

État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France

Avril 2017

La rédaction de ce rapport a été coordonnée par Nathalie Richard

Ont participé à la rédaction :

Anne Benard

Sophie Billioti de Gage

Tiphaine Canarelli

Philippe Cavalié

Khodor Chatila

Cédric Collin

Bernard Delorme

Mélanie Leplay

Emilie Monzon

Antoine Pariente

Charlotte Pion



Résumé

Les benzodiazépines et apparentées sont des molécules qui agissent sur le système nerveux central. Elles ont des propriétés hypnotiques, anxiolytiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes.

Rappel des tendances jusqu'en 2012

En janvier 2012, l'Afssaps a publié un premier état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France et son évolution depuis 10 ans. Dans ce rapport, malgré une tendance à la baisse depuis 2000, la consommation des benzodiazépines et molécules apparentées était élevée avec :

- ◆ un français sur cinq en consommant chaque année,
- ◆ une trop longue durée d'exposition d'un nombre élevé de patients.

En janvier 2014, l'actualisation de ce rapport montrait une reprise de la consommation entre 2010 et 2012 en raison de la progression de la consommation des anxiolytiques et des hypnotiques, et ce, malgré la baisse importante de la consommation du myorelaxant tétrazépam et de l'anticonvulsivant clonazépam.

- ◆ L'alprazolam puis le zolpidem et le bromazépam étaient les benzodiazépines les plus consommées.
- ◆ Près de 90 % des prescriptions de benzodiazépines provenaient des médecins généralistes.
- ◆ Les femmes étaient les plus consommatrices de benzodiazépines avec un tiers des femmes de plus de 65 ans qui consommaient une benzodiazépine anxiolytique et 18 % une benzodiazépine hypnotique.
- ◆ Enfin, les durées de consommation étaient trop longues, allant jusqu'à plusieurs années, sans interruption de traitement pour certains patients.

Nouveau bilan sur la consommation des benzodiazépines

Ce présent rapport prolonge l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines et apparentées en France jusqu'en 2015 inclus.

- ◆ En 2015, en France, 20 molécules sont commercialisées. En comparaison de 8 autres pays européens, **la France se situe au 2^{ème} rang de la consommation de benzodiazépines**, derrière l'Espagne ; les états les moins consommateurs étant l'Allemagne et le Royaume-Uni. La France se situe au 3^{ème} rang de la consommation d'hypnotiques et au 2^{ème} rang de la consommation d'anxiolytiques. A noter que la consommation européenne a diminué de 5,1 % entre 2012 et 2015, tandis qu'elle a baissé de 10 % en France.
- ◆ Concernant la consommation française, les données de vente en ville indiquent que **64,6 millions de boîtes de benzodiazépines anxiolytiques** ont été vendues en 2015 (64,9 en 2010) et **46,1 millions de boîtes d'hypnotiques** (48,2 en 2010). **Concernant le clonazépam**, suite à la mise en place en 2011 et 2012 de mesures réglementaires plus strictes encadrant son accès, **sa consommation a diminué de 5 millions de boîtes en 5 années** (0,9 million en 2015 contre 5,9 millions en 2010, soit une diminution de plus de 84 %).

Depuis 2000, la consommation de benzodiazépines a globalement diminué. Cette tendance à la baisse, momentanément interrompue entre 2010 et 2012, s'est poursuivie au cours de ces trois dernières années et s'est même accentuée en 2015.

- ◆ Toutefois, les données actualisées de consommation des benzodiazépines provenant de l'Assurance Maladie (EGB) montrent que le nombre d'utilisateurs de benzodiazépines reste encore très élevé.
- En 2015, environ 13,4 % de la population française a consommé au moins une fois une benzodiazépine quelle que soit l'indication : 10,3 % une benzodiazépine anxiolytique, 5,6 % une benzodiazépine hypnotique et 0,2 % une benzodiazépine à indication anticonvulsivante (clonazépam).
- La proportion d'utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques est en baisse de 5,7 % en 2015 par rapport à 2012. Cette baisse est plus prononcée pour les hypnotiques (-12,8 %) que pour les anxiolytiques (-3,8 %). La prévalence d'utilisation concomitante d'anxiolytiques et d'hypnotiques était également en diminution, passant de 3,1 % en 2012 à 2,7 % en 2015.
- La proportion de français ayant débuté un traitement par benzodiazépines, quelle que soit l'indication, est de 5,4 %. Ainsi, alors que la proportion de la population française ayant initié un traitement par benzodiazépine anxiolytique n'a pas évolué entre 2012 et 2015 (3,8 % correspondant à environ 2,3 millions de patients), une légère baisse d'initiation de benzodiazépines hypnotiques est observée (1,2 % de la population française en 2015, soit environ 744 000 patients, par rapport à 2012 avec 1,5 %).
- Les benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques les plus utilisées sont l'alprazolam (3,8 %), suivi du zolpidem (3,1 %) et du bromazépam (2,7 %). On constate cependant une diminution de l'utilisation de zolpidem et de zopiclone, concordante avec la baisse de consommation des benzodiazépines hypnotiques au cours de la période. Est également observée une diminution de l'utilisation des benzodiazépines anxiolytiques à demi-vie longue au profit d'anxiolytiques à demi-vie courte (alprazolam et oxazépam).
- En 2015, la prévalence d'utilisation des benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques est plus élevée chez les femmes (16,6 %) que chez les hommes (9,7 %) quel que soit l'âge. Cette prévalence augmente avec l'âge et est maximale chez les femmes âgées de 80 ans et plus (38,3 %). Ainsi, 65 % des utilisateurs prévalents de benzodiazépines sont des femmes d'âge médian de 57 ans, dont 36 % de 65 ans ou plus. Les utilisateurs prévalents d'hypnotiques sont plus âgés, avec un âge médian de 60 ans. 40 % de consommateurs de benzodiazépines ont eu au moins un psychotrope concomitant et le plus fréquemment, un antidépresseur (30 %).
- Les nouveaux utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques sont plus jeunes (âge médian de 49 ans et 22 % de sujets de 65 ans et plus, contre un âge médian de 57 ans et 36 % de sujets de 65 ans et plus parmi les utilisateurs prévalents). 28 % ont eu un antidépresseur associé.
- ◆ Les traitements sont initiés par des médecins généralistes dans environ 82 % des cas.
- ◆ La durée du premier épisode de traitement est inférieure ou égale à 28 jours dans environ 76 % des cas et inférieure ou égale à 12 semaines dans 89 à 90 % des cas.
De 2012 à 2014, 14 à 15 % des nouveaux utilisateurs de benzodiazépines ont un premier épisode de traitement d'une durée non conforme aux recommandations, dont environ 2 % de plus d'un an.

- ◆ Le clonazépam représente l'essentiel de la consommation de benzodiazépines anticonvulsivantes : sa prévalence est en baisse depuis 2012, passant de 0,5 à 0,2 % en 2015. L'initiation d'un traitement par clonazépam concerne environ 36 400 personnes (0,1% de la population française). Entre 2012 et 2014, la fréquence des traitements par clonazépam initiés par des médecins généralistes diminue de 50 à 32 %, alors que celle des traitements initiés par des salariés d'établissements publics (spécialité d'exercice inconnue) est en augmentation (passant de 28 à 38 %), ainsi que celles émanant de neurologues libéraux (passant de 12 à 19 %).

Risques liés à l'usage des benzodiazépines

Concernant les risques liés à l'usage des benzodiazépines, les données de la Base nationale de pharmacovigilance enregistrées de 1985 au 31 décembre 2015 rapportent un profil de sécurité déjà bien connu.

- ◆ Ainsi, les **affections du système nerveux** représentent environ 23 % des effets indésirables graves pour les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques avec des cas de somnolence, de comas, des convulsions et, à une fréquence plus faible, des amnésies.
- ◆ Les **affections psychiatriques** représentent 12 % des effets indésirables graves pour les benzodiazépines anxiolytiques et 17 % pour les benzodiazépines hypnotiques, avec majoritairement des états confusionnels.
- ◆ Les **chutes** sont également fréquemment rapportées avec les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques et en particulier chez les personnes âgées. Une récente étude réalisée à partir de la base de données de l'Assurance maladie chez des patients arthrosiques ayant eu une prothèse totale de hanche a montré que l'utilisation de benzodiazépines, était associée à une augmentation du **risque de révision prothétique** avec une relation dose-effet.
- ◆ Concernant l'utilisation de benzodiazépines et **le risque de démence**, beaucoup d'études suggèrent la possibilité d'un lien entre consommation de benzodiazépines et risque de démence chez les sujets âgés. Ce sujet a été discuté au niveau de l'Agence Européenne du médicament qui a considéré qu'aucune action réglementaire n'était nécessaire à ce stade compte tenu du biais prothopathique* présent dans ces études.
- ◆ La prise de benzodiazépines entraîne une **altération des capacités de conduite**. Des études internationales montrent une augmentation de 60 à 80 % du risque d'accidents, ce risque étant multiplié environ par 8 en cas de prise concomitante d'alcool. En France, une importante étude pharmaco-épidémiologique a été menée, mettant en regard les données recueillies par les forces de l'ordre sur les accidents de la circulation avec celles de remboursement des médicaments de l'Assurance Maladie. Il a été mis en évidence une augmentation hautement significative du risque d'accident chez les conducteurs exposés aux benzodiazépines. Depuis 2005, une classification des substances actives susceptibles d'altérer les capacités à conduire un véhicule, a été mise en place sous forme d'un **pictogramme indiquant le niveau de risque** apposé sur le conditionnement externe des médicaments concernés. Tous les médicaments de la famille des benzodiazépines et apparentées relevaient des niveaux de risque les plus élevés (niveau 2 ou 3). Face aux données récentes et au cours de son processus d'actualisation de la classification, l'ANSM a proposé un pictogramme de niveau 3 pour l'ensemble des médicaments de la classe des benzodiazépines et apparentés.

* Un biais prothopathique existe lorsqu'une exposition à un facteur est influencée par les stades précoces de la maladie.

- ◆ Concernant la **prise de benzodiazépines pendant la grossesse**, une étude réalisée par l'Assurance Maladie a estimé que 3,3 % des femmes enceintes en 2014 ont eu au moins une délivrance de benzodiazépine. Aucun effet malformatif n'est attribué à l'exposition aux benzodiazépines au premier trimestre de grossesse. Cependant, l'analyse des études cas témoins retrouve un risque significativement augmenté de fentes labiopalatines avec les benzodiazépines. Depuis cette méta-analyse, aucune nouvelle étude originale investiguant ce risque n'a été identifiée.

De plus, la prise de benzodiazépines en fin de grossesse peut être responsable d'un certain nombre d'effets indésirables chez le fœtus et le nouveau-né tels qu'une hypotonie et des troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles mais peuvent durer 1 à 3 semaines selon la benzodiazépine. À doses élevées, des troubles respiratoires peuvent apparaître ainsi qu'un syndrome de sevrage néo-natal. **Par conséquent, l'utilisation des benzodiazépines est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.**

- ◆ Concernant le **risque de dépendance et d'abus** avec les benzodiazépines : des études sont menées chaque année par le réseau d'addictovigilance auprès des patients présentant une dépendance ou des usagers de drogues. Ces enquêtes classent notamment les benzodiazépines en fonction d'indicateurs de détournement (souffrance à l'arrêt de la substance, cas d'abus et de pharmacodépendance, obtention illégale, dose consommée élevée). En 2015, l'oxazépam et le zolpidem étaient les plus cités chez les patients suivis en médecine générale ; l'oxazépam et le clonazépam étaient les plus fréquemment retrouvés chez les patients des structures spécialisées. L'enquête sur les Ordonnances falsifiées montre que le zolpidem est la benzodiazépine la plus largement citée. Enfin, les benzodiazépines sont également les substances les plus fréquemment impliquées dans les cas de soumission chimique, le zolpidem et le bromazépam étant les plus souvent rapportés.

Mesures mises en place

Les autorités sanitaires ont mis en place depuis plusieurs années un certain nombre de mesures pour améliorer leur bon usage. L'information des professionnels a été améliorée grâce à :

- ◆ l'harmonisation des RCP ;
- ◆ la diffusion de lettres d'information et de recommandations ;
- ◆ des mesures incitatives par l'Assurance maladie ;
- ◆ des mesures réglementaires pour mieux encadrer la prescription et la délivrance des molécules les plus problématiques.

Ainsi, la consommation de benzodiazépines est la plus basse que l'on ait observée depuis 2000 et une décroissance continue semble amorcée depuis 2012.

Cependant, cette diminution reste modeste et le nombre de français consommant des benzodiazépines est encore trop élevé, en particulier dans la population âgée.

Aussi, demeure nécessaire de continuer à mobiliser l'ensemble, des professionnels de santé et de mettre en place une information des patients sur les risques, tout en gardant à l'esprit que, les benzodiazépines bien utilisées constituent des médicaments indispensables dans l'arsenal thérapeutique.

Chiffres clés

- ◆ La France se situe en Europe au **2^{ème} rang** de la consommation de benzodiazépines
- ◆ **117 millions** de boîtes de benzodiazépines ont été vendues en 2015 (131 millions en 2012)
- ◆ **13,4 %** de la population française a eu au moins un remboursement de benzodiazépines dans l'année
- ◆ Le nombre de consommateurs de benzodiazépines a baissé de **5,7%** entre 2012 et 2015 :
 - le nombre de consommateurs de benzodiazépines anxiolytiques a baissé de **3,8 %**
 - le nombre de consommateurs de benzodiazépines hypnotiques a baissé de **12,8%**
- ◆ Le nombre de consommateurs de **clonazépam** a baissé de **84 %** en 5 ans
- ◆ **65%** des utilisateurs de benzodiazépines sont des femmes
- ◆ L'âge médian des consommateurs est de **57 ans**
- ◆ La consommation des benzodiazépines augmente avec l'âge : **38,3 %** des femmes de 80 ans et plus consomment des benzodiazépines
- ◆ **L'alprazolam** est la benzodiazépine la plus utilisée chez les moins de **65 ans**
- ◆ Le traitement par benzodiazépine est initié à **82 %** par un médecin généraliste



Données de contexte

Les médicaments psychotropes recouvrent un ensemble de molécules : les neuroleptiques, les antidépresseurs, les anxiolytiques et les hypnotiques ; ces deux dernières classes étant principalement représentées par les benzodiazépines.

Commercialisées depuis les années 60, les benzodiazépines possèdent des propriétés anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes et anticonvulsivantes. Elles présentent une structure chimique commune formée d'un cycle diazépine fusionné avec un cycle benzène. Des radicaux varient d'une molécule à l'autre ce qui leur confère leur activité spécifique et des paramètres pharmacocinétiques différents (délai d'action, durée d'action, temps d'élimination...). Elles agissent sur le système nerveux central par l'intermédiaire des récepteurs GABA.

Deux molécules hypnotiques sont également rapprochées de cette classe : zolpidem et zopiclone. Bien qu'elles n'aient pas la même structure chimique, elles possèdent un mécanisme d'action et des effets proches des benzodiazépines. Elles sont donc dites « apparentées aux benzodiazépines ».

Ainsi, les benzodiazépines commercialisées en France sont indiquées, selon leur propriété principale, dans le traitement de l'anxiété, des troubles sévères du sommeil et de l'épilepsie.

De nombreux travaux et études portant sur les médicaments psychotropes ont souligné, depuis les années 1990, le niveau élevé de leur consommation en France, en particulier pour les molécules anxiolytiques et hypnotiques principalement représentées par les benzodiazépines [1-5].

Compte tenu de l'importance de la consommation des benzodiazépines en France, de leur profil de sécurité d'emploi et de certains usages problématiques, les benzodiazépines font, depuis de nombreuses années, l'objet d'une attention particulière des autorités sanitaires, en particulier l'ANSM. De nombreuses mesures ont ainsi été déjà prises pour améliorer le bon usage, maîtriser la consommation et éviter l'usage détourné de ces molécules.

Ce rapport permet d'étudier de façon synthétique l'évolution de la consommation en France et en particulier sur ces dernières années. Il s'agit d'une actualisation des rapports réalisés par l'Agence en janvier 2012 puis en janvier 2014. Les données de vente des laboratoires, celles provenant des bases de l'Assurance Maladie, celles relatives à l'usage problématique des benzodiazépines et les données de pharmacovigilance et d'addictovigilance ont été actualisées.



Sommaire

Résumé	1
Chiffres clés	5
Données de contexte	6
1. Les benzodiazépines en 2015	8
2. Panorama Européen	10
3. Données de consommation nationale / Données de vente	12
3.1 La situation en 2015	12
3.2 Les génériques	14
3.3 L'évolution 2000-2015	14
4. Données de consommation nationale / Données de l'Assurance Maladie 2012-2015	18
4.1 Utilisation des benzodiazépines entre 2012 et 2015 : résultats généraux	18
4.2 Benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques en 2015	21
4.3 Utilisation des benzodiazépines anti-convulsivantes	26
5. Les risques liés à l'usage des benzodiazépines	29
5.1 Effets indésirables, mises en garde et précautions particulières d'emploi	29
5.2 Les Données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)	30
5.3 Les associations avec d'autres médicaments ou d'autres substances	34
5.4 Les risques liés à une utilisation dans des situations particulières	34
5.5 L'usage problématique des benzodiazépines	39
6. Les actions des autorités sanitaires pour favoriser le bon usage des benzodiazépines	42
6.1 Amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients	42
6.2 Renforcement de l'encadrement de la prescription et de la délivrance	44
6.3 Prévention du risque de soumission chimique et d'abus	44
6.4 Surveillance sanitaire	44
7. Références bibliographiques	46
8. Annexes	50

I. Les benzodiazépines en 2015

Vingt benzodiazépines – ou apparentées (correspondant à 19 molécules) – sont actuellement commercialisées en France.

Tableau I : Benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Classe	Demi-vie (h)
Anxiolytiques				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
	Likozam	2016		
Clorzépatate potassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium et génériques	1973	Anxiolytique	15-60
Ethyl loflazépatate	Victan	1980	Anxiolytique	73-119
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	9-20
Nitrazépam	Nordaz	1984	Anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	4-11
Prazépam	Lysanxia et génériques	1975	Anxiolytique	1,3
Hypnotiques				
Estazolam	Nuctalon	1977	Hypnotique	10-31
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide et génériques	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Génériques	1986	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
Apparentés aux benzodiazépines				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
Anticonvulsivant				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4

demi-vie courte < 10 h : midazolam, clotiazépam

demi-vie intermédiaire 10-24 h : alprazolam, bromazépam, clobazam, estazolam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, nitrazépam, oxazépam,

demi-vie longue > 24 h : clonazépam, diazépam, éthyl loflazépatate

La **demi-vie** (T 1/2) d'élimination représente le temps que met une substance médicamenteuse à diminuer de moitié sa concentration plasmatique. Elle objective le temps durant lequel le médicament est dans l'organisme.

