

## Dossier thématique



## Usages et mésusages des benzodiazépines en population en France

Anne Bénard-Larivière<sup>1,2</sup>, Antoine Pariente<sup>1,2,3</sup>

Disponible sur internet le :

25 octobre 2018

1. University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, 33076 Bordeaux, France
2. DRUGS-SAFE National Platform of Pharmacoepidemiology, 33076 Bordeaux, France
3. University Hospital of Bordeaux, Clinical Pharmacology, 33076 Bordeaux, France

### Correspondance :

Anne Bénard-Larivière. Université de Bordeaux, 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.  
anne.benard@u-bordeaux.fr

### ■ Points essentiels

L'utilisation de benzodiazépines et apparentés à indication anxiolytique et hypnotique en France apparaît toujours excessive, avec la persistance en 2015 d'une prévalence très élevée (13,3 %), en particulier chez le sujet âgé.

Toutefois, une diminution continue des initiations de traitement par benzodiazépines et apparentés à indication hypnotique est observée depuis 2008 ; dans le même temps, l'incidence d'utilisation des benzodiazépines à indication anxiolytique ne semble pas ou très peu diminuer. La très grande majorité des nouveaux utilisateurs (près de 86 %) semblent respecter les durées recommandées d'utilisation.

En regard du nombre élevé de sujets initiant un traitement par benzodiazépines chaque année et des risques potentiellement associés, la fréquence de 14 % de nouveaux utilisateurs présentant des épisodes de traitement prolongés apparaît encore trop importante.

Près de la moitié des utilisateurs de benzodiazépines se trouvent dans une situation exposant à un risque accru de survenue d'effets indésirables, du fait d'interactions médicamenteuses ou de comorbidités à risque vis-à-vis des effets centraux des benzodiazépines.

### ■ Key points

#### Benzodiazepine use and misuse in France

*Benzodiazepine use remains high in France in 2015, especially among the elders.*

*However, encouraging trend is observed regarding hypnotic benzodiazepines initiation: between 2008 and 2015, incident use of hypnotics, including that of Z-drugs, decreased while incident use of anxiolytics remained stable.*

*Most of new benzodiazepine users (86 %) had treatment duration that complies with guidelines.*

*Owing to the high number of user initiating a treatment each year and associated risks, the remaining 14 % of long-term users is of concern. Roughly half of benzodiazepine users presented with comorbidities and concurrent medications increasing the risk of adverse drug reactions, especially central nervous system depressant effects.*

Les phénomènes de tolérance et de dépendance inhérents aux benzodiazépines et apparentés sont à l'origine de règles de prescription strictes : la durée maximale de prescription est limitée à 12 semaines pour les molécules à indication anxiolytique et à 4 semaines pour celles à indication hypnotique (ces durées comprenant la période de sevrage). Des mesures encore plus restrictives ont été prises pour des benzodiazépines pour lesquelles mésusage, abus et détournement ont été fréquemment observés : prescription sur ordonnance sécurisée ; limitation de la durée de prescription, à 28 jours pour les spécialités à base de clorazépate dosées à 20 mg ou plus, et à 14 jours pour le flunitrazépam (retiré du marché en 2013). En plus de ces restrictions réglementaires, des recommandations professionnelles ont été émises par la Haute Autorité de santé (HAS) et l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) afin d'encadrer leur prescription, notamment des recommandations pour limiter les risques « d'attachement » rapide au traitement par benzodiazépines et d'entrée dans une consommation de longue durée, pour favoriser leur arrêt, réduire la proportion de sujets de plus de 65 ans traités par benzodiazépines à demi-vie longue, et la proportion de sujets nouvellement traités par benzodiazépines pendant plus de 12 semaines. En dépit de ces nombreuses mesures, depuis le milieu des années 90, tous les rapports portant sur l'utilisation des benzodiazépines ont souligné l'existence et la persistance d'une consommation excessive de benzodiazépines en France, associée dans de nombreux cas à des durées d'utilisation excédant largement les durées maximales de prescription autorisées.

