1	0,56	1	0,62	1	1,47
F50-F59	1	0,39	0	0,00	1	0,56	1	0,62	1	1,47
F60-F69	8	3,15	1	1,30	7	3,95	5	3,11	4	5,88
F70-F79	14	5,51	4	5,19	10	5,65	9	5,59	3	4,41
F80-F89	3	1,18	0	0,00	3	1,69	3	1,86	0	0,00
F90-F98	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
F99	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G40	10	3,94	7	9,09	3	1,69	3	1,86	0	0,00

**Annexe n°8 : Caractéristiques des patients inclus le 14 juin 2018**

\* Anxiolytiques + hypnotiques et médicaments apparentés

**Annexe n°9 : Caractéristiques des utilisateurs incidents et prévalents au cours des 9 mois précédant l'inclusion**

	Utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques				Utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et/ou médicaments apparentés			
	Incidents		Prévalents		Incidents		Prévalents	
	n =	%	n =	%	n =	%	n =	%
<b>Nombre total de patients</b>	80		111		52		50	
<b>Sexe</b>								
Hommes	58	<b>72,5</b>	79	<b>71,17</b>	35	<b>67,31</b>	35	<b>70,00</b>
Femmes	22	27,5	32	28,83	17	32,69	15	30,00
<b>Âge (ans)</b>								
18-39	44	<b>55,00</b>	30	27,03	29	<b>55,77</b>	14	28,00
40-64	32	40,00	57	<b>51,35</b>	20	38,46	25	<b>50,00</b>
65 +	4	5,00	24	21,62	3	5,77	11	22,00
<b>Diagnostic principal</b>								
F00-F09	1	1,25	9	8,11	0	0,00	1	2,00
F10-F19	0	0,00	2	1,80	0	0,00	2	4,00
F20-F29 (sauf F25)	45	<b>56,25</b>	53	<b>47,75</b>	25	<b>48,08</b>	30	<b>60,00</b>
F25	13	16,25	18	16,22	8	15,38	9	18,00
F30-F39 (sauf F32-F33)	9	11,25	9	8,11	8	15,38	4	8,00
F32-F33	2	2,50	2	1,80	3	5,77	0	0,00
F40-F48	0	0,00	1	0,90	0	0,00	0	0,00
F50-F59	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
F60-F69	3	3,75	3	2,70	3	5,77	0	0,00
F70-F79	3	3,75	6	5,41	0	0,00	2	4,00
F80-F89	3	3,75	5	4,50	3	5,77	2	4,00
F90-F98	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
F99	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G10	1	1,25	3	2,70	2	3,85	0	0,00
<b>Diagnostics associés</b>								
F00-F09	0	0	3	2,70	0	0	1	2,00
F10-F19	14	17,50	22	19,82	10	19,23	13	26,00
F20-F29 (sauf F25)	0	0	2	1,80	0	0	1	2,00
F25	0	0	0	0	0	0	0	0
F30-F39 (sauf F32-F33)	1	1,25	0	0	1	1,92	0	0
F32-F33	1	1,25	0	0	0	0	1	2,00
F40-F48	0	0	1	0,90	0	0	1	2,00
F50-F59	1	1,25	0	0	1	1,92	0	0
F60-F69	3	3,75	4	3,60	2	3,85	3	6,00
F70-F79	1	1,25	9	8,11	1	1,92	5	10,00
F80-F89	1	1,25	2	1,80	0	0	0	0
F90-F98	0	0	0	0	0	0	0	0
F99	0	0	0	0	0	0	0	0
G40	0	0	4	3,60	0	0	0	0

Annexe n°9 : Caractéristiques des utilisateurs incidents et prévalents au cours des 9 mois précédant l'inclusion

**Annexe n°10 : Facteurs de risque d'utilisation et d'utilisation au long cours des benzodiazépines et médicaments apparentés en population générale**