Même si les benzodiazépines partagent la même activité pharmacodynamique, elles ne possèdent pas toutes les mêmes indications et elles relèvent donc de plusieurs classes pharmaco-thérapeutiques¹ :

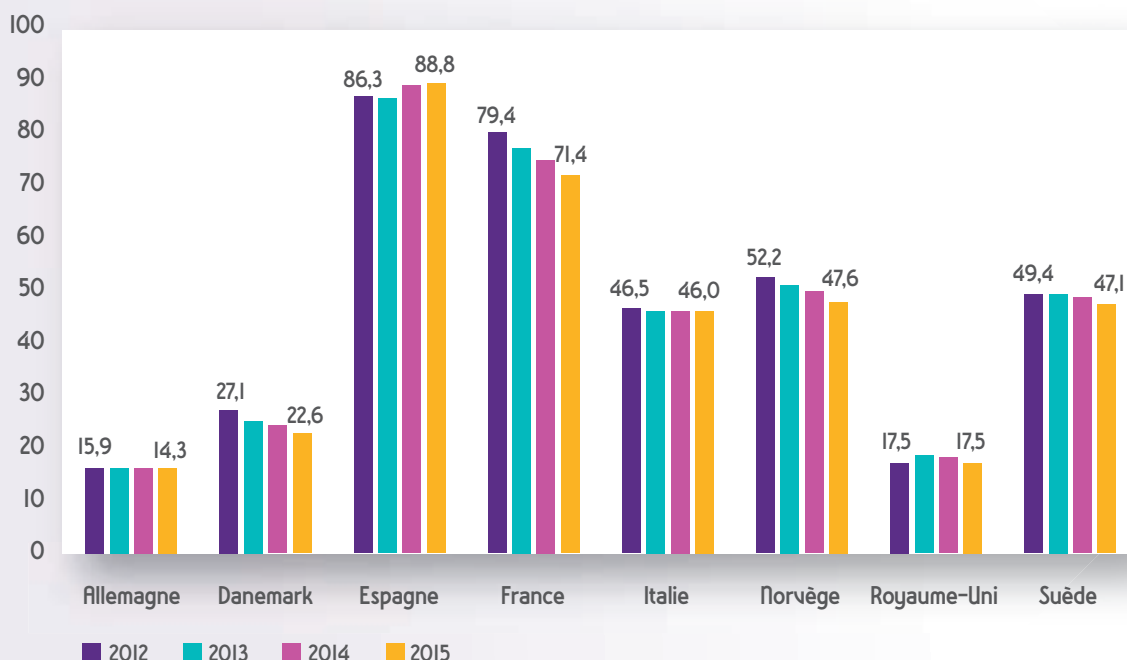
- ◆ Le clonazépam et le midazolam sont classés parmi les antiépileptiques (N03)
- ◆ Onze benzodiazépines sont classées parmi les anxiolytiques (N05B). Elles possèdent toutes les deux indications suivantes :
 - Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
 - Prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique.
- ◆ Sept benzodiazépines sont classées comme hypnotiques et sédatifs (N05C). La plupart de ces benzodiazépines ont des indications limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas d'insomnie occasionnelle ou d'insomnie transitoire. Quelques-unes possèdent cependant des indications relatives à la sédation rapide ou à l'anesthésie.

1. La classification utilisée est la classification ATC (anatomique, thérapeutique, chimique), établie par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) afin de favoriser des études internationales sur l'utilisation des médicaments. Les médicaments sont classés selon l'organe sur lequel ils agissent et/ou leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques. La classification se décline en cinq niveaux : Niveau 1 : groupe « anatomique », Niveau 2 : groupe « thérapeutique », Niveau 3 : sous-groupe « thérapeutique/pharmacologique », Niveau 4 : sous-groupe « chimique/thérapeutique/pharmacologique », Niveau 5 : sous-groupe « substance chimique ».

2. Panorama Européen

Les données exploitées pour ce rapport proviennent de plusieurs sources. Les données du panel IMS-MIDAS ont été utilisées pour l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie et le Royaume-Uni. Exprimées en « Unités Standard », ces données ont été transformées en nombre de DDJ (voir définition en annexe I). Pour les trois pays scandinaves (Danemark, Norvège et Suède), les bases nationales fournissent directement la consommation en nombre de DDJ. En ce qui concerne la France, ce sont les données de l'ANSM (transmises chaque année par les exploitants de spécialités pharmaceutiques) qui ont été utilisées et converties en nombre de DDJ. Toutes ces données, quelles que soient leurs sources, portent sur le marché de ville et sur le marché hospitalier et sont soit exhaustives, soit extrapolées à l'ensemble du marché concerné.

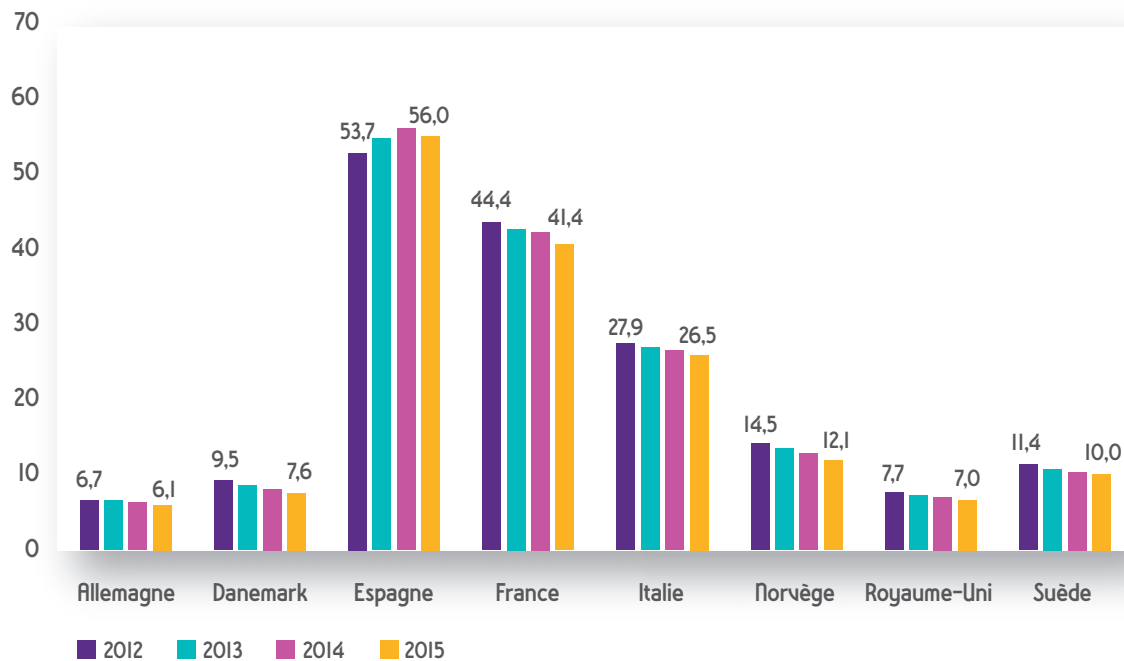
Figure 1 : Niveaux de consommation des benzodiazépines dans huit pays européens, en DDJ/1000 habitants/J entre 2012 et 2015



Parmi les huit pays étudiés, la France se situe au deuxième rang, derrière l'Espagne, pour sa consommation de benzodiazépines. En Allemagne et au Royaume-Uni, qui se caractérisent par leur faible utilisation de ces molécules, la consommation est plus de quatre fois inférieure à celle de la France. Si l'on considère globalement ces huit pays, la consommation a diminué de 5,1 % entre 2012 et 2015, tandis qu'elle a baissé en France de 10 %.

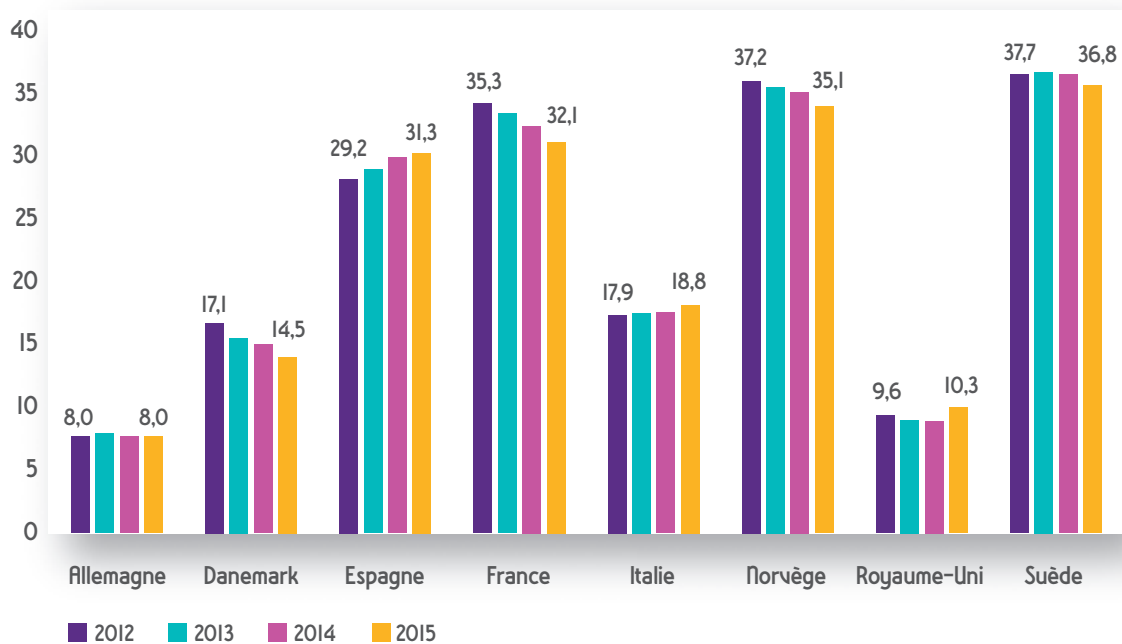
La situation de ces huit pays se présente toutefois différemment lorsque l'on dissocie les benzodiazépines anxiolytiques d'une part, et les hypnotiques d'autre part. En effet, si la répartition de la consommation d'anxiolytiques en Europe est assez proche de celle des benzodiazépines prises dans leur ensemble, l'utilisation des hypnotiques présente un profil distinct, comme le montrent les Figure 2 et Figure 3.

Figure 2 : Niveaux de consommation des anxiolytiques (N05BA) dans huit pays européens, en DDJ/1000 hab./J en 2015



En effet, ce sont deux pays scandinaves, la Suède et la Norvège, qui consomment le plus d'hypnotiques, la France se situant au troisième rang, quasiment au même niveau que l'Espagne.

Figure 3 : Évolution des niveaux de consommation des hypnotiques (N05CD et N05CF) dans huit pays Européens, en DDJ/1000 hab. /J, 2012-2015



3. Données de consommation nationale / Données de vente

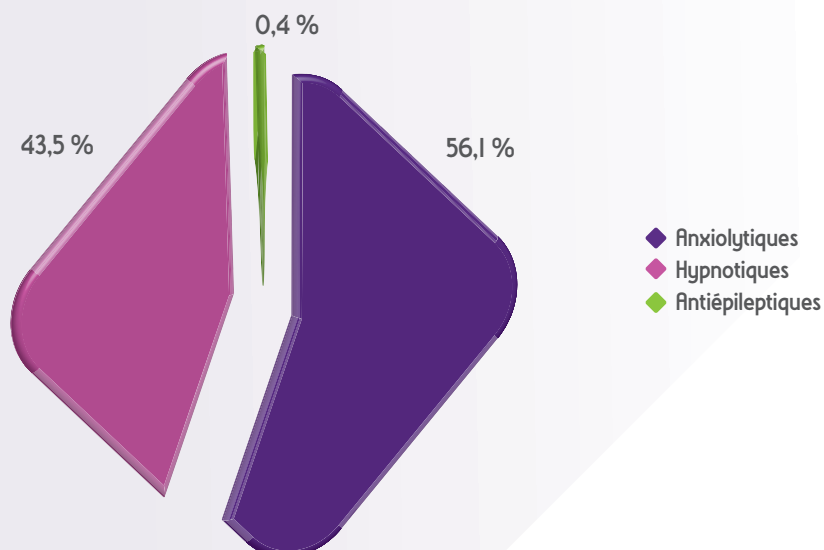
En 2015 :

- ◆ **64,6 millions de boîtes d'anxiolytiques** (64,9 en 2010) dérivés des benzodiazépines ont été vendues en ville. Ces molécules représentaient **84 %** (83,3 % en 2010) de la consommation totale d'anxiolytiques exprimée en nombre de boîtes.
- ◆ **46,1 millions de boîtes d'hypnotiques** (48,2 en 2010) dérivés ou apparentés aux benzodiazépines ont été vendues en ville. Ces sept molécules représentaient **81,4 %** (**76,3 % en 2010**) de la consommation totale d'hypnotiques et de sédatifs exprimée en nombre de boîtes.
- ◆ **0,9 million de boîtes de clonazépam** (5,9 millions en 2010) ont été vendues en ville. Le clonazépam représentait **en 2015 3,6 %** de la consommation totale d'antiépileptiques, exprimée en nombre de boîtes d'antiépileptiques. **En cinq années, sa consommation a diminué de 5 millions de boîtes.**

3.1 La situation en 2015

La consommation des vingt benzodiazépines commercialisées en France se répartit inégalement au sein des trois classes pharmaco-thérapeutiques où elles sont présentes. Les aspects méthodologiques détaillant les sources de données sont présentés en Annexe I. Les anxiolytiques représentaient en 2015, comme en 2010 ou en 2012, plus de la moitié des boîtes de benzodiazépines vendues, suivis par les hypnotiques (43,5 %). La part des antiépileptiques demeure très faible.

Figure 4 : Répartition des indications de benzodiazépines en 2015



Au total, **ces vingt benzodiazépines** représentaient 111,6 millions de boîtes vendues en ville et **117 millions en incluant l'hôpital, soit près de 4 % de la consommation totale de médicaments en 2015.**

Leur chiffre d'affaires s'élevait en ville à **118 millions d'euros** (en prix fabricant hors taxes) en 2015, **soit environ 0,6 %** des ventes totales de médicaments aux officines. L'écart important entre la part en valeur et la part en quantités (0,6 % contre 3,8 %) s'explique par le fait que les benzodiazépines sont des médicaments peu onéreux, pour la plupart génériques, dont les prix publics TTC sont souvent compris entre 2 et 3 euros. Il s'agit donc de médicaments dont le prix est nettement inférieur à celui des autres spécialités remboursables, toutes classes confondues.

Tableau 2 : Benzodiazépines et apparentées commercialisées

Substance active	Unités "Standard" (millions)	Nombre de boîtes (millions)
Alprazolam	634	21
Oxazépam	374	14
Zolpidem	328	22
Bromazépam	306	10
Lorazépam	246	8
Zopiclone	238	16
Prazépam	185	5
Diazépam	128	4
Lormétazépam	94	7
Clorazépate potassique	82	3
Clobazam	53	2
Loprazolam	34	2
Clotiazépam	29	1,0
Clonazépam	24	1,1
Nordazépam	13	0,4
Ethyl loflazépate	9	0,3
Estazolam	8	0,4
Midazolam	8	0,8
Nitrazépam	7	0,4
Midazolam	0,1	0,0
Total	2 799	117

Si l'on tient compte des différences dans les tailles de conditionnement en convertissant le nombre de boîtes en nombre d'unités « standard »², les résultats sont un peu différents et rétablissent la véritable hiérarchie : **ce sont les anxiolytiques qui sont les plus fréquemment utilisés.**

2. Qui correspond à la plus petite dose commune d'un produit : gélule, ampoule, sachet, etc.

3.2 Les génériques

Commercialisées depuis des dizaines d'années (les premières ont été autorisées à la fin des années 60), la plupart des vingt benzodiazépines mises sur le marché en France disposent de génériques. Dans la majorité des cas, **la part de marché désormais détenue par leurs génériques est importante. Elle a atteint 60 % en 2015.**

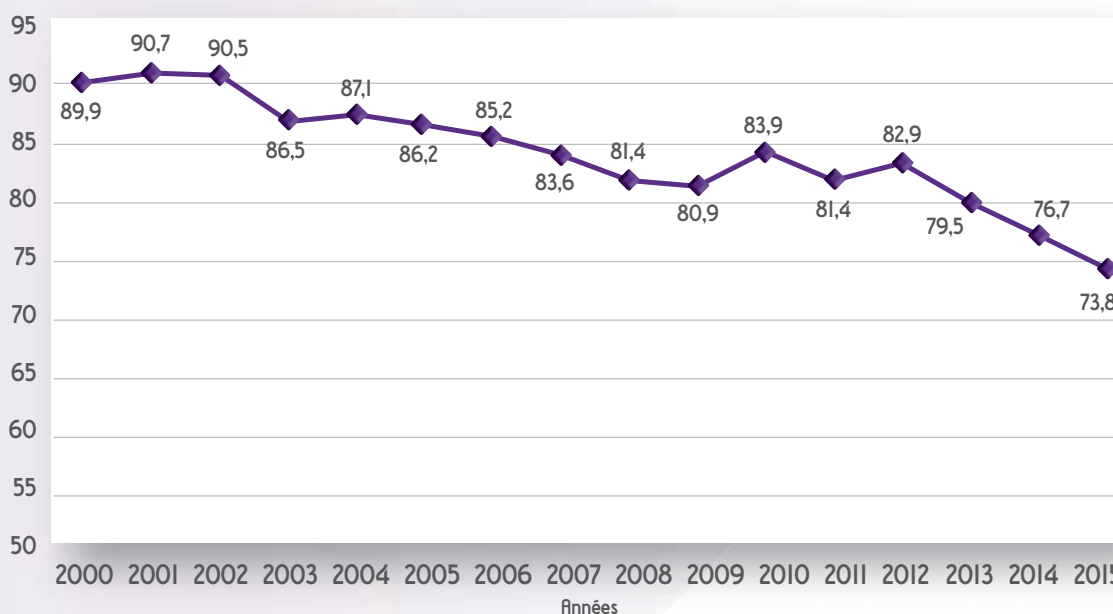
À noter que :

- ◆ Le clonazépam n'a pas de générique autorisé à ce jour en France ;
- ◆ Parmi les benzodiazépines anxiolytiques, les génériques représentaient **53 %** de la consommation exprimée en nombre de DDJ en 2015 ;
- ◆ Parmi les benzodiazépines hypnotiques et sédatives, les génériques représentaient **69,4 %** en 2015.

3.3 L'évolution 2000-2015

Le niveau de consommation des benzodiazépines en 2015 doit être analysé et interprété à la lumière des résultats des années précédentes. En effet, des actions ont été menées et des mesures adoptées pour favoriser le bon usage de ces molécules et limiter leur usage abusif ou détourné : **ont-elles eu un impact significatif sur leur niveau de consommation?**

Figure 5 : Consommation totale de benzodiazépines et apparentées de 2000 à 2015 (DDJ/1000hab/j)

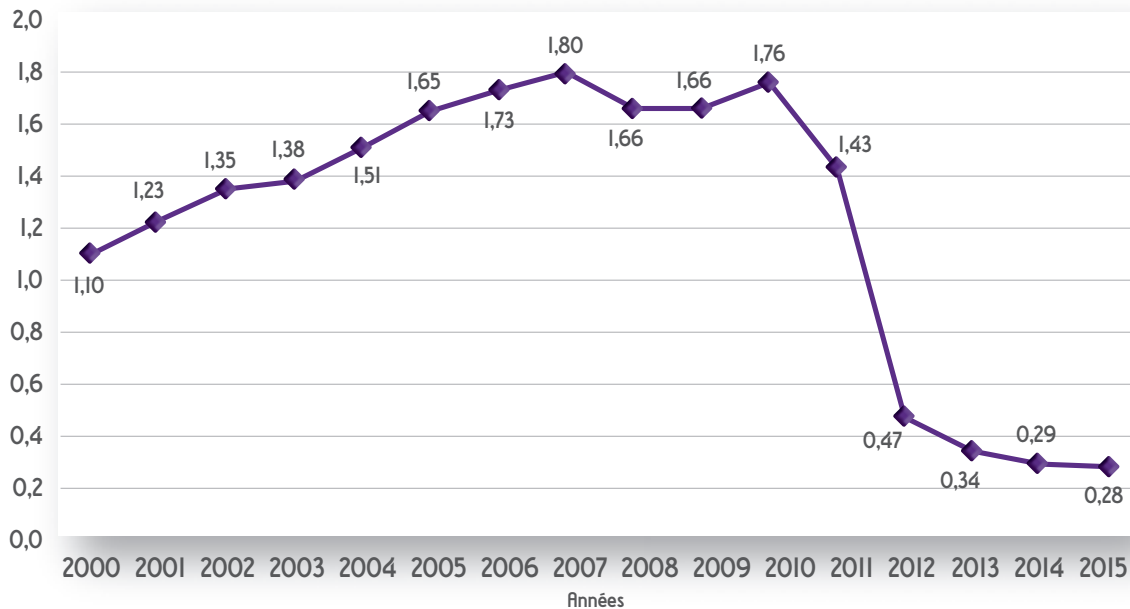


La consommation de benzodiazépines a globalement diminué depuis 2000, comme le montre la Figure 5, dont le détail par substance active est présenté dans le tableau de l'annexe 2.