Dans ce contexte, un renforcement de la surveillance et de la lutte contre le mésusage des benzodiazépines et apparentés apparaît nécessaire [1] ; les données de remboursement de l'assurance maladie offrent l'opportunité de dresser un état des lieux régulier de l'utilisation et du mésusage des benzodiazépines en France et de suivre leur évolution dans le temps. Dans cet objectif, plusieurs travaux ont été réalisés par la plateforme de recherche en pharmacoépidémiologie DRUGS-SAFE (DRUGS Systematized Assessment in real-life Environment) à partir des données de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB, échantillon au 1/97<sup>e</sup> des bénéficiaires de l'assurance maladie, pour lequel l'intégralité des données de remboursement de soins est disponible) [2-7].

## Utilisation

L'évolution de l'utilisation prévalente et incidente des benzodiazépines et apparentées, à indication anxiolytique ou hypnotique, a été décrite de 2012 à 2015, par le biais d'une étude transversale répétée selon un rythme annuel [2]. L'utilisation prévalente a été estimée par le remboursement d'au moins une benzodiazépine au cours de l'année étudiée ; l'utilisation incidente par l'absence de remboursement de benzodiazépines au cours de l'année précédant le premier remboursement de ces médicaments identifié chaque année d'étude.

Les résultats de cette étude confirmaient la persistance d'une consommation importante de benzodiazépines et apparentées à indication anxiolytique ou hypnotique en France en 2015, avec une prévalence globale de 13,3 % (IC95 % : 13,3 à 13,5 %), de 10,3 % (IC95 % : 10,3 à 10,4 %) pour les anxiolytiques et de 5,6 % (IC95 % : 5,6 à 5,7 %) pour les hypnotiques. Toutefois, ces résultats allaient dans le sens d'une diminution de l'utilisation faible mais continue depuis 2012 (-5,7 % de prévalence ; IC95 % : -6,4 à -4,9 %), plus prononcée pour les hypnotiques (-13 %) que pour les anxiolytiques (-4 %). La prévalence augmentait nettement avec l'âge et, quelle que soit la classe d'âge considérée, était toujours supérieure chez les femmes : en 2015, 38,3 % (IC95 % : 37,6 à 38,9 %) des femmes de 80 ans et plus consommaient des anxiolytiques et/ou des hypnotiques. Les benzodiazépines les plus fréquemment utilisées restaient les mêmes sur la période : l'alprazolam suivi du zolpidem puis du bromazépam. La prévalence du bromazépam, benzodiazépine à longue demi-vie ( $\geq 20$  heures), était en baisse depuis 2012 ; toutefois, malgré l'objectif de réduction du nombre de sujets de plus de 65 ans traités par benzodiazépines à demi-vie longue, le bromazépam figurait parmi les benzodiazépines les plus utilisées chez les sujets de 65 ans et plus, avec une prévalence supérieure à 6 %.

Ces données confirmaient également la diminution d'incidence des hypnotiques observée entre 2008 et 2012 dans une précédente étude menée par la même équipe sur les données de l'EGB [5] : l'incidence des hypnotiques apparaissait en diminution continue entre 2012 et 2015, abaissée de 22,1 % (IC95 % : -24,8 à -19,0 %) en 2015 par rapport à l'incidence estimée en 2012. Cette diminution, importante et encourageante en termes relatifs, ne doit pas occulter les limites de la variation d'utilisation dans la population. En tout état de cause, l'incidence

d'utilisation des hypnotiques n'est passée que de 1,5 % en 2012 à 1,2 % en 2015, soit une baisse absolue de 0,3 % en quatre ans. Ce d'autant que dans le même temps, l'incidence d'utilisation des anxiolytiques apparaissait stable (3,8 % ; IC95 % : 3,7 à 3,8 %), maximale chez les femmes de 45 à 64 ans (6,5 % ; IC95 % : 6,4 à 6,7 %). Les benzodiazépines les plus souvent utilisées à l'initiation du traitement restaient les mêmes sur la période, l'alprazolam pour les anxiolytiques et le zolpidem pour les hypnotiques. En 2015 par ailleurs, l'incidence d'utilisation des hypnotiques restait maximale chez les hommes de 80 ans et plus (2,0 % ; IC95 % : 1,7 à 2,2 %).