Facteurs de risque	Utilisation	Utilisation au long cours	Réf.	
<b>Liés à l'utilisateur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ âge</li> <li>- Femme</li> <li>- Antécédent d'utilisation de BZD</li> <li>- Comorbidité somatique, maladie chronique, stress, douleur</li> <li>- Problème de santé mental</li> <li>- Antécédent de trouble anxieux, de trouble de l'usage de l'alcool, de trouble de l'humeur</li> <li>- Utilisation d'antipsychotique</li> <li>- Chômage, revenus faibles</li> </ul>	<p align="center"><b>Durée supérieure aux recommandations</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nouveaux utilisateurs : Plus de 65 ans</li> <li>- Maladie chronique</li> <li>- Antécédent d'hospitalisation ou de traitement par psychotrope dans les 6 mois précédant la date de début de la BZD</li> </ul>	(Bocquier et al., 2008; Lagnaoui et al., 2004; Neutel, 2005; Subramaniam et al., 2013)	(Panes, Pariente, et al., 2018)
		<p align="center"><b>Utilisation chronique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation avec ↑ âge : sujets âgés ++</li> <li>- Comorbidité somatique, maladie chronique</li> <li>- Trouble psychiatrique, antécédent d'abus d'alcool, état de santé psychique (moins bon)</li> <li>- Hospitalisation : résultats mixtes</li> <li>- Antécédent d'utilisation de BZD +++</li> <li>- Antécédent de prescription d'antidépresseur et/ou d'antipsychotique</li> <li>- Antécédent de PEC par un psychiatre</li> </ul>		(Bocquier et al., 2008; Fang et al., 2009; Kurko et al., 2015; Neutel, 2005; Zandstra, Furer, Van de Lisdonk, et al., 2002)
<b>Liés à la prescription</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prescription concomitante d'antidépresseur ou d'antipsychotique</li> </ul>	<p align="center"><b>Utilisation chronique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Demi-vie courte et haute puissance d'action, association de BZD de demi-vie courte et de demi-vie longue</li> <li>- Dosage ++</li> <li>- Prescription concomitante d'au moins 2 BZD</li> <li>- Prescription concomitante d'antidépresseur, d'antipsychotique</li> </ul>	(Bocquier et al., 2008; Neutel, 2005)	(Bocquier et al., 2008; Fang et al., 2009; Kurko et al., 2015; Neutel, 2005)
<b>Liés au prescripteur</b>		<p align="center"><b>Durée supérieure aux recommandations</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Première prescription par un psychiatre</li> </ul>		(Panes, Pariente, et al., 2018)
		<p align="center"><b>Utilisation chronique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre plus important de prescripteurs</li> <li>- Longue liste d'attente</li> <li>- Prescriptions qui se chevauchent</li> <li>- Prescription par un psychiatre</li> </ul>		(Fang et al., 2009; Kurko et al., 2015)

**Annexe n°10: Facteurs de risque d'utilisation et d'utilisation au long cours des benzodiazépines et médicaments apparentés en population générale**

réf. = références bibliographiques, BZD = benzodiazépines, PEC = prise en charge

**Annexe n°11 : Facteurs de risque d'utilisation et d'utilisation au long cours des benzodiazépines et médicaments apparentés chez les patients atteints de troubles psychiatriques**

Facteurs de risque	Utilisation	Utilisation au long cours	Réf.	
<b>Liés à l'utilisateur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Utilisateurs atteints de schizophrénie</i> : trouble psychiatrique comorbide</li> <li>- <i>Prescription en sortie d'hospitalisation</i> : âge (+ vieux), trouble plus sévère, plusieurs diagnostics psychiatriques, augmente avec le nombre d'hospitalisations en psychiatrie, diagnostic de psychose</li> <li>- Augmente avec durée de la maladie, diagnostic de trouble de l'humeur, intensité des soins</li> </ul>	<p align="center"><b>Durée supérieure aux recommandations</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Femme</li> <li>- Plus âgé</li> <li>- Dépendance aux sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques</li> <li>- Plus longue durée de maladie</li> <li>- <i>Patients atteints de dépression</i> : augmente avec âge, altération importante du fonctionnement</li> </ul>	(Maric et al., 2017; Peters et al., 2015; Veronese et al., 2007; Wu et al., 2011)	(Hardy et al., 1999; Li et al., 2014; Veronese et al., 2007)
		<p align="center"><b>Utilisation chronique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Utilisateurs atteints de troubles psychotiques</i> : antécédent d'abus d'alcool ou d'autres substances.</li> <li>- <i>Utilisateurs atteints de schizophrénie</i> : âge (+ vieux), plus longue durée de maladie.</li> <li>- <i>Utilisateurs atteints de dépression</i> : augmente avec âge, prescription d'opioïdes récente</li> </ul>		(Bushnell et al., 2017; Peritogiannis et al., 2016; Wu et al., 2011)
<b>Liés à la prescription</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Utilisateurs atteints de schizophrénie</i> : utilisation de 2 (ou plus) AP, utilisation concomitante de thymorégulateur, ATD ou anticholinergique</li> <li>- <i>Benzodiazépines hypnotiques</i> : dosage plus important</li> <li>- <i>Prescription en sortie d'hospitalisation</i> : prescription d'ATD ou de thymorégulateur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Utilisateurs atteints de schizophrénie</i> : prescription concomitante de thymorégulateur, ATD, agent anticholinergique</li> <li>- <i>Utilisateurs atteints de dépression</i> : benzodiazépine de demi-vie longue, augmente avec la durée de la première prescription</li> </ul>	(Ishigooka et al., 1998; Maric et al., 2017; Wu et al., 2011)	(Bushnell et al., 2017; Wu et al., 2011)
<b>Liés au prescripteur</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Utilisateurs atteints de dépression</i> : diagnostic de dépression posé par un psychiatre</li> </ul>		(Bushnell et al., 2017)