Cette tendance à la baisse, momentanément interrompue entre 2010 et 2012, s'est poursuivie au cours de ces trois dernières années et s'est même accentuée en 2015.

⇒ Le clonazépam

Figure 6 : Consommation de clonazépam de 2000 à 2015 (DDJ/1000hab/j)



En moyenne annuelle, la consommation de clonazépam avait augmenté de 4,5 % entre 2000 et 2010. Elle a ensuite très fortement baissé : plus de 84 % en 2010 et 2015.

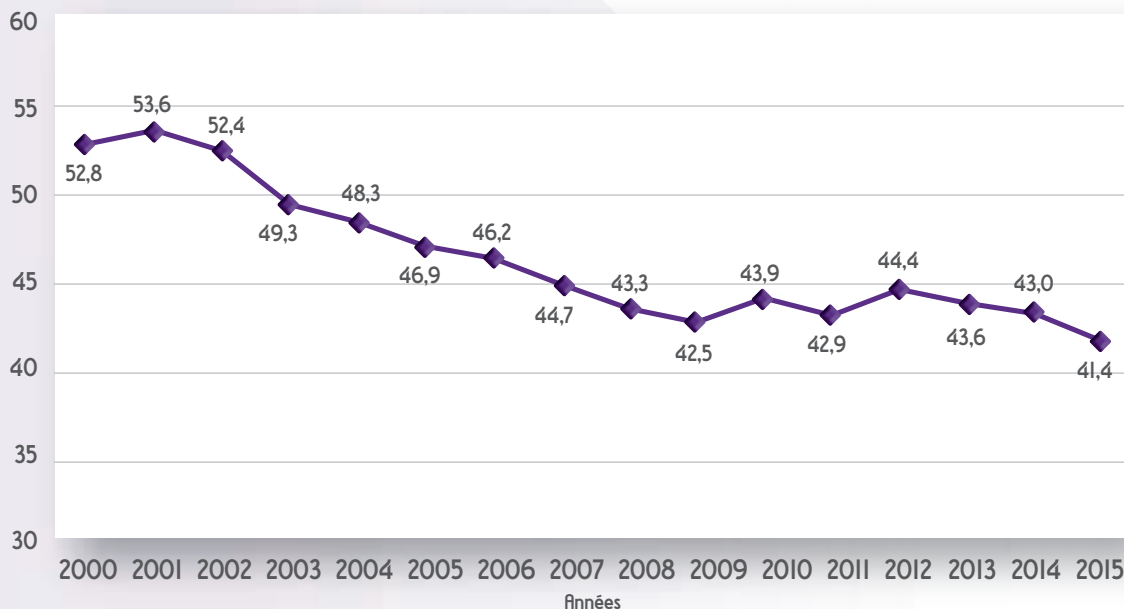
Cette diminution s'explique par la mise en place en 2011 et 2012 de mesures réglementaires plus strictes encadrant son accès :

- ◆ La durée maximale de prescription du Rivotril a été réduite à 12 semaines ;
- ◆ La prescription des formes orales de Rivotril pour les patients ambulatoires doit être faite, depuis septembre 2011, en toutes lettres et sur une ordonnance sécurisée ;
- ◆ Enfin, depuis le 15 mars 2012, la prescription initiale et le renouvellement annuel sont réservés aux neurologues et aux pédiatres. Les renouvellements intermédiaires peuvent, en revanche, être effectués par tout médecin.

Par ailleurs, depuis avril 2013, une spécialité composée de midazolam (Buccolam), ayant pour seules indications le traitement des crises convulsives aiguës chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent, est commercialisée. Son utilisation demeure très limitée : elle représentait en 2015 0,002 DDJ/1000H/J.

➡ Les benzodiazépines anxiolytiques

Figure 7 : Consommation de benzodiazépines anxiolytiques de 2000 à 2015 (DDJ/1000hab/j)

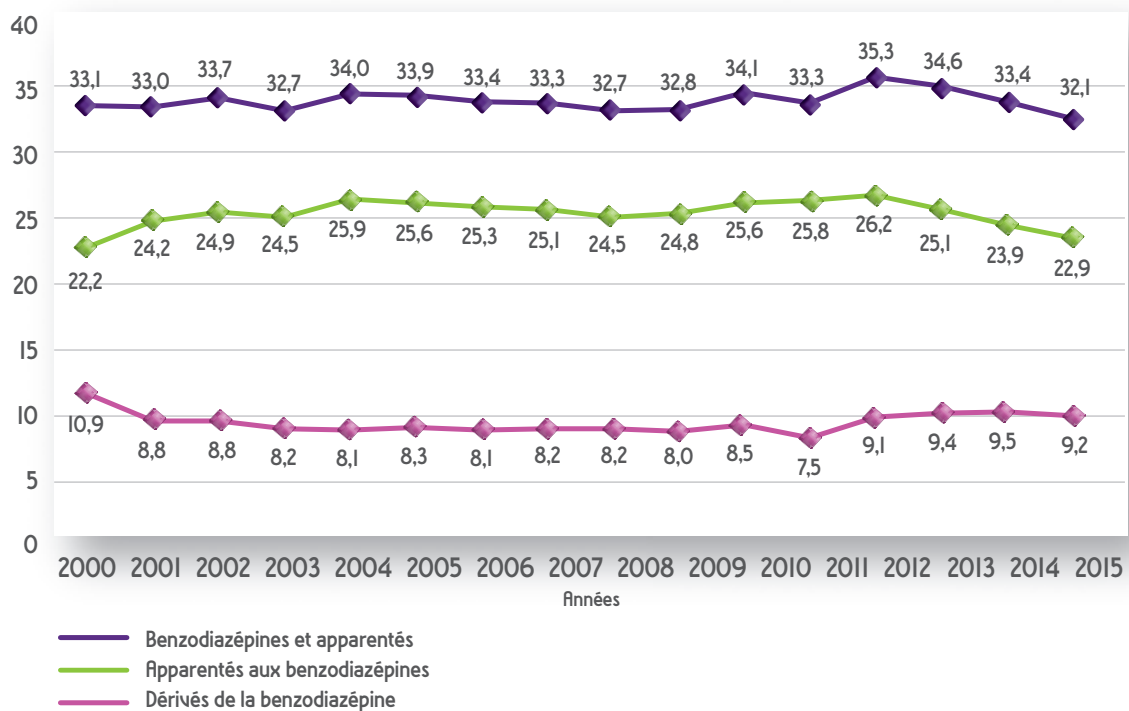


La consommation des onze benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques a globalement diminué depuis 2000. Bien que le mouvement de baisse amorcé en 2002 se soit interrompu en 2010, il a de nouveau repris à partir de 2012 et s'est même accentué en 2015.

L'usage hospitalier demeure limité et représentait 7,3 % de la consommation totale en 2015.

➡ Les benzodiazépines hypnotiques

Figure 8 : Consommation de benzodiazépines hypnotiques et apparentées de 2000 à 2015 (DDJ/1000hab/j) : (N05CD : benzodiazépines hypnotiques, N05CF : zopiclone et zolpidem)



La diminution régulière de la consommation des benzodiazépines jusqu'en 2011 a eu pour contrepartie une augmentation de celle des substances apparentées aux benzodiazépines. Depuis 2012, un mouvement inverse est cependant observé, caractérisé par un usage croissant des substances dérivées des benzodiazépines. La tendance globale s'inscrit à la baisse depuis 2012 et l'on notera, en particulier, que la consommation des benzodiazépines et apparentés en 2015 est un peu inférieure à celle de l'année 2000.

Bien qu'il soit classé parmi les hypnotiques, le midazolam présente la particularité d'avoir d'autres indications reconnues que celles liées aux troubles du sommeil. En milieu hospitalier, il est en effet utilisé comme adjuvant des anesthésiques ou à des fins de sédation rapide.

L'évolution de la consommation des benzodiazépines et apparentées de 2000 à 2015 figure dans l'annexe 2.

4. Données de consommation nationale / Données de l'Assurance Maladie 2012-2015

Les données de consommation des benzodiazépines provenant de l'Assurance Maladie précédemment présentées dans le rapport publié par l'ANSM début 2014 ont été actualisées. Comme auparavant, l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) a été utilisé. Pour rappel, il s'agit d'un échantillon au 1/97^{ème} des bénéficiaires de l'assurance maladie, pour lequel l'intégralité des données de remboursement de soins est disponible. Les premières données disponibles dans la base de données de l'EGB remontent à 2003.

Les données de consommation des benzodiazépines ont été mises à jour pour la période 2012-2015 et analysées annuellement afin d'étudier, en particulier, l'évolution de l'utilisation prévalente au cours du temps (pour chaque année, la proportion des sujets de la population traitée par benzodiazépines), l'évolution de l'utilisation incidente (la proportion des sujets de la population ayant débuté un nouveau traitement par benzodiazépines), et l'évolution de la persistance à un an du traitement (la proportion de patients ayant eu un traitement ininterrompu durant l'année suivant la date de début).

La plateforme de pharmaco-épidémiologie DRUGS-SAFE (*DRUGS Systematized Assessment in real-life Environment*) dirigée par le Professeur Antoine Pariente à Bordeaux a effectué l'analyse de ces données dans le cadre de l'étude dite U.Benzo 2016. Les analyses étaient basées sur les données de l'EGB concernant la population des affiliés au Régime Général.

Note de l'ANSM.

Il est important de rappeler que les données issues de l'EGB ne sont pas directement comparables aux données de consommation exprimées en nombre de DDJ pour 1000 habitants et par jour. En effet, la première source (EGB) recense des utilisateurs qui sont exposés à une benzodiazépine durant une période très variable. La seconde source vise à mesurer la consommation à l'aide d'éléments quantitatifs (nombre de boîtes vendues) pondérés par la posologie standard fixée par l'OMS. Ce sont donc des indicateurs différents qui sont construits à partir de ces deux sources ; ils apportent des informations complémentaires sur l'usage des benzodiazépines.

4.1 Utilisation des benzodiazépines entre 2012 et 2015 : résultats généraux

4.1.1 Benzodiazépines : un nombre d'utilisateurs encore très élevé

En 2015, **13,4 % de la population française ont consommé au moins une fois une benzodiazépine** quelle que soit l'indication. Plus précisément :

- ◆ environ 6,5 millions ont consommé une benzodiazépine à indication anxiolytique (10,3 % de la population française),
- ◆ environ 3,5 millions ont consommé une benzodiazépine à indication hypnotique (5,6 % de la population française),
- ◆ environ 106 000 de patients ont consommé une benzodiazépine à indication anticonvulsivante (clonazépam, 0,2 % de la population française).

À noter que 2,7 % de patients ont consommé à la fois des benzodiazépines anxiolytiques et des benzodiazépines hypnotiques au cours de l'année (soit environ 1,7 million de patients).

Au cours de cette année, la proportion de personnes au sein de la population française ayant débuté un traitement par benzodiazépines, quelle que soit l'indication, était de 5,4 % :

- ◆ environ 2,3 millions de patients ont débuté un traitement par une benzodiazépine à indication anxiolytique (3,8 % de la population française),
- ◆ environ 744 000 par une benzodiazépine à indication hypnotique (1,2 % de la population française),
- ◆ environ 36 400 par une benzodiazépine à indication anticonvulsivante (clonazépam, 0,1 % de la population française).

À noter que 0,3 % de patients ont débuté un traitement par l'utilisation concomitante de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques au cours de l'année (soit environ 149 000 patients).

4.1.2 Benzodiazépines : une utilisation cependant en baisse

Si ces nombres et proportions d'utilisateurs de benzodiazépines dans la population générale française restent élevés, on constate cependant une diminution de la consommation de ces médicaments.

La proportion d'utilisateurs de benzodiazépines au sein de la population, ou prévalence, était ainsi en baisse de 5,7 % en 2015 par rapport à l'année 2012, lorsque l'on considérait l'ensemble des benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques (Figure 9).

La baisse constatée pour la prévalence d'utilisation était plus prononcée pour les hypnotiques (-12,8 % pour 2015 par rapport à 2012) que pour les anxiolytiques (-3,8 % pour 2015 par rapport à 2012). La prévalence d'utilisation concomitante d'anxiolytiques et d'hypnotiques (au moins un remboursement de chaque) était également en diminution, passant de 3,1 % en 2012 à 2,7 % en 2015.

Globalement, la consommation de benzodiazépines est en légère diminution par rapport à 2012, la diminution s'expliquant principalement par la baisse de consommation de benzodiazépines hypnotiques et apparentées (environ 3,8 millions en 2012) et du clonazépam (environ 300 000 en 2012).

Lorsque l'on s'intéressait aux traitements débutés au cours de l'année, ou incidence, cette tendance n'était retrouvée que pour les benzodiazépines hypnotiques (Figure 10). Ainsi en 2015, la proportion de patients ayant débuté un traitement par benzodiazépine hypnotique était de 1,2 % contre 1,5 % en 2012, correspondant à une diminution de 22 % de la valeur de cette incidence. On ne retrouvait pas de telle diminution concernant les benzodiazépines anxiolytiques (3,8 % de la population en 2015 comme en 2012).

Finalement, l'incidence générale des traitements par benzodiazépines, comme la prévalence, apparaît en baisse mais qui reste modérée sur cette période de quatre ans (-5 %).

Figure 9 : Évolution absolue et relative de la prévalence d'utilisation de benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques de 2012 à 2015

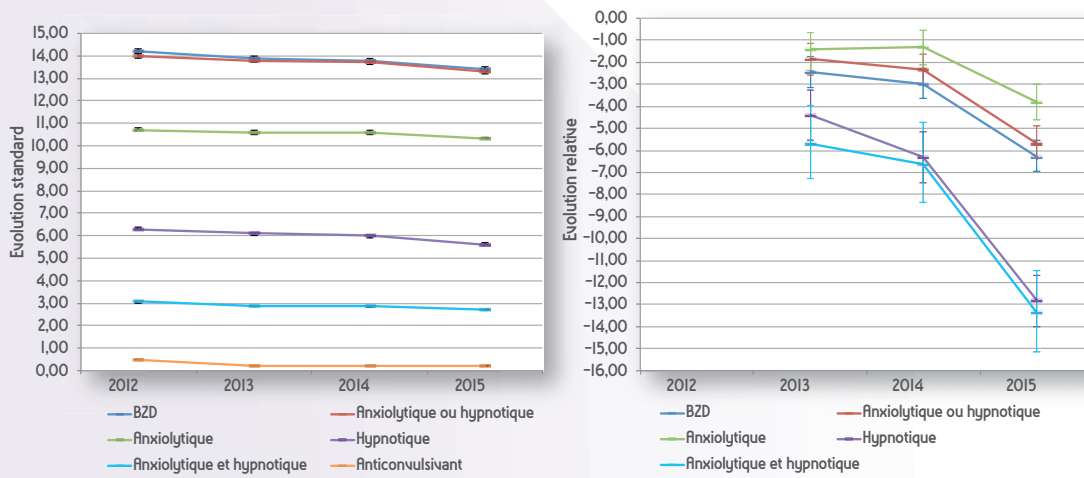
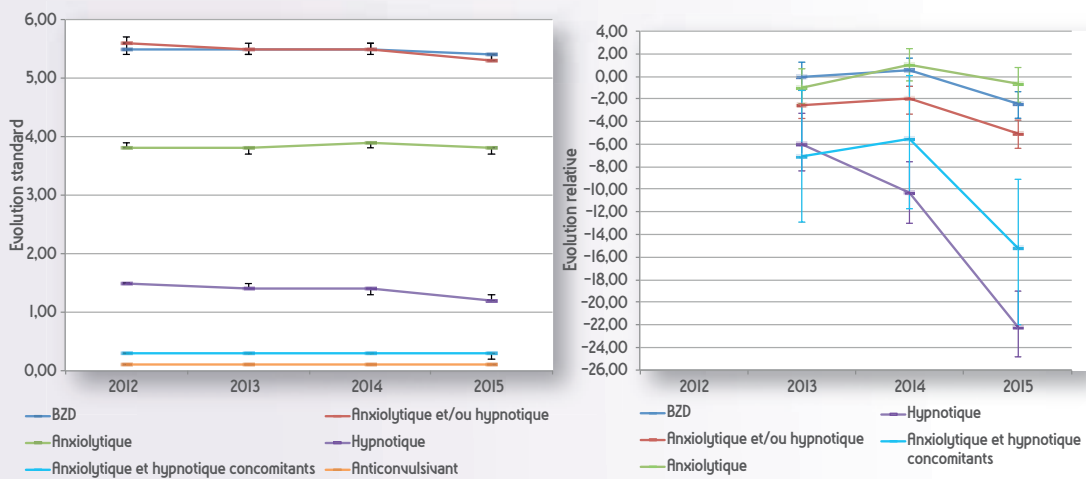


Figure 10 : Évolution absolue (A) et relative (B) de l'incidence des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques de 2012 à 2015



4.2 Benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques en 2015

4.2.1 Des changements dans l'utilisation des principaux produits

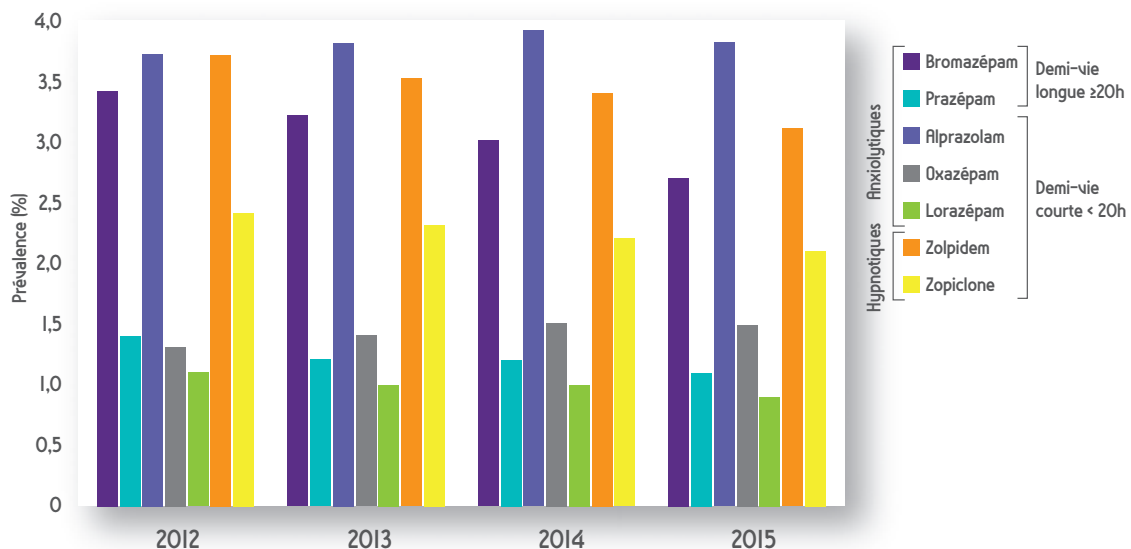
Globalement, les benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques les plus utilisées étaient les mêmes sur la période 2012-2015 que sur la période couverte par le précédent rapport (2010 – 2012) : l'alprazolam était le plus fréquemment utilisé (3,8 %), suivi du zolpidem (3,1 %) et du bromazépam (2,7 %).