### Mésusages<sup>4</sup>

Malgré la tendance à la baisse des initiations de traitement par benzodiazépines, du fait d'une diminution d'utilisation des hypnotiques, aucun changement notable n'était observé quant aux modalités d'utilisation incidente de ces traitements : de façon constante sur la période étudiée (2006-2015), environ 14 % des nouveaux utilisateurs de benzodiazépines avaient un premier épisode de traitement d'une durée non conforme aux recommandations, le non-respect de la durée maximale de prescription étant le plus souvent observé pour les traitements à indication hypnotique.

Le respect et l'impact des recommandations de prescription des benzodiazépines émises par la HAS ont été étudiés plus précisément chez les sujets âgés de 65 ans et plus initiant un traitement par benzodiazépines, en comparant la durée des traitements et la demi-vie du produit choisi avant et après la publication de ces recommandations en 2007 et 2008 [3]. Au total, plus d'un quart des nouveaux traitements initiés chez le sujet âgé étaient d'une durée supérieure à celle préconisée et susceptibles d'évoluer vers la chronicité, la difficulté à l'arrêt croissant avec la durée de traitement. Si la majorité (95 %) des traitements hypnotiques était initiée avec un produit conforme aux recommandations, 56 % des nouveaux traitements anxiolytiques concernaient des produits à demi-vie longue, plus susceptibles d'entraîner des complications (troubles cognitifs, chutes, fractures) dans cette population. Par ailleurs, l'impact de la publication des recommandations par la HAS concernant l'utilisation des benzodiazépines chez les personnes âgées apparaissait avoir été au mieux modéré, ayant surtout accompagné sans la modifier significativement une baisse d'utilisation amorcée avant sa diffusion.

Le mésusage des benzodiazépines a également été approché sous l'angle de la prescription dans des situations augmentant le risque de survenue d'effets indésirables (interactions médicamenteuses, comorbidités) [4] : en 2013, près de la moitié (48 %) des utilisateurs prévalents se trouvaient dans une

situation à risque potentiel (53 % chez les sujets âgés de 80 ans et plus). Les interactions médicamenteuses représentaient la situation à risque la plus fréquente : 39 % des utilisateurs prévalents avaient au moins un médicament concomitant lors de la prescription d'une benzodiazépine augmentant le risque de détresse respiratoire (essentiellement des opiacés, antalgiques et antitussifs) et/ou de sédation. Environ 11 % présentaient un terrain à risque vis-à-vis de l'effet dépressur respiratoire des benzodiazépines (broncho-pneumopathie chronique obstructive, asthme ou insuffisance respiratoire sévère), 7 % avaient au moins une comorbidité susceptible d'augmenter le risque de chute, traumatisme et fracture.

L'utilisation non conforme aux recommandations des benzodiazépines a par ailleurs été explorée de façon dynamique parmi les sujets âgés de 50 ans ou plus. Le développement de différentes trajectoires d'utilisation des benzodiazépines a ainsi été étudié pour les benzodiazépines à indication hypnotique d'une part [6], et pour les benzodiazépines à indication anxiolytique d'autre part [7]. Dans l'étude sur les benzodiazépines à indication hypnotique, quatre trajectoires ont été identifiées : une trajectoire d'utilisation occasionnelle, qui concernait 40 % des utilisateurs, une trajectoire d'utilisation chronique et stable (27 % des utilisateurs), une trajectoire d'utilisation croissante (17 % des utilisateurs), et une trajectoire d'utilisation initialement forte et décroissante au cours du temps (16 %). En moyenne au cours d'un suivi de huit ans, les utilisateurs chroniques et stables apparaissaient traités pendant plus de 70 % du temps, contre 8 % pour les utilisateurs occasionnels. Le niveau de comorbidités psychiatriques apparaissait comparable entre les trois trajectoires d'utilisation chronique à l'initiation du traitement ; les sujets développant une utilisation chronique et stable présentaient de surcroît un niveau de comorbidités somatiques plus élevé.

On retrouvait davantage d'utilisateurs occasionnels parmi les sujets traités par benzodiazépines à indication anxiolytique (60 % des utilisateurs). Les autres utilisateurs se partageaient entre une trajectoire d'augmentation rapide de la consommation (10 %), une trajectoire avec diminution tardive de l'utilisation (17 %), et une trajectoire avec augmentation puis diminution de l'utilisation (13 %).