**Annexe n°11 : Facteurs de risque d'utilisation et d'utilisation au long cours des benzodiazépines et médicaments apparentés chez les patients atteints de troubles psychiatriques**

réf. = références bibliographiques, AP = antipsychotique, ATD = antidépresseur

## **Annexe n°12 : Protocoles d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés**

**Proposition d'un protocole d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés**  
(Gallagher, 2013; Haute Autorité de Santé, 2015; Parr et al., 2009; Pottie et al., 2018)

1. *Évaluation diagnostique* : le traitement du trouble sous-jacent est un préalable prioritaire et nécessaire à la dé-prescription.

- Recherche d'une étiologie à l'anxiété et/ou à l'insomnie.
- Recherche de comorbidités pouvant compliquer l'arrêt du traitement.

### *2. Consultation(s) d'arrêt :*

- Travailler en collaboration avec le patient : travailler l'alliance et l'adhésion à l'arrêt.  
Rendre le patient acteur de son arrêt est fondamental.
- Évaluer les capacités du patient à arrêter le traitement :
  - Motivation et adhésion à l'arrêt.
  - Attentes du patient.
  - Qualité du soutien social et médical.
  - Existence d'antécédents de complications lors de l'arrêt d'un traitement par benzodiazépine ou médicament apparenté.
  - Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines.
  - Degré de dépendance au traitement.
  - Situations nécessitant une adaptation de la stratégie : symptômes de sevrage, posologies élevées, usage chronique, autres types de mésusages, trouble addictif associé, trouble psychiatrique associé...
- Informer le patient et les autres acteurs des soins, voire l'entourage, du sevrage.
- Planifier un arrêt progressif :
  - Durée : de plusieurs semaines (4 à 10 semaines le plus souvent) à plusieurs mois si nécessaire.

- Vitesse (posologie et fréquence) de décroissance : doit être décidée avec le patient. Une réduction de 25% de la posologie toutes les 2 semaines puis de 12,5% toutes les 2 semaines à l'approche de l'arrêt peut être proposée en première intention.
- Le médecin peut éventuellement proposer un calendrier de décroissance posologique (disponible sur le site de la H.A.S. à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r01\\_form\\_arret\\_des\\_bzd\\_calendrier\\_de\\_suivi\\_2013-03-14\\_16-00-6\\_693.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r01_form_arret_des_bzd_calendrier_de_suivi_2013-03-14_16-00-6_693.pdf)) qui permet d'augmenter l'alliance et la participation du patient à l'arrêt.
- Switch éventuel vers une benzodiazépine de demi-vie intermédiaire (Chouinard, 2006; Revet et al., 2018).
- La substitution par un autre traitement médicamenteux n'a pas montré de bénéfice (Parr et al., 2009).