Toutefois, deux évolutions sont observées sur la période (Figure II) :

- ◆ une diminution de l'utilisation de zolpidem et de zopiclone, concordante avec la baisse de prévalence et d'incidence rapportée pour l'ensemble des benzodiazépines hypnotiques au cours de la période ;
- ◆ une diminution de l'utilisation des benzodiazépines anxiolytiques à demi-vie longue (bromazépam et dans une moindre mesure prazépam), soit des médicaments avec un moindre risque théorique de dépendance mais un plus fort risque d'accumulation dans l'organisme en particulier chez la personne âgée, au profit d'anxiolytiques à demi-vie courte (alprazolam et oxazépam).

L'évolution des incidences d'utilisation de ces produits présentait un profil similaire.

Figure II : Évolution de la prévalence des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques les plus fréquemment utilisées de 2012 à 2015

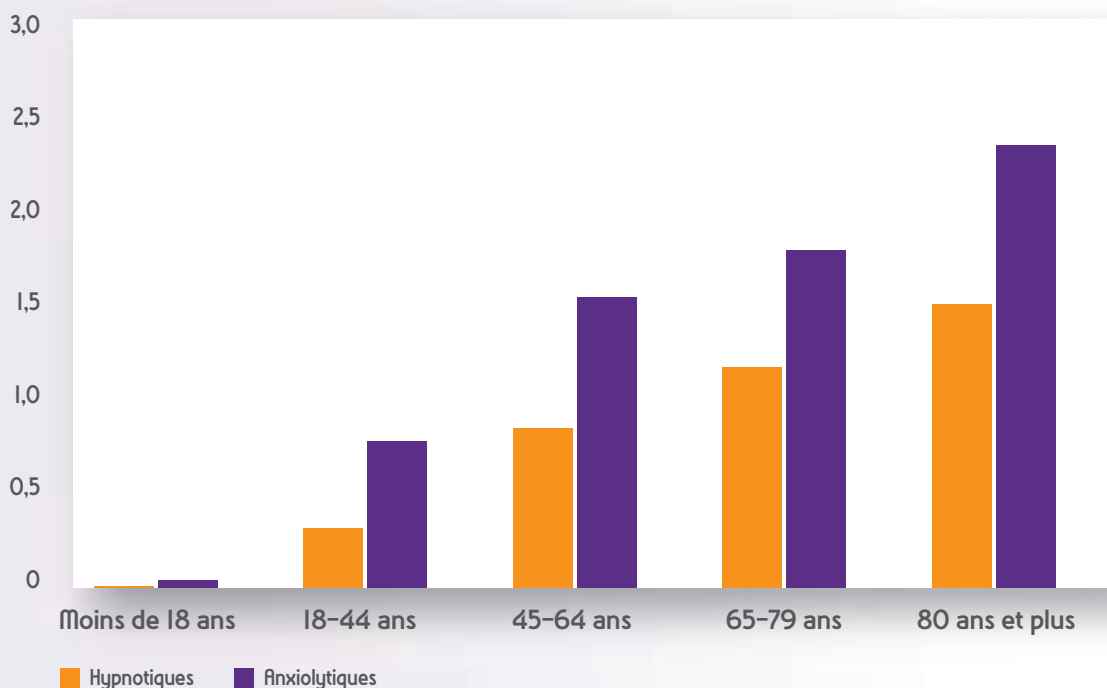


4.2.2 Des différences selon l'âge et le sexe

En 2015, la prévalence d'utilisation des benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques était plus élevée chez les femmes (16,6 %) que chez les hommes (9,7 %), et ce quel que soit l'âge.

Comme dans les rapports précédents, cette prévalence augmentait avec l'âge (Figure I2) et était maximale chez les femmes âgées de 80 ans et plus (38,3 %). Cependant, les incidences de traitement par benzodiazépines apparaissaient diminuer à partir de 65 ans, en particulier concernant les initiations de benzodiazépines à indication anxiolytique.

Figure I2 : Prévalence d'utilisation de benzodiazépine anxiolytique ou hypnotique selon l'âge en France en 2015

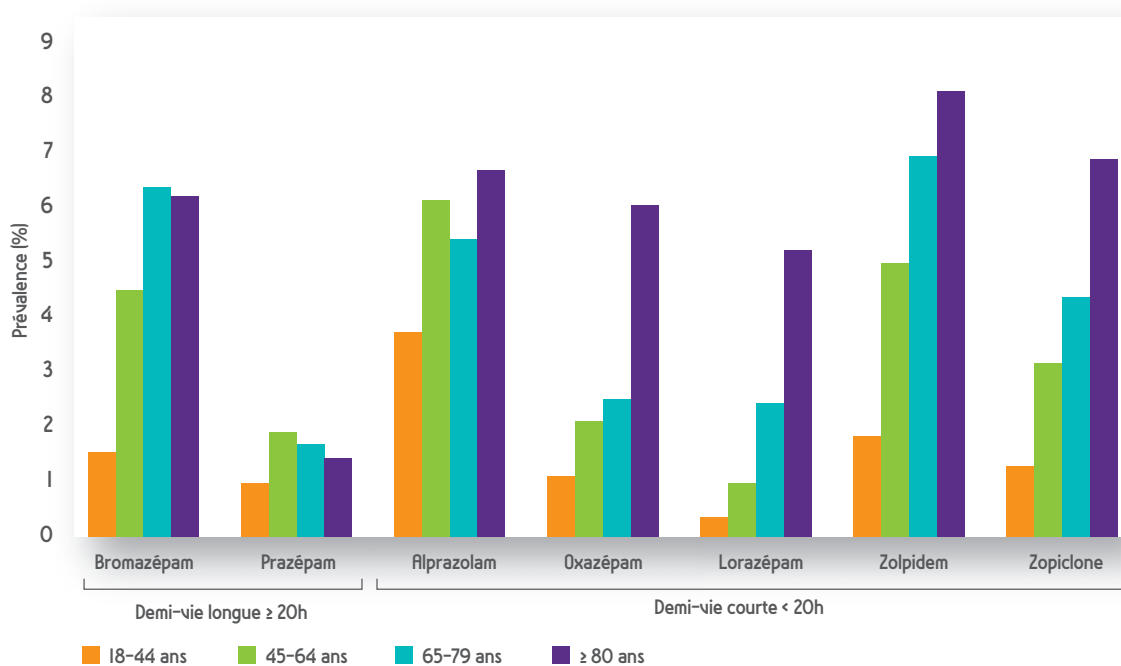


En 2015, la benzodiazépine la plus utilisée chez les moins de 65 ans était l'alprazolam ; à partir de 65 ans, il s'agissait du zolpidem (Figure I3).

À l'exception du bromazépan, l'utilisation de benzodiazépines anxiolytiques à demi-vie courte était systématiquement plus importante chez les sujets les plus âgés : la prévalence de l'oxazépam et du lorazépam était deux fois supérieure chez les 80 ans et plus en comparaison à celle observée chez les 65-79 ans (oxazépam : 5,9 % contre 2,5 % ; lorazépam 5,1 % contre 2,4 %).

Pour les benzodiazépines à demi-vie longue, l'utilisation du prazépam tendait à diminuer avec l'âge (1,7 % chez les 65-79 ans et 1,4 % chez les 80 ans et plus, contre 1,9 % chez les 45-64 ans). En revanche, l'utilisation du bromazépan restait élevée sur la période chez les 65 ans et plus, supérieure à 6 % et plaçait cette benzodiazépine parmi les plus utilisées dans cette classe d'âge. La prévalence des autres benzodiazépines à demi-vie longue était inférieure à 1 % chez les 65 ans et plus.

Figure 13 : Prévalence des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques les plus fréquemment utilisées en 2015 selon l'âge (≥ 18 ans)



4.2.3 Principales caractéristiques des utilisateurs prévalents de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques

◆ Les caractéristiques sociodémographiques et médicales des utilisateurs prévalents de benzodiazépines, anxiolytiques et hypnotiques d'une part et anticonvulsivants d'autre part, sont présentées dans l'Annexe 3.

En 2015, 65 % des utilisateurs prévalents de benzodiazépines étaient des femmes ; l'âge médian était de 57 ans, 36 % des sujets avaient 65 ans ou plus : plus précisément, 22 % étaient âgés de 65 à 79 ans, 14 % de 80 ans ou plus.

Après stratification selon l'indication, les utilisateurs prévalents d'hypnotiques apparaissaient plus âgés, avec un âge médian de 60 ans. Environ 12 % des utilisateurs prévalents de benzodiazépines anxiolytiques et/ou hypnotiques de moins de 65 ans étaient affiliés à la CMU-c à la date du premier remboursement de benzodiazépines identifié dans l'année (appelée « date de référence »).

La proportion d'utilisateurs prévalents ayant eu au moins un psychotrope concomitant (délivré dans les 30 jours précédant ou suivant la date de référence) était de 40 % ; cette proportion était de 63 % chez les utilisateurs prévalents ayant eu au moins un anxiolytique et un hypnotique dans l'année. Il s'agissait le plus fréquemment d'antidépresseurs (30 %) ; près de 8 % des utilisateurs prévalents de benzodiazépines avaient eu au moins un antipsychotique concomitant, 4 % un thymorégulateur, 4 % un autre anxiolytique non benzodiazépine (hydroxyzine). Dans les 30 jours précédant ou suivant la date de référence, environ 7 % des utilisateurs prévalents avaient reçu au moins une autre benzodiazépine que celle délivrée à cette date.

En 2015, le nombre médian de remboursements annuels était de trois ; 33 % des utilisateurs prévalents avaient eu un remboursement unique de benzodiazépines, 34 % de 2 à 6 remboursements, 23 % en avaient eu entre 7 et 12, et 10 % plus de 12 remboursements dans l'année. Ces paramètres étaient stables sur la période 2012-2015.

◆ **Les caractéristiques sociodémographiques et médicales des nouveaux utilisateurs** de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques différaient de celles des utilisateurs prévalents. Ces différences paraissaient pour la plupart en rapport avec l'âge plus jeune des utilisateurs incidents (âge médian de 49 ans et 22 % de sujets de 65 ans et plus, contre un âge médian de 57 ans et 36 % de sujets de 65 ans et plus parmi les utilisateurs prévalents). La proportion de nouveaux utilisateurs ayant eu au moins un psychotrope concomitant (remboursé dans les 30 jours précédant ou suivant la date de référence) était de 28 % et il s'agissait le plus fréquemment d'antidépresseurs (21 %). Près de 4 % des nouveaux utilisateurs avaient au moins un antipsychotique concomitant, 2 % un thymorégulateur. Dans les 30 jours suivant la date de référence, environ 4 % des nouveaux utilisateurs avaient reçu au moins une benzodiazépine autre que celle délivrée à cette date. La fréquence de traitement psychotrope concomitant était près de deux fois supérieure (55 %) parmi les nouveaux utilisateurs d'anxiolytiques et d'hypnotiques concomitants : en particulier, 38 % d'entre eux avaient un antidépresseur concomitant, 10 % un antipsychotique.

Parmi les nouveaux utilisateurs d'hypnotiques (41 %) et parmi les nouveaux utilisateurs d'anxiolytiques et d'hypnotiques concomitants (45 %), on observait en outre une proportion d'hommes plus importante que parmi les nouveaux utilisateurs d'anxiolytiques (36 %). Les nouveaux utilisateurs d'hypnotiques étaient également plus âgés, avec un âge médian de 54 ans. Quelle que soit la sous-population considérée, environ 12 % des sujets de moins de 65 ans étaient affiliés à la CMU-c à la date du premier remboursement de benzodiazépines identifié dans l'année.

4.2.4 Description du premier épisode de traitement par benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques et persistance à un an (de 2012 à 2014)

De 2012 à 2014, les modalités d'utilisation incidente des benzodiazépines apparaissaient stables (Tableau 3) :

- ◆ la fréquence des traitements initiés par des médecins généralistes était d'environ 82 %, celle des traitements initiés par des prescripteurs salariés d'établissements de santé (spécialité inconnue) était d'environ 12 % ; près de 2 % des remboursements de benzodiazépines émanaient de prescriptions de psychiatres libéraux et 4 % de médecins libéraux d'autres spécialités ;
- ◆ la durée du premier épisode de traitement était inférieure ou égale à 28 jours dans 75 à 76 % des cas et inférieure ou égale à 12 semaines dans 89 à 90 % des cas ; environ 2 % des nouveaux utilisateurs avaient leur premier épisode de traitement par benzodiazépines toujours en cours à un an de la date de référence correspondant donc à une persistance à un an de ces traitements de l'ordre de 2 % ;
- ◆ entre 75 et 76 % des nouveaux utilisateurs avaient eu un remboursement unique de benzodiazépines au cours du premier épisode de traitement, environ 20 % avaient eu de 2 à 6 remboursements, 2 % entre 7 et 12, et 2 % en avaient eu plus de 12.

Tableau 3 : Description du premier épisode de traitement par benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques de 2012 à 2014^a

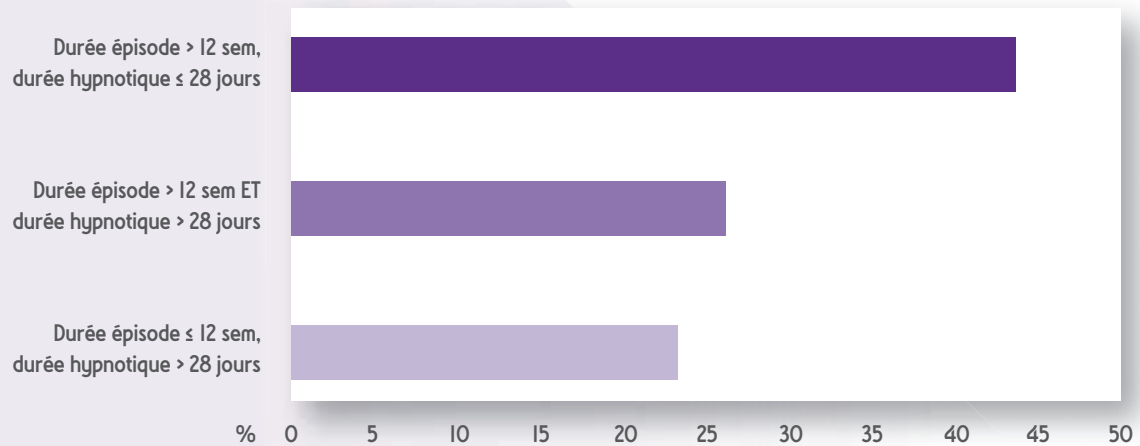
	2012 n=28 626	2013 n=28 218	2014 n=28 698
Qualité du prescripteur à la date de référence, n (%)			
Médecin généraliste	23380 (81,7)	22984 (81,5)	23225 (80,9)
Psychiatre libéral	708 (2,5)	658 (2,3)	657 (2,3)
Autre spécialiste libéral	1205 (4,2)	1187 (4,2)	1320 (4,6)
Salariés d'établissements de santé	3333 (11,6)	3389 (12,0)	3496 (12,2)
Durée du 1^{er} épisode de traitement, n (%)			
≤ 28 jours	21414 (74,8)	21462 (76,1)	21870 (76,2)
]28 jours-12 semaines]	3998 (14,0)	3852 (13,7)	3928 (13,7)
]12 semaines-6 mois]	1844 (6,4)	1723 (6,1)	1723 (6,0)
]6-9 mois]	486 (1,7)	406 (1,4)	486 (1,7)
]9-12 mois]	220 (0,8)	246 (0,9)	206 (0,7)
> 12 mois	664 (2,3)	529 (1,9)	485 (1,7)
Nombre de remboursements au cours du 1^{er} épisode, n (%)			
1	21400 (74,8)	21450 (76,0)	21854 (76,2)
2-6	5863 (20,5)	5587 (19,8)	5696 (19,9)
7-12	671 (2,3)	603 (2,1)	653 (2,3)
> 12	692 (2,4)	578 (2,1)	495 (1,7)
Conformité de la durée du 1^{er} épisode^b, n (%)			
Oui	24142 (84,3)	24078 (85,3)	24615 (85,8)
Non	4276 (14,9)	3951 (14,0)	3859 (13,5)
Non évaluable	208 (0,7)	189 (0,7)	224 (0,8)
Motifs de non-conformité de la durée du 1^{er} épisode, n (%)			
Durée de l'épisode > 12 semaines et durée du traitement par hypnotiques ≤ 28 jours	1962 (45,9)	1813 (45,9)	1808 (46,9)
Durée de l'épisode > 12 semaines et durée du traitement par hypnotiques > 28 jours	1252 (29,3)	1091 (27,6)	1092 (28,3)
Durée de l'épisode ≤ 12 semaines et durée du traitement par hypnotiques > 28 jours	1062 (24,8)	1047 (26,5)	959 (24,9)

a. Description chez les nouveaux utilisateurs disposant d'au moins sept jours de suivi après la date de référence (de 98,6 à 99,8 % des nouveaux utilisateurs selon les années)

b. Durée de l'épisode > 12 semaines ; ou, pour les épisodes d'une durée ≤ 12 semaines et comportant des hypnotiques, durée du traitement par hypnotiques > 28 jours

La durée maximale de prescription recommandée n'étant pas la même selon l'indication (12 semaines pour les anxiolytiques et 28 jours pour les hypnotiques), la conformité de la durée du premier épisode de traitement avec les recommandations a été vérifiée en prenant en compte à la fois la durée de l'épisode et, pour les épisodes comportant des hypnotiques, la durée de traitement par ces derniers. Au total, de 2012 à 2014, 14 à 15 % des nouveaux utilisateurs de benzodiazépines avaient un premier épisode de traitement d'une durée non conforme avec les recommandations. La distribution des motifs de non-conformité de la durée de ces épisodes non conformes au regard des durées recommandées de prescription est représentée en Figure 14 pour l'année 2014.

Figure I4 : Distribution des motifs de non-conformité avec les recommandations de la durée du premier épisode de traitement par benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques en 2014



4.3 Utilisation des benzodiazépines anti-convulsivantes

En 2015, 1 041 sujets présents dans l'EGB avaient eu au moins un remboursement d'une benzodiazépine anticonvulsivante, correspondant à une prévalence d'utilisation de 0,2 %, donnée stable depuis 2013, et en baisse par rapport à la prévalence estimée pour l'année 2012 (0,5 %) au cours de laquelle 2 484 utilisateurs prévalents de ces benzodiazépines avaient été identifiés.

Le clonazépam représentait l'essentiel de la consommation de benzodiazépines anticonvulsivantes : sa prévalence était en baisse depuis 2012, passant de 0,5 à 0,2 % en 2015 ; elle augmentait avec l'âge et était maximale chez les 65 ans et plus (0,4 % en 2015). Ainsi, environ 97 % des utilisateurs prévalents de clonazépam étaient âgés de 18 ans et plus.

