

Trajectoires d'utilisation des benzodiazépines anxiolytiques en population générale

Pierre Verger^{a,b}, Sébastien Cortaredona^{a,b}, Marie Tournier^{c,d,e}, Hélène Verdoux^{c,d,e}

^a Aix Marseille Université, IRD, Marseille, F-13385, Marseille, France.

^b ORS PACA, Observatoire Régional de la Santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, F-13006, Marseille, France.

^c Univ. Bordeaux, U657, F-33000, Bordeaux, France

^d INSERM, U657, F-33000, Bordeaux, France

^e Centre Hospitalier Charles Perrens, F-33000, Bordeaux, France

Congrès français de psychiatrie
Nantes 2018, 28 novembre - 1^{er} décembre

Déclaration d'intérêt

- Ce project a été financé par l'ANSM (grant number: 2014S029 - <http://ansm.sante.fr>)
- Ce financeur n'a eu aucun rôle dans la définition du design de l'étude, le recueil des données, l'analyse, la décision de publier et la préparation du manuscrit.
- Les auteurs n'ont pas de conflit ni de lien d'intérêt à déclarer.

Introduction

- Benzodiazépines anxiolytiques (BZD-A) : indiquées pour le traitement à court terme de l'anxiété sévère
 - Médicament anxiolytique le plus utilisé en France : prévalence annuelle d'utilisation estimée à 11 % et stable entre 2006 et 2012 (Bénard-Larivière et al., 2017)
 - Présentent des risques d'effets secondaires sérieux, surtout chez les personnes âgées
 - Symptômes de sevrage,
 - Déficience cognitive et risque (discuté) de démence, en cas d'usage chronique
 - Baisse de vigilance, confusion et du coup, risques d'accidents de la circulation, de chutes et de fractures (excès de risque de fracture des hanches, de 40%, chez les personnes âgées)
- Durée recommandée d'utilisation après 65 ans : ≤ 4 semaines en France (HAS 2008) et au Royaume Uni (NICE 2004)

Introduction - 2

- Pourtant, son utilisation chronique dans la population générale, reste fréquente surtout chez les personnes âgées ([Kurko et al., 2015](#))
- En France en 2012, 8 consommateurs sur 10 de ces médicaments les utilisaient pour des périodes de trois mois ou plus
- Mais peu d'études ont exploré les dynamiques temporelles d'utilisation de ces médicaments sur le longues périodes de temps
 - Or, pour la consommation de médicaments hypnotiques, des trajectoires différentes existent ([Verger et al., 2017](#))
- **Objectifs :**
 1. Vérifier si différentes trajectoires de consommation de BZD-A peuvent être identifiées en population générale, sur une période de temps long (10 ans) chez de nouveaux utilisateurs de ces médicaments
 2. Décrire les caractéristiques cliniques associées à ces trajectoires

Méthodes

- Base de données médico-administrative
 - Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), un échantillon représentatif et anonymisé des personnes affiliées à l'un des 3 principaux systèmes assurantiels en France (N ≈ 650 000).
- Etude de cohorte rétrospective (n = 130 686 bénéficiaires)
 - Toutes les personnes âgées de 50 ans ou plus incluses dans l'EGB en janvier 2005
 - Sélection de celles sans remboursement de BZD-A en 2005
 - Période de suivi : 01.01.2006 → 31.12.2015 (10 ans)
- Censure des décès ou changements de régime à la date de l'événement

Méthodes (suite)

- « Outcome » : remboursements de BZD-A (ATC : N05BA), considéré comme une proxy d'utilisation
 - Période de suivi subdivisée en trimestres (n=40)
 - Construction d'une variable binaire, mesurant, sur chaque trimestre la présence d'au moins un remboursement de BZD-A
- Calcul du nombre et de la durée des épisodes de traitement sur la période de suivi selon une méthodologie publiée (Verdoux et al., 2011) :
 - Une délivrance = 28 jours de traitements
 - Nouvel épisode de traitement si durée > 56 jours en deux délivrances consécutives
- Calcul des doses délivrées en équivalent diazépam (NICE, 2017)
 - Découpage de la période d'étude en 4 périodes de 30 mois
 - Sur chaque période, calcul de la dose totale délivrée en BZD-A en équivalent diazépam (mg)
 - Sur chacune d'elle : $DDED (mg/j) = \frac{Dose\ totale\ délivrée\ (mg)}{Durée\ totale\ des\ épisodes\ de\ traitement\ (j)}$