### **3. *Suivi du patient au cours et après le sevrage :***

- Rythme de suivi adapté au patient : rapproché jusqu'à 1 semaine après l'arrêt puis plus espacé pendant 6 mois après l'arrêt.
- Adaptation du suivi si situation particulière (syndrome de sevrage, risque d'échec...) : appels réguliers, délivrance fractionnée, passages d'IDE au domicile, ...
- Rechercher et prendre en charge les symptômes de sevrage, de rebond, d'éventuelles conséquences à l'arrêt (ex : aggravation/apparition de conduites addictives ou d'un trouble psychique sous-jacent).
- Entretiens motivationnels, renforcement positif.

## **Adaptation de la stratégie d'arrêt en cas d'utilisation au long cours**

1. ***Évaluation diagnostique*** : voir ci-dessus
2. ***Consultation(s) d'arrêt*** : voir ci-dessus + adaptation de certains points :
  - L'alliance et l'adhésion au projet d'arrêt sont essentielles. Elles devront être travaillées pendant plusieurs mois voire plusieurs années si nécessaires. Elles peuvent permettre de proposer un projet de diminution initial dans un but d'arrêt à plus long terme.

- Le rythme d'arrêt devra être plus lent (plusieurs mois à plusieurs années si nécessaire), adapté au rythme du patient et à l'éventuelle apparition de symptômes de sevrage (Pottie et al., 2018).
- Là encore, il n'y a pas d'indication à substituer la benzodiazépine par un autre traitement médicamenteux pour l'arrêt (Baandrup et al., 2018), les stratégies d'accompagnement non médicamenteuses (T.C.C., interventions minimales, entretiens standardisés, relaxation) devant être privilégiées (Darker et al., 2015; Haute Autorité de Santé, 2017, 2018b).

### 3. *Suivi du patient au cours et après le sevrage :*

- Les consultations de suivi devront être plus rapprochées.
- Le praticien devra être particulièrement vigilant à l'apparition de symptômes de sevrage (risque plus élevé). Une liste de ces symptômes peut être remise au patient.
- En cas de difficultés importantes à l'arrêt, certaines mesures peuvent être mises en place, en collaboration avec le patient : « *délivrance unique, pharmacie de délivrance, contrat médecin C.P.A.M.* » (Collège national des universitaires en psychiatrie et al., 2016).
- En cas d'échec de l'arrêt, le patient doit être encouragé à retenter ultérieurement et les raisons de cet échec doivent être analysées avec lui.

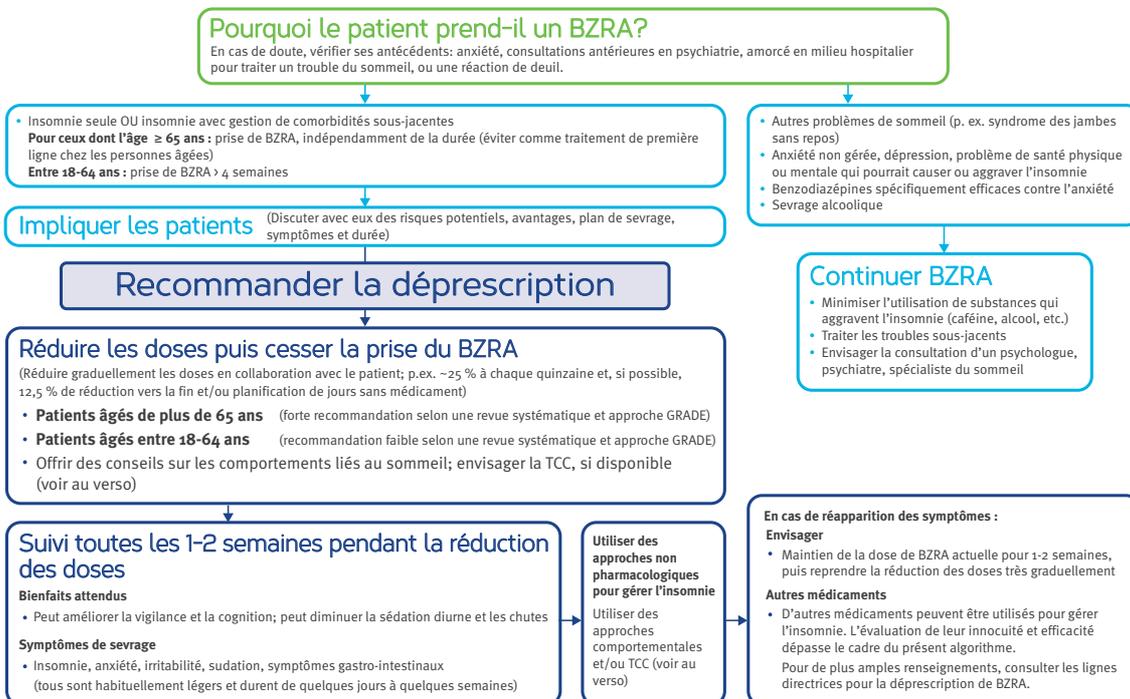
« *Si l'objectif de la démarche est l'arrêt, l'obtention d'une diminution de posologie doit déjà être considérée comme un résultat favorable* » (Haute Autorité de Santé, 2015).