Le midazolam a été commercialisé comme anticonvulsivant chez l'enfant de 3 mois à moins de 18 ans fin décembre 2012 ; son utilisation était en augmentation entre 2013 et 2015 mais elle reste faible avec une prévalence de moins de 1/10000 ; près de 91 % d'entre eux étaient âgés de moins de 18 ans.

Environ 59 % des utilisateurs prévalents d'anticonvulsivants étaient des femmes ; l'âge médian était de 58 ans. Près de 11 % des sujets de moins de 65 ans étaient affiliés à la CMU-c à la date de référence.

Une prescription concomitante d'au moins un autre psychotrope était observée chez 64 % des utilisateurs prévalents : 37 % avaient reçu, dans les 30 jours précédant ou suivant la date de référence, au moins une autre benzodiazépine que celle délivrée à cette date, 31 % un antidépresseur. Une proportion élevée (19 %) de sujets ayant eu un remboursement concomitant de thymorégulateurs était observée : l'indication pour laquelle un traitement est prescrit n'est pas renseignée dans les données de l'Assurance Maladie ; la plupart des thymorégulateurs partageant des indications en tant que normothymiques et anticonvulsivants, il est possible qu'une part de ces traitements concomitants entrent dans le cadre du traitement de l'épilepsie et non d'un trouble bipolaire.

En 2015, le nombre médian de remboursements annuels était de 3 ; 33 % des utilisateurs prévalents avaient eu un remboursement unique d'anticonvulsivant, 39 % de 2 à 6 remboursements, 23 % en avaient eu entre 7 et 12, et 5 % plus de 12 remboursements dans l'année. Le nombre annuel de remboursements d'anticonvulsivants était en augmentation par rapport à l'année 2012 (médiane 2) au cours de laquelle 43 % utilisateurs avaient eu un remboursement unique d'anticonvulsivants.

Environ 57 % des nouveaux utilisateurs d'anticonvulsivants étaient des femmes ; l'âge médian était de 51 ans. Près de 12 % des sujets de moins de 65 ans étaient affiliés à la CMU-c à la date de référence. Une prescription concomitante d'au moins un autre psychotrope était observée chez 59 % des nouveaux utilisateurs : 32 % avaient reçu, dans les 30 jours précédant ou suivant la date de référence, au moins une autre benzodiazépine que celle délivrée à cette date, 24 % un antidépresseur. Environ 22 % des nouveaux utilisateurs avaient eu un remboursement concomitant de thymorégulateurs, sans qu'il soit possible sur la base des données de l'Assurance Maladie de préciser la part de ces traitements indiqués dans l'épilepsie ou le trouble bipolaire.

Entre 2012 et 2014, la fréquence des traitements par clonazépam initiés par des médecins généralistes diminuait de 50 à 32 % (Tableau 4). La fréquence des traitements initiés par des salariés d'établissements publics (spécialité d'exercice inconnue) était en augmentation, passant de 28 à 38 %. De même, pour les prescriptions initiales émanant de neurologues libéraux (augmentation de 12 à 19 %). Au cours de la période d'étude, aucune prescription initiale réalisée par un pédiatre exerçant en milieu libéral n'a été identifiée.

Tableau 4 : Description du premier épisode de traitement par benzodiazépine anti-convulsivantes de 2012 à 2014

	2012 n=498	2013 n=417	2014 n=376
Qualité du prescripteur à la date de référence, n (%)			
Médecin généraliste	247 (49,6)	143 (34,3)	121 (32,2)
Psychiatre libéral	11 (2,2)	9 (2,2)	12 (3,2)
Neurologue libéral	59 (11,9)	81 (19,4)	70 (18,6)
Pédiatre libéral	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autre spécialiste libéral	44 (8,8)	22 (5,3)	29 (7,7)
Salariés d'établissements de santé	137 (27,5)	162 (38,9)	144 (38,3)
Durée du 1^{er} épisode de traitement, n (%)			
≤ 28 jours	421 (84,5)	325 (77,9)	300 (79,8)
]28 jours-12 semaines]	47 (9,4)	52 (12,5)	40 (10,6)
]12 semaines-6 mois]	16 (3,2)	25 (6,0)	23 (6,1)
]6-9 mois]	6 (1,2)	6 (1,4)	2 (0,5)
]9-12 mois]	2 (0,4)	6 (1,4)	4 (1,1)
> 12 mois	6 (1,2)	3 (0,7)	7 (1,9)
Nombre de remboursements au cours du 1^{er} épisode, n (%)			
1	420 (84,3)	325 (77,9)	300 (79,8)
2-6	68 (13,7)	78 (18,7)	64 (17,0)
7-12	4 (0,8)	11 (2,6)	8 (2,1)
> 12	6 (1,2)	3 (0,7)	4 (1,1)

Conclusion

La consommation de benzodiazépines et apparentées en France apparaît toujours excessive, avec la persistance en 2015 d'une prévalence très élevée (13,4 %), en particulier chez le sujet âgé, et ce malgré les mesures prises par les autorités de santé pour limiter la consommation de benzodiazépines.

Cette utilisation apparaît de surcroît toujours associée à une prévalence importante d'utilisation de médicaments à demi-vie longue chez les personnes âgées.

Toutefois, alors que les estimations de prévalence apparaissaient stables jusqu'ici, les résultats de cette étude vont dans le sens d'une diminution, faible mais continue, de la prévalence d'utilisation des benzodiazépines et apparentés à indication hypnotique depuis 2012 et, dans une moindre mesure, de celle des benzodiazépines à indication anxiolytique.

De fait, des variations similaires étaient constatées en termes d'incidence : l'incidence des traitements par benzodiazépines diminuait de façon continue depuis 2012, du fait d'une diminution d'utilisation des benzodiazépines à indication hypnotique. Les nouveaux utilisateurs dans leur grande majorité (près de 86 %) semblaient respecter les durées recommandées d'utilisation. Pour autant, au 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. Les résultats de cette étude confirment par ailleurs la diminution considérable d'incidence et de prévalence d'utilisation du clonazépam, diminution déjà montrée auparavant.



5. Les risques liés à l'usage des benzodiazépines

5.1 Effets indésirables, mises en garde et précautions particulières d'emploi

Les effets indésirables liés à l'utilisation des benzodiazépines sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

Certains effets indésirables sont communs à l'ensemble des benzodiazépines et molécules apparentées. Ces effets indésirables sont listés dans le schéma commun de résumé des caractéristiques du produit pour les benzodiazépines. Ces effets indésirables sont principalement de type neuropsychiatrique :

- ◆ une **amnésie antérograde**, correspondant à une perte de la mémoire des faits récents, peut survenir aux doses thérapeutiques. Le risque augmente proportionnellement à la dose.
- ◆ une **altération des fonctions psychomotrices** comme par exemple une dystonie ou un trouble de la coordination peut survenir dans les heures suivant la prise.
- ◆ des **troubles du comportement** correspondant à un syndrome associant, à des degrés divers, des **troubles du comportement et de la mémoire** et une **altération de l'état de conscience** : aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité, idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique, désinhibition avec impulsivité, euphorie, irritabilité, amnésie antérograde et suggestibilité. Ce syndrome peut être accompagné d'un comportement inhabituel ou violent potentiellement dangereux pour autrui et pour soi-même. Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement [6].
- ◆ une **tolérance** caractérisée par une diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs semaines. La tolérance peut conduire à une augmentation des doses pour obtenir l'effet recherché.
- ◆ une **dépendance physique et psychique** peut apparaître, et plus particulièrement en cas de consommation prolongée. Divers facteurs semblent favoriser la survenue d'une dépendance : la durée du traitement, la dose utilisée et les antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique, l'association de plusieurs benzodiazépines [7]. Une pharmacodépendance peut également survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque particulier.
- ◆ un **phénomène de sevrage** se manifestant dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement par une benzodiazépine, à posologie normale. Certains symptômes du sevrage sont fréquents et d'apparence banale tel qu'une insomnie, des céphalées, une anxiété importante, des myalgies, une tension musculaire et une irritabilité. D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires et convulsions.
Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

- ◆ un **phénomène de rebond**, transitoire, caractérisé par une exacerbation du symptôme ayant motivé le traitement par une benzodiazépine ou apparentée. Il s'agit donc d'un rebond d'anxiété ou d'insomnie.

Les autres effets indésirables communs à l'ensemble des benzodiazépines sont de type cutané (éruptions cutanées prurigineuse ou non), généraux (hypotonie musculaire, asthénie) et oculaires (diplopie).

Il est à noter également qu'il y a un **risque d'accumulation** chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. La persistance des molécules dans l'organisme peut alors s'allonger considérablement.

5.2 Les Données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)

Une analyse des cas graves pour lesquels au moins une benzodiazépine a été rapportée en « suspect » ou « interaction » et issus de la notification spontanée auprès des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) a été réalisée. Tous les cas graves enregistrés dans la BNPV, de sa création en 1985 au 31 décembre 2015, ont été pris en compte. Les cas issus des laboratoires ont été exclus par manque d'exhaustivité de ces cas dans la BNPV.

Le nombre d'effets indésirables graves (EIGs) rapportés, et non le nombre de cas graves, a été retenu, un cas grave pouvant contenir un ou plusieurs effets indésirables graves.

Un effet indésirable est dit grave quand il répond à l'un des critères suivant (définition ICH-E2A) :

- ◆ a entraîné une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation,
- ◆ a entraîné une anomalie ou une malformation congénitale,
- ◆ a entraîné une invalidité ou une incapacité importante ou durable,
- ◆ a entraîné un décès,
- ◆ est susceptible de mettre la vie en danger,
- ◆ est jugé comme tel par le professionnel de santé mais ne rentrant pas dans le cadre de cette définition réglementaire.

Il est important de rappeler qu'il existe une pratique de sous déclaration notoire pour tous les systèmes de vigilance dont le système de pharmacovigilance français. Celle-ci a été estimée dans une approche globale à environ 5 à 10 % mais ce taux est éminemment variable en fonction de plusieurs paramètres. Ainsi, une notification plus importante est attendue pour :

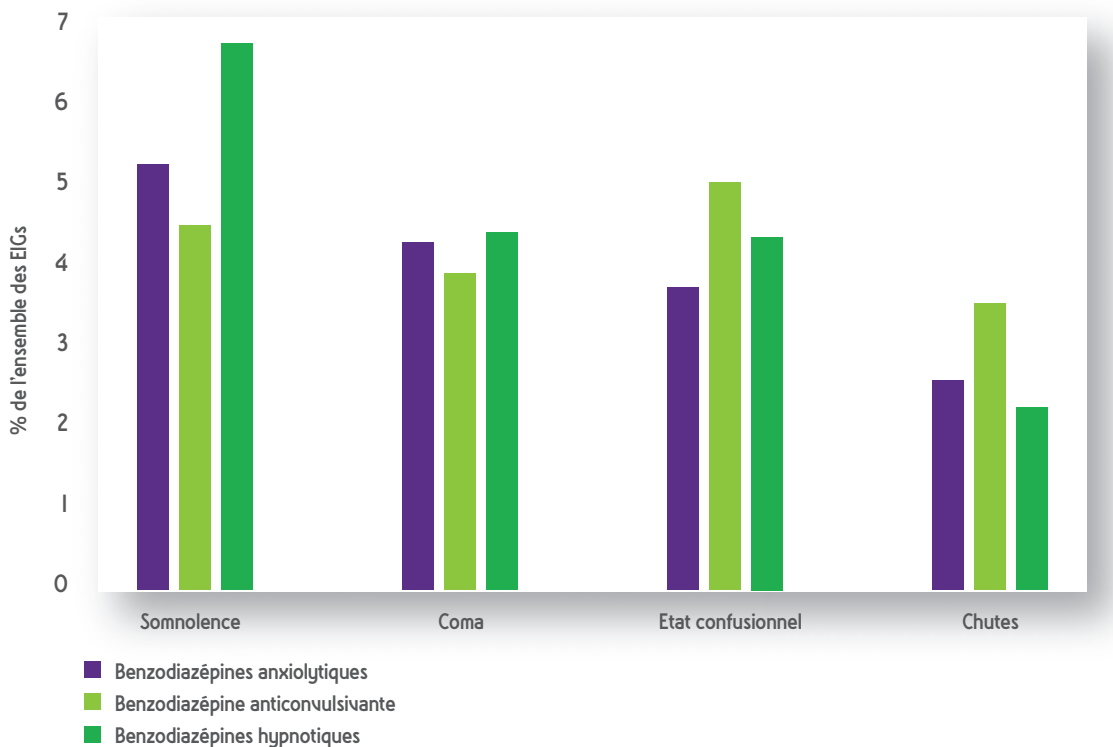
- ◆ un effet indésirable d'un médicament récent sur le marché ;
- ◆ un effet indésirable grave et/ou inattendu par rapport au profil de sécurité connu du médicament, au terrain ou à la pathologie ;
- ◆ un effet indésirable aisément rattachable à un produit de santé pour lequel il résulte des effets exceptionnels en population générale, très graves et bien connus pour certains médicaments ;
- ◆ un effet indésirable ayant une notoriété importante.

Pour l'interprétation des données, il est important de tenir compte du rôle possible des médicaments concomitants dans l'apparition des EIGs. En effet, la population de patients traités par benzodiazépine est susceptible d'être traitée par d'autres médicaments en fonction des pathologies sous-jacentes ou associées : antipsychotiques, anticonvulsivants, médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés...

Pour les 3 groupes de benzodiazépines (anxiolytique, hypnotique et anticonvulsivant), les EIGs rapportés dans la BNPV représentent entre 60 et 70 % de la totalité des EIs rapportés pour chaque groupe de benzodiazépines.

Pour les benzodiazépines anxiolytiques, hypnotiques et anticonvulsivantes, les EIGs rapportés sont majoritairement des affections du système nerveux et des affections psychiatriques. Des chutes sont également rapportées pour l'ensemble des benzodiazépines.

Figure 15 : Principaux effets indésirables graves rapportés pour chaque classe de benzodiazépines



⇒ Les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques

Le profil de sécurité est globalement similaire entre les benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques.

Les **affections du système nerveux** représentent 23 % des EIGs pour les benzodiazépines anxiolytiques et 22 % des EIGs pour les benzodiazépines hypnotiques.

On retrouve majoritairement :

- ◆ des cas de **somnolence** : 5,2% de l'ensemble des effets indésirables graves rapportés pour les benzodiazépines anxiolytiques et 4,5 % pour les benzodiazépines hypnotiques ;
- ◆ des cas de **comas** : 4,3% de l'ensemble des effets indésirables graves rapportés pour les anxiolytiques et 3,9 % pour les hypnotiques ;
- ◆ des **convulsions** et des **amnésies** à une fréquence plus faible (environ 2 % des EIGs).

Les **affections psychiatriques** représentent 12 % des EIGs pour les benzodiazépines anxiolytiques et 17 % des EIGs pour les benzodiazépines hypnotiques. On retrouve majoritairement des **états confusionnels** : 3,7% de l'ensemble des effets indésirables graves rapportés pour les anxiolytiques et 5,0 % pour les hypnotiques. Des hallucinations et des cas d'agitation représentent environ 2 % des EIGs.

Les **chutes** sont également fréquemment rapportées avec les benzodiazépines anxiolytiques (2,6 % des EIGs) et hypnotiques (3,5 % des EIGs).

➡ Les benzodiazépines anticonvulsivantes

Il s'agit uniquement du clonazépam. La spécialité Buccolam (midazolam) est également indiquée dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées de l'enfant. Cependant, le midazolam étant principalement utilisé dans la sédation et l'anesthésie, les effets indésirables rapportés pour cette molécule concernent majoritairement cette population. Le midazolam n'a donc pas été inclus dans cette analyse. Si le clobazam (Urbanyl) possède également pour deux de ses dosages une indication dans le traitement des épilepsies généralisées et partielles chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, l'OMS l'a cependant classé parmi les anxiolytiques. Il a donc été considéré comme un anxiolytique dans cette étude et ses EIGs ont été comptabilisés avec les EIGs liés aux benzodiazépines anxiolytiques.

- ◆ Les **affections du système nerveux** représentent 25 % des EIGs rapportés dans la BNPV pour le clonazépam. On retrouve majoritairement des somnolences (6,7 % des EIGs) et des comas (4,4 % des EIGs). Des hypotonies sont également rapportées à une fréquence plus faible (1,2 % des EIGs).
- ◆ Les **affections psychiatriques** représentent 14 % des EIGs rapportés dans la BNPV pour le clonazépam. On retrouve majoritairement des états confusionnels (6,7 % des EIGs). Des effets indésirables spécifiques des benzodiazépines sont ensuite rapportés à une fréquence plus faible : agitation (1,3 % des EIGs), hallucinations (0,9 % des EIGs).
- ◆ D'**autres effets indésirables graves** appartenant ni aux affections du système nerveux ni aux affections psychiatriques sont fréquemment rapportés avec le clonazépam. Il s'agit notamment des EIGs suivants : chutes (2,2 % des EIGs), thrombopénies (1,5 % des EIGs), malaises (1,3 % des EIGs) et neutropénies (1,0 % des EIGs).

Point sur le risque de chute sous benzodiazépines

Les personnes âgées sont plus exposées au risque de chute compte-tenu des facteurs de risque présents dans cette population : co-morbidités (arthrose, diabète, maladies cardiovasculaires, démence), modifications physiologiques liés à l'âge (diminution des capacités auditives et de la vue, contrôle postural réduit, ralentissement de la vitesse de marche), polymédication, modification de la biodisponibilité et du métabolisme des médicaments [8].

Une revue de la littérature met en évidence une augmentation du risque de chute chez les personnes âgées de 60 ans et plus traitées par benzodiazépines par rapport à cette même population non traitée par benzodiazépines [9-11]. Il semblerait que ce risque soit plus important chez les femmes [12]. Des doses journalières élevées et des traitements prolongés (> 14 jours) sont plus à risque de fracture quelle que soit la benzodiazépine utilisée [13]. Une étude rapporte un doublement du risque de chute lors d'une augmentation de dose de 2 mg par jour à 8 mg par jour en équivalent diazépam. Les médicaments apparentés aux benzodiazépines sont également concernés. Une étude de cohorte rétrospective a comparé le taux de chute chez des patients traités par zolpidem au taux de chute chez des patients non traités par zolpidem. Une différence significative a été mise en évidence : le taux de chute chez les personnes traitées était de 3,04 % vs 0,71 % chez les personnes non traitées [14]. Un risque augmenté de chute dans les 7 jours suivant un changement de traitement (modification de la posologie ou nouvelle prescription) par benzodiazépine (longue ou courte durée d'action) est rapporté dans une étude réalisée chez des personnes âgées [15]. Une réduction des doses ou l'arrêt de la benzodiazépine permettent de diminuer le risque de chute dans cette population.

Une étude de cohorte réalisée à partir de la base de données de l'Assurance Maladie chez des patients arthrosiques ayant eu une prothèse totale de hanche a montré que l'utilisation de benzodiazépines, quelle que soit son indication et indépendamment des autres facteurs de risque prothétique, était associée à une augmentation du risque de révision prothétique avec une relation dose-effet [16].

Les données de la BNPV sont en accord avec les données de la littérature, les chutes étant un effet indésirable rapporté chez les patients traités par benzodiazépines. Comme indiqué précédemment pour les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques, les chutes représentent respectivement 2,6 % et 3,5 % des effets indésirables graves rapportés pour ces deux groupes de benzodiazépines. Les chutes sont signalées dans les mises en garde pour le sujet âgé du schéma commun du RCP des benzodiazépines. Il est également recommandé de réduire la posologie chez le sujet âgé, de moitié par exemple par rapport à la dose usuelle utilisée chez l'adulte.