### Synthèse-opinion

La consommation de benzodiazépines à indication anxiolytique et hypnotique en France apparaît toujours problématique. Une prévalence très élevée de consommation de ces médicaments persiste (13,3 % en 2015), dont la diminution au cours des dernières années apparaît au mieux modérée. Cette utilisation est toujours associée à une prévalence importante d'utilisation de médicaments à demi-vie longue chez les personnes âgées, médicaments qui, s'ils font courir un risque moindre de dépendance, sont davantage susceptibles de s'accumuler dans l'organisme. Pour autant, de légères améliorations étaient constatées

<sup>4</sup> Le détournement et l'abus des benzodiazépines dans un but récréatif ne sont pas abordés ici.

en termes d'incidence : l'incidence des traitements par benzodiazépines, du fait des benzodiazépines à indication hypnotique, apparaît en baisse continue depuis 2008. Si le niveau d'incidence des traitements par benzodiazépines à indication anxiolytique apparaissait stable, on observait dans cette classe de médicaments un transfert des médicaments à longue demi-vie vers ceux à courte demi-vie, dans la lignée des recommandations existantes pour les personnes âgées. Enfin, la très grande majorité des nouveaux utilisateurs (86 %) respectent les durées recommandées d'utilisation. L'absence observée d'impact de ces améliorations d'incidence sur la prévalence générale d'utilisation des benzodiazépines confirme le poids des utilisations anciennes dans l'utilisation globale des benzodiazépines en France. Les recommandations existantes portaient jusqu'ici essentiellement sur la conduite d'un nouveau traitement (choix de la molécule, durée de prescription) ; elles semblent donc insuffisamment efficaces pour permettre de réduire le poids de ces utilisations anciennes et prolongées dans l'utilisation globale des benzodiazépines en France. La recommandation de la HAS concernant la stratégie d'arrêt des benzodiazépines a été actualisée en juin 2015 (Haute Auto-

rité de santé. Recommandations de bonne pratique. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. Juin 2015.). Si l'on veut que cette nouvelle recommandation d'arrêt permette de diminuer efficacement la prévalence d'utilisation des benzodiazépines en France, il est nécessaire de l'accompagner en renforçant l'information auprès du grand public et des professionnels de santé concernant l'efficacité des programmes de sevrage évalués, les limites des bénéfices des benzodiazépines, et les risques potentiels que leur emploi fait courir. Ceci semble d'autant plus nécessaire que persiste, au sein de cette utilisation, une fréquence non négligeable de traitements prescrits dans des situations à risque accru d'effets indésirables.

### Financement

cet article est financé par les ressources internes des établissements employant les auteurs.

**Déclaration d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Références

- [1] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé., Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France; 2017, <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>.
- [2] Plateforme DRUGS-SAFE (Drugs Systematized Assessment in real-life Environment). Étude U. Benzo 2015. Utilisation des benzodiazépines en France. Rapport remis à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé le 29 Juin 2015; 2015.
- [3] Plateforme DRUGS-SAFE. (Drugs Systematized Assessment in real-life Environment). Étude du respect des recommandations de bonne pratique concernant l'utilisation des benzodiazépines chez les personnes plus âgées à partir de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires. Rapport remis à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé le 29 Juin 2015; 2015.
- [4] Benard-Laribiere A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, et al. Comorbidities and concurrent medications increasing the risk of adverse drug reactions: prevalence in French benzodiazepine users. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:869-76.
- [5] Benard-Laribiere A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, et al. Trends in incident use of benzodiazepines and Z-drugs in France from 2006 to 2012: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:162-9.
- [6] Verger P, Cortaredona S, Jacqmin-Gadda H, Tournier M, Verdoux H. Eight-year follow-up of hypnotic delivery by adults aged 50 and older from an insurance database. *Sleep* 2017;40.
- [7] Verger P, Mmadi Mrenda B, Cortaredona S, Tournier M, Verdoux H. Trajectory analysis of anxiolytic dispensing over 10 years among new users aged 50 and older. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:328-41.