# Annexe n°13 : Algorithme de dé-prescription

(Auteurs : *deprescribing.org*, *Bruyère Research Institute*)

Août 2018

 [deprescribing.org](http://deprescribing.org) | Algorithme de déprescription des benzodiazépines et "Z-drugs" (BZRA)



© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.  
Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.  
Contact : [deprescribing@bruyere.org](mailto:deprescribing@bruyere.org) ou visiter le site [deprescribing.org](http://deprescribing.org) pour de plus amples renseignements.

Pottle K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski C, Welch V, Holbrook A, Boyd C, Swenson JR, Ma A, Farrell B. Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing benzodiazepine receptor agonists. *Can Fam Physician* 2018;64:339-51 (ang), e209-24 (Fr).



[deprescribing.org](http://deprescribing.org)

INSTITUT DE RECHERCHE

**Bruyère**  
RESEARCH INSTITUTE



OPEN  
ONTARIO PHARMACY  
EVIDENCE NETWORK

---

**STUDY OF THE USE OF BENZODIAZEPINES AND Z-DRUGS IN A  
PSYCHIATRIC HOSPITAL IN FRANCE**

---

**ABSTRACT:**

The aim of this study was to evaluate the appropriate use of benzodiazepines and z-drugs in patients of a specialized psychiatric hospital center of Occitanie in France, focusing on following or not the guidelines on the duration of treatment.

We carried out a transversal descriptive study in the hospital center Gérard Marchant in Toulouse. Furthermore, from the included population, we created a cohort of new users by looking at the use in the previous nine-month period.

This study showed too long periods of use in a large number of benzodiazepines and z-drugs users. A large-scale study would lead to more representative results and would provide data on the characteristics of users, including chronic users, in order to change our practices.

---

ADMINISTRATIVE DISCIPLINE: Psychiatry

---

KEY-WORDS: benzodiazepines, psychiatry, anxiolytics, hypnotics, chronic use

---

**TITLE AND ADDRESS OF THE LABORATORY:**

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

SUPERVISOR: Doctor Axel BOURCIER

---

**ÉTUDE DE L'UTILISATION DES BENZODIAZÉPINES ET  
MÉDICAMENTS APPARENTÉS DANS UN CENTRE HOSPITALIER  
SPÉCIALISÉ D'OCCITANIE EN FRANCE**

---

RÉSUMÉ EN FRANCAIS :

L'objectif de cette thèse était d'évaluer le bon usage des benzodiazépines et des médicaments apparentés chez les patients d'un centre hospitalier spécialisé de psychiatrie en France en se focalisant sur le respect ou non des durées de prescription.

Nous avons réalisé une étude descriptive transversale au C.H. Gérard Marchant de Toulouse. Puis, à partir de la population incluse, nous avons recréé une cohorte de nouveaux utilisateurs en regardant l'utilisation au cours des 9 mois précédents.

Cette étude montrait un mésusage fréquent concernant les durées de prescription. Une étude à grande échelle permettrait d'obtenir des résultats plus représentatifs et de s'intéresser aux caractéristiques des utilisateurs, notamment chroniques, afin de modifier nos pratiques.

---

TITRE EN ANGLAIS :

*Study of the use of benzodiazepines and z-drugs in a psychiatric hospital in France.*

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique-Psychiatrie

---

MOTS-CLÉS : benzodiazépines, psychiatrie, anxiolytiques, hypnotiques, utilisation chronique

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Docteur Axel BOURCIER