5.3 Les associations avec d'autres médicaments ou d'autres substances

L'alcool majore l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentées.

L'association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques, neuroleptiques, barbituriques, anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide) augmente la dépression centrale et l'altération de la vigilance. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. L'association avec les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution de la pharmacodépendance aux opiacés) majorent également le risque de dépression respiratoire, pouvant être mortelle en cas de surdosage.

5.4 Les risques liés à une utilisation dans des situations particulières

5.4.1 Benzodiazépines et sujet âgé

La consommation de benzodiazépines expose les sujets âgés à des risques spécifiques en raison des modifications physiologiques liées à l'âge. Ces modifications favorisent une accumulation des métabolites actifs des benzodiazépines et accroissent ainsi le risque de surdosage et d'effets indésirables.

Ces effets indésirables sont essentiellement psychomoteurs et cognitifs : augmentation des risques de chutes et de fractures, perturbation de la mémoire à court terme, de la mémoire de rappel, ralentissement dans l'apprentissage d'une nouvelle information, des performances verbales ainsi qu'un risque de déclin cognitif.

Une étude qui évalue les consommations problématiques de benzodiazépines et apparentés chez les sujets âgés de plus de 65 ans et consommateurs chroniques de benzodiazépines a été réalisée par le réseau d'addictovigilance de l'ANSM (CEIP) ; elle va bientôt être publiée.

5.4.2 Benzodiazépines et démence

L'association entre l'exposition aux benzodiazépines et le risque de démence a été explorée dans plusieurs études observationnelles. Huit études ont conclu à une association positive, deux à une absence d'association et trois n'étaient pas concluantes du fait de la méthodologie employée³.

Parmi les limites méthodologiques des études « positives », un biais protopathique imparfaitement maîtrisé pourrait modérer les résultats. Ce biais signifie dans le cas présent, que la prescription de benzodiazépines pourrait être une conséquence de la démence (prescription en raison de signes précoces de type anxiété, insomnie, dépression) et non la cause de la maladie. Les études les plus récentes tâchent de prendre en compte ce biais et sont décrites plus précisément :

3. Inclusion d'anciens utilisateurs de benzodiazépines dans le groupe de référence (Fastbom et al. 1998). Risque de démence non recherché indépendamment de celui du déclin cognitif (Lagnaoui et al. 2009). Effet des benzodiazépines hypnotiques non évalué indépendamment de celui de l'insomnie (Chen et al. 2012).

⇒ Etudes réalisées par l'équipe du professeur Bégaud (France) :

Une première étude [17] a utilisé les données de la cohorte française PAQUID développée en 1989 afin d'étudier le vieillissement cérébral normal et pathologique. 1063 sujets de 65 ans et plus, non atteints de démence ont été analysés sur 15 années de suivi; soit 95 sujets initiant un traitement par benzodiazépines (exposés) et 968 non-exposés. Une augmentation du risque de démence (d'environ 50 %) apparaissait chez les exposés plusieurs années après l'initiation du traitement et persistait malgré la prise en compte de la dépression. L'étude ne permettait pas de mesurer l'influence des doses, des durées de traitement et des durées d'action des molécules.

Une seconde étude [18] chez des sujets de 65 ans et plus a utilisé les données de l'Assurance Maladie du Québec entre 2000 et 2009. 1796 sujets atteints de la maladie d'Alzheimer ont été comparés à 7184 sujets sans démence, vis-à-vis de l'exposition aux benzodiazépines initiée plus de 5 ans avant la maladie. Une augmentation (d'environ 40 %) du risque de démence apparaissait chez les sujets exposés durant plus de trois mois. L'association augmentait avec les durées d'exposition et d'action des molécules. La considération de l'anxiété, l'insomnie et la dépression ne modifiait pas les conclusions. Les limites principales étaient des erreurs possibles de classement pour certains cas de démence et le manque d'information concernant le niveau d'étude des sujets.

⇒ Etude réalisée par l'équipe du Professeur Tzourio (France) [19]:

Cette étude a utilisé les 11 premières années de suivi de la cohorte française 3 Cités développée en 1999 pour étudier les liens entre facteurs de risque vasculaires et démence. 1739 consommateurs de benzodiazépines ont été comparés à 5884 sujets n'utilisant ni benzodiazépines ni psychotropes à l'inclusion. Le risque de démence augmentait (d'environ 60%) pour les consommateurs de benzodiazépines à longue durée d'action mais pas pour les consommateurs de molécules à courte durée d'action. Le risque de démence était plus élevé chez les consommateurs à la fois de benzodiazépines et d'autres psychotropes. Les résultats persistaient malgré la prise en compte de l'anxiété, l'insomnie et la dépression. Comme dans PAQUID, l'influence des doses et des durées de traitement ne pouvait être évaluée.

⇒ Etude réalisée par une équipe allemande [20]:

Une étude conduite sur un échantillon de 105 725 sujets de 60 ans et plus enregistrés sur la base de données de l'assurance maladie allemande entre 2004 et 2011, concluait à une association entre consommation de benzodiazépines et démence qui augmentait avec les durées de traitement et d'action des molécules, et persistait avec la considération des signes précoces de la maladie. Les limites étaient un suivi court et l'absence d'information sur le niveau d'étude des sujets.

Deux études récentes conduites dans des cohortes représentatives des populations américaines [21] et anglaises [22] ne trouvent pas d'association entre consommation de benzodiazépines et démence chez les consommateurs les plus à risque (consommateurs chroniques). Dans ces pays, les expositions chroniques aux benzodiazépines sont rares contrairement à la France ou au Québec. Les auteurs ont pu sous-estimer l'association en introduisant parmi les « chroniques » des consommateurs cumulant des traitements courts sur une longue période ou tolérant bien un traitement au long cours.

La plupart des études publiées sur le sujet suggèrent ainsi la possibilité d'un lien entre consommation de benzodiazépines et risque de démence chez les sujets âgés. Les principales hypothèses explicatives émises

peuvent être causales, les benzodiazépines pouvant accélérer le début de la maladie en limitant les capacités de réserve cognitive, ou non causales, la prescription de benzodiazépines pouvant être, par exemple, un marqueur de vulnérabilité des patients [23].

Suite à l'étude publiée en 2014 [18], le sujet a été discuté au niveau de l'Agence Européenne du médicament (EMA) au Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC). Le PRAC a considéré qu'aucune action réglementaire n'était nécessaire à ce stade compte tenu du biais prothopathique présent dans ces études. Cependant, un suivi strict des nouvelles données devait être réalisé. Le PRAC a également souligné l'importance du respect des recommandations de consommation des benzodiazépines chez le sujet âgé.

Tableau 3 : Principales études sur l'association entre benzodiazépines et démence

Auteur (population d'étude)	Schéma d'étude (durée du suivi)	Effectif (âge)	Journal
Association positive			
Lagnaoui et al. 2002 [24] <i>(cohorte PAQUID, France)</i>	cas-témoins (8 ans)	3669 (≥65 ans)	Journal of Clinical Epidemiology
Wu et al. 2009 [25] <i>(NHIRD, Taïwan)</i>	cas-témoins (8 ans)	5405 (≥45 ans)	American Journal of Geriatric Psychiatry
Wu et al. 2011 [26] <i>(NHIRD, Taïwan)</i>	cas-témoins (11 ans)	25 140 (≥45 ans)	American Journal of Geriatric Psychiatry
Gallacher et al. 2011 [27] <i>(cohorte Caerphilly, Pays de Galles)</i>	cas-témoins (22 ans)	1134 hommes (≥65 ans)	Journal of Epidemiology & Community Health
Billioti de Gage et al. 2012 [17] <i>(cohorte PAQUID, France)</i>	cohorte (15 ans)	1063 (≥65 ans)	British Medical Journal
Billioti de Gage et al. 2014 [18] <i>(RAMQ, Québec)</i>	cas-témoins (10 ans)	8980 (≥65 ans)	British Medical Journal
Shash et al. 2016 [19] <i>(cohorte 3 Cités, France)</i>	cohorte (11 ans)	8240 (≥65 ans)	Alzheimer's & Dementia
Gomm et al. 2016 [20] <i>(données de l'assurance maladie, Allemagne)</i>	cohorte (5 ans)	105 725 (≥60 ans)	Journal of Alzheimer's Disease
Absence d'association			
Imfeld et al. 2015 [22] <i>(CPRD, UK)</i>	cas-témoins (18 ans)	33 646 (≥65 ans)	Drug Safety
Gray et al. 2016 [21] <i>(cohorte ACT, Etats-Unis)</i>	cohorte (11 ans)	3434 (≥65 ans)	British Medical Journal
Etudes non concluantes (problèmes méthodologiques majeurs)			
Fastbom et al. 1998 [28] <i>(cohorte Kungsholmen, Suède)</i>	cohorte (3 ans)	242 (≥75 ans)	Alzheimer Disease & Associated Disorders <i>Note : introduction d'anciens consommateurs de BZDs dans le groupe de référence</i>
Lagnaoui et al. 2009 [29] <i>(RAMQ, Québec)</i>	cas-témoins (5 ans)	510 femmes (≥65 ans)	Age and Ageing <i>Note : démence non recherchée indépendamment du déclin cognitif</i>
Chen et al. 2012 [30] <i>(NHIRD, Taïwan)</i>	cohorte (3 ans)	34 158 (≥50 ans)	Plos One <i>Note : BZDs hypnotiques uniquement et effet non évalué indépendamment de l'insomnie</i>

BZDs : benzodiazépines

NHIRD : National Health Insurance Research Database

RAMQ : Régie de l'Assurance Maladie du Québec

CPRD : Clinical Practice Research Datalink

ACT : Adult Changes in Thought

5.4.3 Benzodiazépines et conduite automobile

Le lien entre la consommation de benzodiazépines et la survenue d'accidents de la route a été largement investigué lors de diverses études expérimentales internationales. Dans le cadre du projet européen DRUID [31], une méta-analyse de ces travaux [32] montre que la prise des benzodiazépines les plus largement utilisées entraîne une altération des capacités de conduite supérieure ou égale à celle observée avec un taux sanguin d'alcool de 0,5 g/L (limite légale en France). Ceci, aussi bien chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes, avec cependant des effets généralement plus marqués chez les femmes. D'un point de vue épidémiologique, les méta-analyses des études internationales publiées montrent une augmentation de 60 à 80 % du risque d'accidents, liée à la prise de benzodiazépines ; ce risque est multiplié environ par 8 en cas de prise concomitante d'alcool [33].

En France, depuis 2005, une classification des substances actives susceptibles d'altérer les capacités à conduire un véhicule, a été mise en place sous forme d'un **pictogramme indiquant le niveau de risque** apposé sur le conditionnement externe des médicaments concernés. Tous les médicaments de la famille des benzodiazépines et apparentés relevaient des niveaux de risque les plus élevés de cette classification : niveau 3 pour les benzodiazépines anxiolytiques fortement dosées ou hypnotiques, niveau 2 pour les autres. La pertinence de ce classement a été confirmée, lors d'une importante étude pharmaco-épidémiologique [34-35], mettant en regard les données recueillies par les forces de l'ordre sur les accidents de la circulation avec celles de remboursement des médicaments de l'Assurance Maladie (SNIRAM). A partir d'un échantillon de 3 843 conducteurs exposés aux benzodiazépines et apparentés, il a été mis en évidence une augmentation hautement significative du risque d'accident (OR = 1,20 [1,10-1,31]) $p < 0,0001$, après ajustement sur le sexe, la catégorie socioprofessionnelle, la classe d'âge et d'autres facteurs de risque (heure et localisation de l'accident, type de véhicule, gravité des blessures, alcool, prise d'autres médicaments potentiellement dangereux...).

Cette étude, appelée CESIR, soutenue par l'ANSM, est régulièrement actualisée, constituant ainsi un véritable observatoire épidémiologique de la situation française. Elle indique que le risque d'accident lié à la prise de benzodiazépines anxiolytiques a significativement diminué lors de la mise en place du pictogramme mais qu'il tend à revenir à son niveau initial sur les périodes plus récentes [36]. De plus, en comparant les conducteurs responsables aux conducteurs non-responsables, on peut estimer qu'environ 80 % des accidents de la route attribuables à la prise de benzodiazépines sont liés aux benzodiazépines anxiolytiques (l'ensemble des benzodiazépines représentant lui-même près de la moitié de la part attribuable aux médicaments, soit entre 3 et 4 % de la totalité des accidents de la route survenant en France).

Face à ces évolutions récentes et au cours de son processus d'actualisation de la classification, l'ANSM a proposé un pictogramme de niveau 3 pour l'ensemble de médicaments de la classe des benzodiazépines et apparentés [37].

5.4.4 Benzodiazépines et grossesse

Une estimation du nombre de femmes enceintes exposées aux benzodiazépines en 2014 a été réalisée par l'ANSM à partir des données SNIIRAM. Parmi les 788 857 femmes ayant accouché d'un ou plusieurs enfants vivants en 2014, 25 860 soit 3,28 % ont eu au moins une délivrance de benzodiazépines entre la date des dernières règles et la date d'accouchement. Parmi ces 25 860 femmes, la première délivrance de benzodiazépines était survenue au 1^{er} trimestre de grossesse pour 71 %, au 2^{ème} trimestre pour 28 % et au 3^{ème} trimestre pour 1 %.

Le site internet du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) mentionne qu'aucun effet malformatif n'est attribué à l'exposition aux benzodiazépines au premier trimestre de grossesse. Cependant, une augmentation du risque de fentes labio-palatines avec le diazepam et le chlordiazépoxyde reste débattue dans la littérature car trois études cas témoins publiées en 1975 [38-40] ont évoqué ce risque. En 1998, une méta-analyse [41] sur ce risque et le risque de malformations majeures a été effectuée incluant des études publiées entre 1966 et 1997. L'analyse des études de cohorte n'a pas permis de retrouver d'association entre une exposition aux benzodiazépines au 1^{er} trimestre et une augmentation du risque de fentes orales. En revanche l'analyse des études cas témoins retrouve un risque significativement augmenté de fentes labiopalatines (OR : 1,79 [95%CI : 1.13-2.82]). Ces données figurent dans le RCP et la notice de l'ensemble des benzodiazépines depuis février 2017.

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

L'utilisation d'une benzodiazépine est donc déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. En cas de prescription d'une benzodiazépine à une femme en âge de procréer, elle devrait être avertie par son médecin de la nécessité de le contacter si une grossesse est envisagée ou débutée, afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

5.5 L'usage problématique des benzodiazépines

Les benzodiazépines et apparentées font l'objet d'une surveillance active par les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), réseau d'addictovigilance de l'ANSM. L'évaluation des données recueillies a permis de mettre en évidence 3 types de risque :

- ◆ le risque d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné
- ◆ le risque d'usage criminel, en particulier de soumission chimique
- ◆ le risque de prescription hors-AMM

5.5.1 Le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné

Le réseau d'addictovigilance a mis en évidence un usage abusif et un usage détourné de certaines benzodiazépines.

Les six benzodiazépines rapportées comme étant les plus consommées par des patients présentant une dépendance à une substance psychoactive dans des enquêtes conduites en médecine générale (OPEMA⁴) et en structures spécialisées dans la prise en charge des addictions (OPPIDUM⁵) restent les mêmes depuis 2012 : l'oxazépam, le bromazépam, l'alprazolam, le diazépam, le zolpidem et la zopiclone, l'ordre variant d'une enquête à l'autre.

De plus, ces deux enquêtes classent les benzodiazépines en fonction d'indicateurs de détournement : la souffrance à l'arrêt de la substance, les cas d'abus et de pharmacodépendance, l'obtention illégale, une dose consommée supérieure à deux fois celle recommandée dans l'AMM et une consommation associée d'alcool pour potentialiser leurs effets.

En 2015, les 4 benzodiazépines en tête dans le classement par indicateurs de détournement sont l'oxazépam, le zolpidem, l'alprazolam, et le diazépam en médecine générale (enquête OPEMA 2015) ; et l'oxazépam, le clonazépam, l'alprazolam et le bromazépam en structures spécialisées (enquête OPPIDUM 2015).

Le flunitrazépam, dont la commercialisation a été arrêtée en 2012, et qui, avec le clonazépam, avait les indicateurs de détournement les plus élevés, n'est plus cité dans les enquêtes depuis 2014.

En revanche, le clonazépam reste la benzodiazépine ayant le plus d'indicateurs de détournement dans l'enquête OPPIDUM depuis 2012, bien qu'elle soit la moins consommée (OPPIDUM 2015).

L'enquête sur les Ordonnances falsifiées – Indicateurs d'abus possible (OSIAP), montre que le zolpidem est la benzodiazépine la plus largement citée, suivi par le bromazépam et l'alprazolam. Le clonazépam, 9^{ème} benzodiazépine citée, est la première en terme d'indicateurs de détournement, suivi par le zolpidem (enquêtes OSIAP⁶ 2013, 2014 et 2015).

A noter que la consommation problématique de l'oxazépam augmente. Elle est de plus en plus citée au sein des enquêtes (5 indicateurs de détournement dans OPPIDUM en 2015 contre 1 en 2012 et 4 indicateurs dans OPEMA en 2015 contre 3 en 2012).

4. OPEMA : Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire

5. OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

6. OSIAP : Ordonnances suspectes – Indicateur d'abus possible

5.5.2 Le risque d'usage criminel par soumission chimique

La soumission chimique se définit comme l'administration à des fins criminelles (viols, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vols) de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace. En 2003, une enquête annuelle a été mise en place par l'Afssaps pour identifier les substances et les médicaments les plus souvent en cause.

Les benzodiazépines sont les substances les plus fréquemment impliquées dans les cas de soumission chimique, même si une diminution des cas les impliquant est observée (57 % en 2013, 50 % en 2014 et 45 % en 2015) au profit de substances non médicamenteuses. Les molécules les plus souvent rapportées dans les 3 dernières enquêtes (2013, 2014 et 2015), sont le zolpidem et le bromazépam.

Le nombre de cas impliquant le zolpidem (voir focus sur le zolpidem) a fortement augmenté alors que ceux impliquant le clonazépam a chuté, en lien avec les diverses mesures prises (voir focus sur Rivotril). À noter, la disparition des cas impliquant le flunitrazépam en 2014.

Focus sur le zolpidem (Stilnox, Edluar et génériques)

Le zolpidem est indiqué dans le traitement à court terme des insomnies occasionnelles et des insomnies transitoires.

Suite aux nombreux cas de pharmacodépendance rapportés avec le zolpidem, une enquête d'addictovigilance a été réalisée sur la période 1993-2003. Elle a montré que la pharmacodépendance au zolpidem se manifeste sous deux formes : d'une part chez des consommateurs chroniques dans une utilisation thérapeutique, mais à doses élevées et, d'autre part, chez des patients qui l'utilisent dans le cadre d'un mésusage ou d'un abus, à la recherche d'un effet autre qu'hypnotique.

Ainsi en 2004, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) a été modifié afin d'informer sur le risque de survenue d'une pharmacodépendance.

Une seconde enquête d'addictovigilance, menée sur la période 2003-2010, a distingué les deux mêmes populations mais a mis en évidence des cas plus graves d'abus impliquant des doses très élevées. Le zolpidem a été identifié comme une substance différente de la zopiclone et des benzodiazépines.

Par conséquent, la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM du 21 novembre 2013 avait rendu un avis favorable à l'application au zolpidem d'une partie de la réglementation des stupéfiants, à savoir, une prescription sur ordonnance sécurisée.

En 2014-2015, le zolpidem est le médicament le plus cité sur les ordonnances suspectes falsifiées présentées aux pharmaciens d'officine (OSIAP 2014-2015) et le deuxième en termes d'indicateurs de détournement. Le zolpidem fait partie des « benzodiazépines » les plus consommées mais surtout une des plus détournées. Ses indicateurs de détournement les plus importants sont des doses supérieures à l'AMM, une obtention illégale et une souffrance à l'arrêt (OPEMA 2015 – OPPIDUM 2015). Par ailleurs, son implication dans les cas de soumission chimique a fortement augmenté, devenant la première benzodiazépine citée en 2014 et 2015 dans l'enquête Soumission Chimique.

Ainsi, à partir du 10 avril 2017, les médicaments à base de zolpidem (Edluar, Stilnox et génériques) devront être prescrits sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres.

Cependant, il n'y aura pas d'obligation pour le patient de présenter l'ordonnance au pharmacien dans les 3 jours suivant la date de prescription pour la délivrance de la totalité de son traitement.

De plus, le pharmacien n'aura pas l'obligation d'archiver une copie des ordonnances pendant 3 ans. *(Arrêté du 7 janvier 2017 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale, publié au JORF n°0008 du 10 janvier 2017 et qui entre en application 90 jours à compter de la date de publication).*

5.5.3 Le risque de prescription hors-AMM

Les outils de surveillance de l'utilisation des médicaments ont mis en évidence l'existence de prescriptions hors AMM pour certaines benzodiazépines. C'est en particulier le cas du clonazépam, indiqué dans le traitement de l'épilepsie mais majoritairement prescrit dans d'autres indications, notamment la douleur, les troubles du sommeil et les troubles anxieux.

Les prescriptions hors AMM exposent les patients aux risques liés à la consommation de benzodiazépines, en particulier, au risque de dépendance.

Focus sur le Rivotril (Clonazepam)

Le clonazépam, indiqué dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et l'enfant, faisait l'objet d'une forte proportion de prescription hors AMM, d'abus, de dépendance, d'usage détourné, d'une utilisation dans la soumission chimique, ainsi que d'un trafic d'ordonnances falsifiées. Par conséquent depuis 2008, plusieurs mesures pour réduire ces risques ont été prises (voir focus dans rapport benzodiazépines de décembre 2013).

Ces mesures ont entraîné une augmentation de la part des primo-prescriptions par les neurologues et une diminution de celle par les médecins généralistes. Par ailleurs, une diminution des cas impliquant le clonazépam est observée dans les enquêtes du réseau d'addictovigilance, sur les consommations auprès des usagers fréquentant les milieux spécialisés (OPPIDUM 2015) et en médecine ambulatoire (OPEMA 2015), sur les ordonnances suspectes (OSIAP 2015) et sur la soumission chimique (2015).

Toutefois, malgré cette baisse de cas, le clonazépam reste une des benzodiazépines avec les indicateurs de détournement les plus importants (abus/dépendance, obtention illégale, prise d'alcool concomitante, ordonnances falsifiées) et parmi les 5 benzodiazépines les plus citées dans l'enquête sur la soumission chimique.

De ce fait, la surveillance renforcée du clonazépam est maintenue.

6. Les actions des autorités sanitaires pour favoriser le bon usage des benzodiazépines

6.1 Amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients

⇒ Harmonisation du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice des benzodiazépines :

Depuis 2004, la majorité des risques liés à la consommation des benzodiazépines sont bien connus et listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour lequel il existe un schéma commun à l'ensemble des benzodiazépines. Le risque de pharmacodépendance est mentionné pour toutes les spécialités.

⇒ Diffusion de points d'information et de lettres d'information aux professionnels de santé :

Peuvent être cités à titre d'exemple, le point d'information sur les risques liés au Rohypnol (flunitrazépam) [42], celui sur son arrêt de commercialisation [43], sur le bon usage du Rivotril [44], sur les modifications des conditions de prescription et de délivrance du Rivotril [45], l'information sur le bon usage du Buccolam (midazolam) faisant quant à elle suite à sa commercialisation en avril 2013 [46], et l'information sur l'application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments contenant du zolpidem.

⇒ Mise à disposition d'un carnet de suivi Buccolam

La mise sur le marché de Buccolam a été accompagnée de la mise à disposition d'un carnet de suivi des crises d'épilepsie, comprenant des recommandations de bon usage de ce médicament. Ce carnet de suivi est remis au patient par le professionnel de santé lors de toute initiation de traitement par Buccolam [5].

⇒ Apposition d'un pictogramme « conduite automobile » de niveau 3 sur les conditionnements externes

En 2005, a été instaurée une classification à trois niveaux du **pictogramme** apposé sur le conditionnement externe des médicaments susceptibles « d'altérer les capacités à conduire un véhicule et, par extension, à utiliser des machines potentiellement dangereuses ou à exécuter des travaux nécessitant une attention soutenue ». Les médicaments de la famille des benzodiazépines avaient des niveaux 2 et 3. Une actualisation a été réalisée en 2016 et a relevé l'ensemble des benzodiazépines au niveau 3. (cf. Annexe 5).

⇒ Élaboration et publication de mises au point et de recommandations par l'ANSM et la HAS

Peuvent être cités à titre d'exemple la mise au point sur les troubles du comportement liés à la consommation des benzodiazépines et produits apparentés [47], le programme « Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé » [48], la mise au point sur l'arrêt des hypnotiques [49], la mise au point sur l'arrêt de l'utilisation hors AMM du clonazépam (Rivotril) [50].

⇒ Mesures incitatives de l'Assurance Maladie

En octobre 2014, l'Assurance Maladie a publié une fiche d'aide à la prescription d'une benzodiazépine dans les troubles anxieux et les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans poly pathologique ou de plus de 75 ans. Il est ainsi recommandé d'utiliser préférentiellement une benzodiazépine à demi-vie courte afin de limiter le risque d'accumulation du médicament et d'indiquer au patient que la durée de prescription d'une benzodiazépine doit être limitée.

Cette recommandation rejoignait une mesure incitative à l'égard des médecins inscrite dans la rémunération sur objectif de santé publique (ROSP) de la convention médicale de 2011 : un indicateur fixait alors un objectif de moins de 5 % pour la part des patients de 65 ans et plus traités par benzodiazépines à demi-vie longue sur un an.

Par ailleurs, il figurait dans cette convention un indicateur concernant la durée de traitement par benzodiazépines mentionnant une durée unique (> 12 semaines) pour toutes les molécules

La négociation du 25 août 2016 a modifié ces indicateurs ROSP:

- ◆ Le premier a été remplacé par un indicateur portant sur l'ensemble des psychotropes ;
- ◆ l'indicateur concernant la durée de traitement a été dédoublé pour afficher des durées différentes selon la nature hypnotique ou anxiolytique des molécules.

⇒ Réévaluation du service médical rendu par la Commission de la transparence de la HAS

Le 25 juin 2014, la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) a revu à la baisse le service médical rendu de 7 benzodiazépines hypnotiques et apparentées : estazolam (Nuctalon), loprazolam (Havlane), lormétazépam (Noctamide), nitrazépam (Mogadon), témazépam (Normison), zolpidem (Stilnox), zopiclone (Imovane) et leurs génériques, dans le cadre de la prise en charge des troubles sévères du sommeil. En effet, au long court, la faible efficacité de ces médicaments sur la durée du sommeil, leurs effets délétères et le mésusage constaté ont conduit la CT à conclure à un intérêt thérapeutique limité de ces médicaments dans cette indication. Le service médical rendu (SMR) est ainsi passé de «important» à «faible», avec une diminution du taux de remboursement de 65 % à 15 %.

Dans les autres indications et pour les spécialités qui en disposent (ex. le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes, la prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique, les urgences neuro-psychiatriques, etc.), le SMR demeure important, dans la limite du respect des conditions de prescriptions mentionnées dans les Résumés des Caractéristiques des Produits respectifs. Le taux de remboursement est maintenu à 65 %.

6.2 Renforcement de l'encadrement de la prescription et de la délivrance

Depuis 1991, la durée maximale de prescription est limitée à 12 semaines pour les anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques.

Toutefois, certaines benzodiazépines ont vu leur durée maximale de prescription restreinte afin de limiter leur abus, telles que le flunitrazépam (limitation à 14 jours en 2001) et l'antiépileptique clonazépam (limitation à 12 semaines comme les anxiolytiques depuis 2010).

Concernant le clonazépam, ses conditions de prescription et de délivrance ont été modifiées à deux reprises : d'abord en septembre 2011, avec la prescription sur ordonnance sécurisée rendue obligatoire, puis en mars 2012, en réservant sa prescription initiale aux neurologues et pédiatres exerçant en établissement de soins.

Par ailleurs, pour certaines benzodiazépines particulièrement détournées, notamment par les usagers de drogues, la prescription sur ordonnance sécurisée est devenue obligatoire (flunitrazépam, clorazépate dipotassique, clonazépam et, depuis janvier 2017, zolpidem).

6.3 Prévention du risque de soumission chimique et d'abus

Certaines modifications de la galénique ont été apportées aux benzodiazépines pour limiter le risque de soumission chimique : ajout d'un colorant bleu dans les comprimés de Rohypnol (flunitrazépam), et depuis fin 2012, le Rivotril (clonazépam) sous forme de gouttes a également été coloré en bleu. À noter que le Rivotril était un des médicaments les plus utilisés dans un contexte de soumission chimique.

La taille des conditionnements a également été réduite pour limiter le risque d'abus (zolpidem, clonazépam).

6.4 Surveillance sanitaire

L'ensemble des benzodiazépines fait l'objet d'une surveillance continue par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Les benzodiazépines les plus impliquées dans les cas d'abus et d'usage détourné font l'objet d'une surveillance renforcée par l'ANSM et son réseau d'addictovigilance. Un plan de gestion des risques a également été mis en place pour les benzodiazépines les plus problématiques.

Conclusion

Les différents éléments présentés dans ce rapport convergent pour indiquer que les mesures mises en place par les autorités sanitaires pour promouvoir le bon usage des benzodiazépines et réduire leur mésusage ont permis une diminution modérée de leur consommation depuis ces trois dernières années.

Bien que le niveau en 2015 soit le plus bas que l'on ait observé depuis 2000, le nombre de français consommant une benzodiazépine reste encore trop élevé, en particulier chez les plus de 65 ans. Eu égard aux risques liés à l'usage des benzodiazépines, leur consommation très importante dans cette classe d'âge pose problème, d'autant que ces spécialités sont souvent utilisées sur plusieurs mois, voire plusieurs années.

Ainsi, il demeure indispensable de poursuivre la mobilisation de l'ensemble des professionnels de santé sur cet enjeu majeur de santé publique et de les associer dans la mise en place de toute mesure définie par les autorités sanitaires pour améliorer le bon usage des benzodiazépines. La recherche d'alternatives non pharmacologiques devra également être développée.

En complément, il est nécessaire d'apporter une information claire et adaptée aux patients et au grand public, afin de les sensibiliser à la bonne utilisation des benzodiazépines, médicaments qui restent indispensables dans l'arsenal thérapeutique.

Il faudra continuer l'évaluation de la consommation des benzodiazépines, au travers de toutes les sources disponibles (réseaux de surveillance de l'ANSM et études de pharmaco-épidémiologie, à partir des bases de données de l'Assurance Maladie).

En conclusion, si le niveau de consommation en France de benzodiazépines reste à un niveau élevé, les résultats de cet état des lieux sont encourageants. Il est donc nécessaire de poursuivre les efforts, en lien avec les professionnels de santé, et en améliorant l'information des patients et du grand public.



7.1 Références bibliographiques

1. Legrain, M., Lecomte, T. Psychotropic drug consumption in France and several European countries. *Bull Acad Natl Med* 1997, 181 : 1073-1084.
2. Zarifian, E. Prescription of psychotropic drugs ; use, misuse and abuse. *Bull Acad Natl Med* 1998, 182 : 1439-1446
3. Lecadet J and al, Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. Données nationales 2000. *Rev Med Ass Maladie* 2003, 34 : 75-84
4. Gasquet I. and al. Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study. *Encephale* 2005, 31: 195-206
5. Briot M., Le bon usage des médicaments psychotropes. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS). 2006.
6. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore P, Bégaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001 Aug;57(5):419-25
7. Résumé des caractéristiques du produit des 19 benzodiazépines
8. Huang AR et al., Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies, *Drugs Aging.*, 2012 May 1;29(5):359-76
9. Hartikainen, S. et al., Medication as a risk factor for falls: Critical systematic review. *Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 2007;62(10): 1172-1181.
10. Uhart, M., et al., Relationship between benzodiazepines use and falls in the elderly: A multicenter study in three geriatric centers of a university hospital. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2012;70(1): 46-52.
11. Leipzig RM, et al., Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs, *J Am Geriatr Soc.*, Jan 1999;47(1):30-9.
12. Rossat, A., et al., Association between benzodiazepines and recurrent falls: A cross-sectional elderly population-based study, *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 2011;15(1): 72-77.
13. Van Der Hooft et al., Inappropriate benzodiazepine use in older adults and the risk of fracture. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2008;66(2): 276-282+335
14. Kolla, B. P. et al., Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls. *Journal of Hospital Medicine*, 2013;8(1): 1-6.
15. Echt, M., et al., Psychotropic drug changes and falls in the nursing home. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2012;60: S12.
16. Dan Beziz et al., Association between Exposure to Benzodiazepines and Related Drugs and Survivorship of Total Hip Replacement in Arthritis: A Population-Based Cohort Study of 246,940 Patients. *PLoS One.* 2016; 11(5)

17. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Pérès K, Kurth T, Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012 Sep 27;345:e6231.
18. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014 Sep 9;349:g5205.
19. Shash D, Kurth T, Bertrand M, Dufouil C, Barberger-Gateau P, Berr C, Ritchie K, Dartigues JF, Bégaud B, Alpérovitch A, Tzourio C. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2016 May;12(5):604-13.
20. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Weckbecker K, Fink A, Doblhammer G, Haenisch B. Regular Benzodiazepine and Z-Substance Use and Risk of Dementia: An Analysis of German Claims Data. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016 Sep 6;54(2):801-8.
21. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, Crane PK, Larson EB. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ*. 2016 Feb 2;352:i90.
22. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Saf*. 2015 Oct;38(10):909-19.
23. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf* 2015;1-15.
24. Lagnaoui R, Bégaud B, Moore N, Chaslerie A, Fourrier A, Letenneur L, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *J Clin Epidemiol*. 2002 Mar;55(3):314-8.
25. Wu C-S, Wang S-C, Chang I-S, Lin K-M. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2009 Jul;17(7):614-20.
26. Wu C-S, Ting T-T, Wang S-C, Chang I-S, Lin K-M. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2011 Feb;19(2):151-9.
27. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*. 2012 Oct;66(10):869-73.
28. Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1998 Mar;12(1):14-7.
29. Lagnaoui R, Tournier M, Moride Y, Wolfson C, Ducruet T, Bégaud B, et al. The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. *Age Ageing*. 2009 Mar;38(2):226-8.
30. Chen P-L, Lee W-J, Sun W-Z, Ouyang Y-J, Fuh J-L. Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study. *PloS One*. 2012;7(11):e49113.
31. Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines – DRUID. Available at <http://www.druid-project.eu/> (Accessed July 2011).

32. Berghaus, G., Sticht, G., Grellner, W., et al. (2010), 'Meta-analysis of empirical studies concerning the effects of medicines and illegal drugs including pharmacokinetics on safe driving', DRUID Deliverable I.1.2b, Bundesanstalt für Strassenwesen, Cologne.
33. Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf.* 2011 Feb 1;34(2):125-56. doi: 10.2165/11539050-000000000-00000. Review.
34. Orriols L, Delorme B, Gadegbeku B et al. Prescribed medicines and the risk of road traffic crashes : results of a French registry-based study. *PLoS Med* 2010;1000366,doi :1000310.1001371/journalpm.1000366.
35. Orriols L, Philip P, Moore P et al. Benzodiazepine-like hypnotics and the related risk of road traffic accidents. *Clin Pharm Ther* 2011;89:595-601.
36. Orriols L, Luxcey A, Conrand B et al. Road traffic crash risk associated with benzodiazepine and z-hypnotic use after implementation of a colour-graded pictogram: a responsibility study. *Br J Clin Pharm*, 2016 doi: 10.1111/bcp.13075.
37. Arrêté du 13 mars 2017 modifiant l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits (JO du 18 mars 2017).
38. Safra MJ et al., Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet.* 1975 Sep 13;2(7933):478-80.
39. Saxén I. et al., Epidemiology of cleft lip and palate. An attempt to rule out chance correlations. *Br J Prev Soc Med.* 1975 Jun;29(2):103-10.
40. Aarskog D. et al., Letter: Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet.* 1975 Nov 8;2(7941):921.
41. Dolovich LR et al., Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ.* 1998 Sep 26;317(7162):839-43.
42. Point d'information concernant le Rohypnol®. Afssaps 2001.
43. Point d'information sur le Rohypnol. ANSM 2013.
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rohypnol-flunitrazepam-1-mg-Arret-de-commercialisation-Point-d-information>
44. Informations importantes sur le bon usage du Rivotril et sur la réduction du conditionnement des comprimés. Afssaps 2008.
<http://www.afssaps.fr/content/download/12807/155809/version/1/file/ddl-rivotril-072008.pdf>
45. Modifications des conditions de prescriptions du Rivotril. Afssaps 2011.

46. point d'information sur le bon usage du Buccolam. ANSM 2013.
[http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Buccolam-R-midazolam-bon-usage-dans-le-cadre-de-la-mise-a-disposition-de-ce-nouveau-medicament-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Buccolam-R-midazolam-bon-usage-dans-le-cadre-de-la-mise-a-disposition-de-ce-nouveau-medicament-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)
47. Sécurité d'emploi des benzodiazépines et produits apparentés. Afssaps 2001.
[http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Securite-d-emploi-des-benzodiazepines-et-produits-apparentes/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Securite-d-emploi-des-benzodiazepines-et-produits-apparentes/(language)/fre-FR)
48. Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé. HAS 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prescription_psychotropes_sujet_age_version_courte_2007_II_07__19_34_38_576.pdf
49. Retrait de l'AMM de Noctran et de Mépronizine : l'Afssaps émet des recommandations sur la conduite à tenir pour arrêter un traitement par hypnotique – Communiqué. Afssaps 2011.
[http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Retrait-de-l-AMM-de-Noctran-R-et-de-Mepronizine-R-l-Afssaps-emet-des-recommandations-sur-la-conduite-a-tenir-pour-arreter-un-traitement-par-hypnotique-Communique/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Retrait-de-l-AMM-de-Noctran-R-et-de-Mepronizine-R-l-Afssaps-emet-des-recommandations-sur-la-conduite-a-tenir-pour-arreter-un-traitement-par-hypnotique-Communique/(language)/fre-FR)
50. Mise au point Clonazépam per os hors AMM – Pourquoi et comment arrêter ? Afssaps 2011.
[http://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/RIVOTRIL/\(language\)/fre-FR](http://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/RIVOTRIL/(language)/fre-FR)
51. Buccolam : Carnet de suivi des patients traités pour des crises d'épilepsie. ANSM avril 2013.
[http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Buccolam-R-midazolam-bon-usage-dans-le-cadre-de-la-mise-a-disposition-de-ce-nouveau-medicament-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Buccolam-R-midazolam-bon-usage-dans-le-cadre-de-la-mise-a-disposition-de-ce-nouveau-medicament-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)



8. Annexes

Annexe I : Remarques méthodologiques concernant les sources de données nationales

Données de ventes des laboratoires

La plupart des données présentées dans ce recueil ont été converties en nombre de Doses Définies Journalières (DDJ). Établie sous l'égide du « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS, la Dose Définie Journalière constitue une posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule. Cette dose moyenne ne reflète pas nécessairement la posologie recommandée par l'AMM ni la posologie effective : elle constitue un étalon de mesure. Chaque présentation d'un médicament peut ainsi être convertie en nombre de DDJ et, si l'on connaît le nombre total de boîtes vendues, la consommation au cours d'une année peut ensuite être calculée, que ce soit par molécule, par famille ou par classe de médicament. L'usage des DDJ élimine ainsi les difficultés de mesure liées à l'hétérogénéité des tailles de conditionnement et de dosage des médicaments commercialisés. Pour tenir compte des différences de population d'un pays à l'autre, le nombre de DDJ est divisé par le nombre total d'habitants (enfants compris). Par convention, les résultats sont présentés pour mille habitants et par jour (DDJ/1000H/J). Cet indicateur rend donc possible les comparaisons de consommations et permet de calculer, le cas échéant, une consommation moyenne internationale. La version de la classification ATC utilisée est celle de janvier 2016. Pour les quelques substances (classées parmi les myorelaxants) ne disposant d'une DDJ officielle fixée par l'OMS, la posologie moyenne mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché a été retenue pour effectuer ces calculs.

Les données utilisées proviennent des déclarations de ventes que les entreprises exploitant des spécialités pharmaceutiques adressent chaque année à l'ANSM. Ces déclarations, prévues à l'article L 5121-17 et suivants du Code de la Santé Publique, présentent un caractère obligatoire et portent sur la totalité des spécialités commercialisées en France, qu'elles soient ou non remboursables aux assurés sociaux. Elles sont signalées dans ce rapport par la mention « *source : ANSM* ». Les chiffres d'affaires sont exprimés en prix fabricant hors taxes (PFHT), et non en prix public : ils correspondent donc aux ventes des entreprises pharmaceutiques. Les unités « standard » représentent à la plus petite dose commune d'un produit : comprimé, gélule, ampoule, sachet, etc. Dans la majorité des cas, ces unités standard correspondent donc au conditionnement unitaire que le patient va consommer ou qui va lui être administré.

Données de l'assurance maladie : échantillon généraliste des bénéficiaires

L'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie est un échantillon représentatif au 1/97^{ème} des données du système d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIRAM) pour les patients appartenant au régime général et, depuis 2011, pour les patients appartenant à la mutuelle sociale agricole (MSA) et au régime social des indépendants (RSI).

Il intègre tous les bénéficiaires de l'assurance maladie depuis le 1^{er} janvier 2003 et permet le suivi, à terme, des patients pendant 20 ans. À la différence du SNIRAM, il intègre tous les bénéficiaires qu'ils soient consommant ou non. De plus, l'EGB contient des données médicales, au travers des affections de longue durée (ALD30) et données du programme de médicalisation des systèmes d'information (données d'hospitalisation).

Tous les patients présents dans l'EGB et bénéficiant d'au moins un remboursement d'un traitement de benzodiazépines (anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivantes et myorelaxantes) à partir du 1^{er} juillet 2006 et jusqu'au 30 juin 2011 ont été sélectionnés, sans autres critères particuliers d'inclusion, ni de non-inclusion.

Les patients ayant changé de régime (MSA et RSI vers le régime général) avant 2011 sont donc intégrés, en plus des nouveaux affiliés aux sections locales mutualistes (SLM, régime des fonctionnaires et des étudiants) depuis 2010, mais n'ont pas été pris en compte pour l'estimation de la prévalence, limitée aux bénéficiaires affiliés au régime général strict.

Annexe 2 : Évolution de la consommation des benzodiazépines entre 2000 et 2015 en nombre de DDJ pour 1000 habitants et par jour

Code ATC	Substance active	Com.	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
M03BX07	Tétrazépam	1969	2,9	2,9	3,0	3,2	3,3	3,7	3,9	3,8	3,7	3,9	4,1	3,70	2,7	0,0	0,0	0,0
N03AE01	Clonazépam	1973	1,1	1,3	1,4	1,4	1,5	1,7	1,7	1,8	1,7	1,7	1,8	1,40	0,5	0,3	0,3	0,3
N05CD02	Nitrazépam	1966	1,1	0,9	0,8	0,7	0,6	0,6	0,5	0,4	0,4	0,4	0,3	0,40	0,4	0,4	0,3	0,3
N05CD03	Flunitrazépam	1978	3,8	0,9	0,6	0,5	0,4	0,4	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,10	0,1	0,1	0,0	0,0
N05CD04	Estazolam	1978	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,20	0,2	0,3	0,2	0,2
N05CD05	Triazolam	1980	0,04	0,03	0,02	0,02	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
N05CD06	Lormétazépam	1989	4,0	4,8	5,1	5,0	5,1	5,4	5,3	5,5	5,5	6,1	5,1	4,90	6,5	6,8	7,1	6,9
N05CD07	Témazépam	1986	0,2	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,20	0,0	0,0	0,0	0,0
N05CD08	Midazolam	1993	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,40	0,4	0,4	0,4	0,3
N05CD11	Loprazolam	1984	1,5	1,6	1,6	1,5	1,4	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,2	1,40	1,6	1,6	1,5	1,4
N05CF01	Zopiclone	1987	10,6	10,9	11,0	9,9	11,4	11,1	10,9	10,4	10,0	10,0	10,3	10,70	10,9	10,5	9,4	9,4
N05CF02	Zolpidem	1988	11,6	13,4	13,9	14,5	14,5	14,4	14,4	14,8	14,5	14,8	15,3	15,10	15,3	14,7	14,5	13,5
N05BA01	Diazépam	1966	2,4	2,4	2,3	2,3	2,3	2,6	3,0	2,6	2,6	2,7	2,8	2,90	3,5	3,6	3,9	4,1
N05BA04	Oxazépam	1966	4,8	5,1	5,4	5,1	5,4	5,0	5,4	5,7	5,9	6,2	6,5	6,80	7,6	8,1	8,3	8,3
N05BA05	Clorazépate potassique	1968	7,2	7,3	7,3	6,8	4,6	3,9	3,0	2,7	2,5	2,4	2,3	2,00	2,0	1,9	1,7	1,6
N05BA06	Lorazépam	1973	12,9	12,8	11,1	9,8	10,3	9,7	9,1	8,9	8,5	8,0	7,8	7,50	7,3	7,0	6,6	6,1
N05BA08	Bromazépam	1981	11,9	12,0	12,3	11,7	11,7	11,7	11,4	11,0	10,4	10,2	10,3	9,80	9,2	8,5	8,1	7,5
N05BA09	Clobazam	1975	1,5	1,5	1,4	1,4	1,3	1,4	1,3	1,3	1,2	1,1	1,1	1,00	1,1	1,0	1,0	0,9
N05BA11	Prazépam	1973	3,0	3,0	3,0	2,9	3,0	3,1	3,2	3,0	3,1	2,5	3,1	2,60	3,1	3,0	2,8	2,6
N05BA12	Alprazolam	1984	7,0	7,3	7,6	7,4	7,8	7,8	8,1	7,8	7,7	8,0	8,6	8,90	9,2	9,2	9,4	9,1
N05BA16	Nordazépam	1985	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,50	0,5	0,4	0,4	0,4
N05BA18	Ethyl loflazépate	1982	1,0	1,0	1,0	0,9	0,9	0,8	0,8	0,7	0,7	0,6	0,6	0,60	0,5	0,5	0,4	0,4
N05BA21	Clotiazépam	1986	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,30	0,3	0,4	0,4	0,4
N05BA23	Tofisopam	1980	0,04	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
			89,9	90,7	90,5	86,5	87,1	86,2	85,2	83,6	81,4	80,9	83,9	81,4	82,9	79,5	76,7	73,8

Annexe 3 : Description des caractéristiques sociodémographiques et médicales des consommateurs prévalents de benzodiazépines en 2015, globalement et selon l'indication.

	Anxiolytiques et /ou hypnotiques n=72 788	Anxiolytiques n=56 764	Hypnotiques n=30 849	Anxiolytiques et hypnotiques n=14 825	Anti-convulsivants n=1 041
Sexe, n (%)					
Masculin	25 656 (35,3)	19 425 (34,2)	11 379 (36,9)	5 148 (34,7)	430 (41,3)
Féminin	47 132 (64,8)	37 339 (65,8)	19 470 (63,1)	9 677 (65,3)	611 (58,7)
Âge (en années)					
Moyenne (± e-t)	57,4 (18,5)	56,3 (18,5)	59,6 (17,5)	57,7 (17,2)	53,7 (23,3)
Médiane	57	56	60	57	58
p25%-p75%	44-71	43-70	47-73	45-70	42-71
Min-Max	0-107	0-107	2-107	2-107	0-97
Âge, n (%)					
< 18 ans	608 (0,8)	560 (1,0)	80 (0,3)	32 (0,2)	130 (12,5)
18-44 ans	18 064 (24,8)	15 221 (26,8)	6 261 (20,3)	3 418 (23,1)	162 (15,6)
45-64 ans	27 506 (37,8)	21 727 (38,3)	11 967 (38,8)	6 188 (41,7)	354 (34,0)
65-79 ans	16 370 (22,5)	11 872 (20,9)	7 784 (25,2)	3 286 (22,2)	286 (27,5)
≥ 80 ans	10 240 (14,1)	7 384 (13,0)	4 757 (15,4)	1 901 (12,8)	109 (10,5)
Hommes					
< 18 ans	280 (1,1)	253 (1,3)	38 (0,3)	11 (0,2)	65 (15,1)
18-44 ans	6 891 (26,9)	5 701 (29,4)	2 577 (22,7)	1 387 (26,9)	76 (17,7)
45-64 ans	10 279 (40,1)	7 898 (40,7)	4 635 (40,7)	2 254 (43,8)	135 (31,4)
65-79 ans	5 666 (22,1)	3 878 (20,0)	2 836 (24,9)	1 048 (20,4)	120 (27,9)
≥ 80 ans	2 540 (9,9)	1 695 (8,7)	1 293 (11,4)	448 (8,7)	34 (7,9)
Femmes					
< 18 ans	328 (0,7)	307 (0,8)	42 (0,2)	21 (0,2)	65 (10,6)
18-44 ans	11 173 (23,7)	9 520 (25,5)	3 684 (18,9)	2 031 (21,0)	86 (14,1)
45-64 ans	17 227 (36,6)	13 829 (37,0)	7 332 (37,7)	3 934 (40,7)	219 (35,8)
65-79 ans	10 704 (22,7)	7 994 (21,4)	4 948 (25,4)	2 238 (23,1)	166 (27,2)
≥ 80 ans	7 700 (16,3)	5 689 (15,2)	3 464 (17,8)	1 453 (15,0)	75 (12,3)
Affiliation à la CMU-c à la date de référence, n (%) ^a	5 301 (11,5)	4 308 (11,5)	2 254 (12,3)	1 261 (13,1)	69 (10,7)
Au moins un autre psychotrope en cours à la date de référence ^b , n (%)	28 975 (39,8)	24 798 (43,7)	13 483 (43,7)	9 306 (62,8)	661 (63,5)
Antidépresseurs	22 108 (30,4)	19 169 (33,8)	9 698 (31,4)	6 759 (45,6)	322 (30,9)
Tricycliques	2 300 (3,2)	1 961 (3,5)	1 041 (3,4)	702 (4,7)	88 (8,5)
IRS	13 696 (18,8)	11 982 (21,1)	5 692 (18,5)	3 978 (26,8)	134 (12,9)
IRS α	4 538 (6,2)	3 944 (7,0)	2 204 (7,1)	1 610 (10,9)	77 (7,4)
Autres	3 292 (4,5)	2 821 (5,0)	1 673 (5,4)	1 202 (8,1)	68 (6,5)
Antipsychotiques	5 740 (7,9)	4 935 (8,7)	2 993 (9,7)	2 188 (14,8)	77 (7,4)
1 ^{ère} génération	3 264 (4,5)	2 803 (4,9)	1 743 (5,7)	1 282 (8,7)	49 (4,7)
2 ^{ème} génération	3 379 (4,6)	2 892 (5,1)	1 769 (5,7)	1 282 (8,7)	43 (4,1)
Thymorégulateurs	2 750 (3,8)	2 372 (4,2)	1 242 (4,0)	864 (5,8)	198 (19,0)
Acide valproïque ^c	1 715 (2,4)	1 478 (2,6)	814 (2,6)	577 (3,9)	109 (10,5)
Carbamazépine	533 (0,7)	478 (0,8)	185 (0,6)	130 (0,9)	59 (5,7)
Lamotrigine	425 (0,6)	364 (0,6)	158 (0,5)	97 (0,7)	50 (4,8)
Lithium	265 (0,4)	219 (0,4)	150 (0,5)	104 (0,7)	8 (0,8)
Au moins une autre BZD que celle(s) délivrée(s) à la date de référence	4 751 (6,5)	4 414 (7,8)	3 670 (11,9)	3 333 (22,5)	387 (37,2)
Hydroxyzine	2 818 (3,9)	2 094 (3,7)	1 537 (5,0)	813 (5,5)	32 (3,1)
Psychostimulants	51 (0,1)	40 (0,1)	24 (0,1)	13 (0,1)	6 (0,6)

^a Fréquence rapportée à l'effectif de sujets de moins de 65 ans

^b Médicaments délivrés dans les 30 jours précédant ou suivant la date de référence

^c Valpromide et spécialités d'acide valproïque indiquées comme thymorégulateurs

IRS : inhibiteurs dits sélectifs du recaptage de la sérotonine ; IRS α : inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline

Annexe 4 : Description des caractéristiques sociodémographiques et médicales des nouveaux consommateurs de benzodiazépines en 2015, globalement et selon l'indication.

	Anxiolytiques et /ou hypnotiques n=28 188	Anxiolytiques n=19 971	Hypnotiques n=6 519	Anxiolytiques et hypnotiques n=1 302	Anti-convulsivants n=416
Sexe, n (%)					
Masculin	10667 (37,8)	7238 (36,2)	2695 (41,3)	586 (45,0)	180 (43,3)
Féminin	17521 (62,2)	12733 (63,8)	3824 (58,7)	716 (55,0)	236 (56,7)
Âge (en années)					
Moyenne (± e-t)	50,3 (18,0)	49,4 (18,1)	53,8 (17,5)	47,5 (16,6)	46,7 (26,9)
Médiane	49	48	54	46	51
p25%-p75%	37-63	36-62	41-66	35-57	24-70
Min-Max	1-104	1-104	mai-99	févr-98	janv-94
Âge, n (%)					
< 18 ans	470 (1,7)	411 (2,1)	43 (0,7)	13 (1,0)	97 (23,3)
18-44 ans	10635 (37,7)	7950 (39,8)	1961 (30,1)	576 (44,2)	77 (18,5)
45-64 ans	10776 (38,2)	7429 (37,2)	2675 (41,0)	523 (40,2)	113 (27,2)
65-79 ans	4353 (15,4)	2882 (14,4)	1285 (19,7)	121 (9,3)	87 (20,9)
≥ 80 ans	1954 (6,9)	1299 (6,5)	555 (8,5)	69 (5,3)	42 (10,1)
Hommes					
< 18 ans	198 (1,9)	172 (2,4)	19 (0,7)	5 (0,9)	46 (25,6)
18-44 ans	3955 (37,1)	2853 (39,4)	802 (29,8)	246 (42,0)	35 (19,4)
45-64 ans	4222 (39,6)	2785 (38,5)	1136 (42,2)	246 (42,0)	46 (25,6)
65-79 ans	1682 (15,8)	1060 (14,6)	528 (19,6)	65 (11,1)	37 (20,6)
≥ 80 ans	610 (5,7)	368 (5,1)	210 (7,8)	24 (4,1)	16 (8,9)
Femmes					
< 18 ans	272 (1,6)	239 (1,9)	24 (0,6)	8 (1,1)	51 (21,6)
18-44 ans	6680 (38,1)	5097 (40,0)	1159 (30,3)	330 (46,1)	42 (17,8)
45-64 ans	6554 (37,4)	4644 (36,5)	1539 (40,3)	277 (38,7)	67 (28,4)
65-79 ans	2671 (15,2)	1822 (14,3)	757 (19,8)	56 (7,8)	50 (21,2)
≥ 80 ans	1344 (7,7)	931 (7,3)	345 (9,0)	45 (6,3)	26 (11,0)
Affiliation à la CMU-c à la date de référence, n (%)^a					
Au moins un autre psychotrope en cours à la date de référence ^b , n (%)	2370 (10,8)	1661 (10,5)	550 (11,8)	125 (11,2)	34 (11,9)
Antidépresseurs	5795 (20,6)	4304 (21,6)	907 (13,9)	500 (38,4)	100 (24,0)
Tricycliques	411 (1,5)	288 (1,4)	92 (1,4)	20 (1,5)	40 (9,6)
IRS	4064 (14,4)	3087 (15,5)	565 (8,7)	362 (27,8)	34 (8,2)
IRSNa	1032 (3,7)	743 (3,7)	180 (2,8)	91 (7,0)	24 (5,8)
Autres	609 (2,2)	428 (2,1)	111 (1,7)	62 (4,8)	15 (3,6)
Antipsychotiques	1054 (3,7)	656 (3,3)	246 (3,8)	135 (10,4)	32 (7,7)
1 ^{ère} génération	547 (1,9)	320 (1,6)	138 (2,1)	79 (6,1)	24 (5,8)
2 ^{ème} génération	661 (2,3)	411 (2,1)	157 (2,4)	82 (6,3)	12 (2,9)
Thymorégulateurs	596 (2,1)	447 (2,2)	108 (1,7)	32 (2,5)	93 (22,4)
Acide valproïque ^c	367 (1,3)	271 (1,4)	67 (1,0)	25 (1,9)	58 (13,9)
Carbamazépine	136 (0,5)	115 (0,6)	16 (0,3)	2 (0,2)	25 (6,0)
Lamotrigine	88 (0,3)	67 (0,3)	15 (0,2)	4 (0,3)	21 (5,1)
Lithium	51 (0,2)	28 (0,1)	19 (0,3)	3 (0,2)	1 (0,2)
Au moins une autre BZD que celle(s) délivrée(s) à la date de référence	1191 (4,2)	663 (3,3)	299 (4,6)	213 (16,4)	134 (32,2)
Hydroxyzine	966 (3,4)	589 (3,0)	303 (4,7)	53 (4,1)	7 (1,7)
Psychostimulants	19 (0,1)	12 (0,1)	6 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,5)

a Fréquence rapportée à l'effectif de sujets de moins de 65 ans

b Médicaments délivrés dans les 30 jours précédents ou suivant la date de référence ; l'indicateur « Au moins une autre BZD que celle(s) délivrée(s) à la date de référence » se réfère, par définition, aux éventuelles prescriptions de BZD survenues dans les 30 jours suivant la date de référence

c Valpromide et spécialités d'acide alproïque indiquées comme thymorégulateurs

IRS : inhibiteurs dits sélectifs du recaptage de la sérotonine ; IRSNa : inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline

Annexe 5 : Pictogrammes associés au niveau de risque pour la conduite automobile







143/147 boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00

ansm.sante.fr
 [@ansm](https://twitter.com/ansm)