Méthode statistique d'études des trajectoires

- Utilisation de modèles mixtes à classes latentes pour identifier des sous-groupes de personnes avec des trajectoires similaires sur la période de suivi ([Verger et al., 2017](#))
- Nombre optimal de trajectoires :
 - On démarre à 2, puis ajout d'une trajectoire à la fois et test à chaque fois de l'ajustement du modèle (Bayesian information criterion, BIC)
 - Mais le choix final résulte aussi de l'interprétabilité des trajectoires
- Stratification sur âge à l'inclusion (50-64, 65-74, 75-84,>84) et le genre
- Ajustement sur :
 - Score de multimorbidité ([Cortaredona et al., 2017](#))
 - Présence d'une ALD pour trouble psychiatrique/démence/maladie de Parkinson

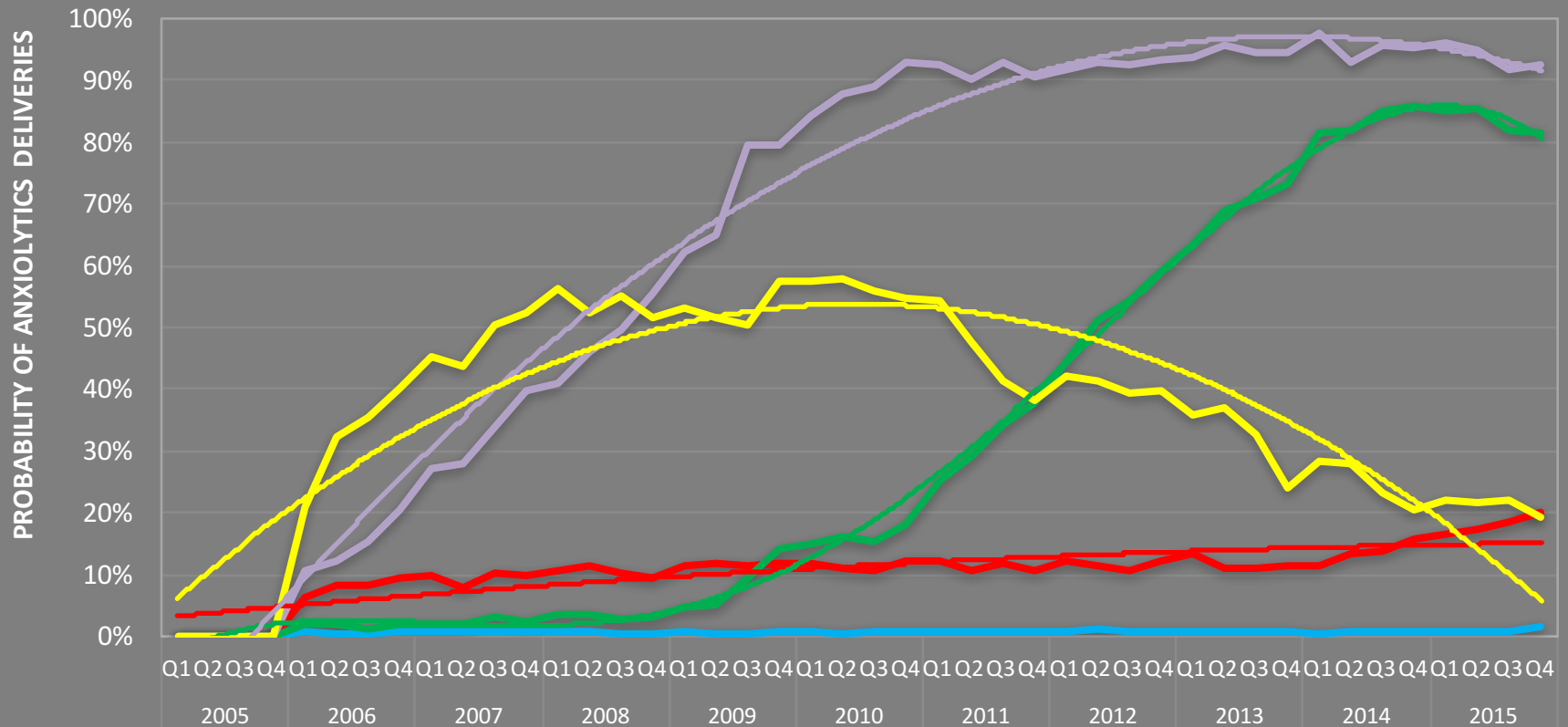
Résultats : caractéristiques de la cohorte (EGB – n = 130 686)

		N	%
Age à l'inclusion	50-64	72 698	55.6
	65-74	29 711	22.7
	75-84	20 319	15.6
	≥ 85	7 958	6.1
Genre	Femmes	67 234	51.4
Trouble psychiatrique à l'inclusion		2 123	1.6
Démence/Parkinson à l'inclusion		1 705	1.3
Trouble psychiatrique/Démence/Parkinson durant suivi		5 523	4.2
Nb annuel moyen de consultations avec MG - Q1/median/Q3		1.5 / 3.7 / 6.0	
Nb annuel moyen de consultations avec spécialistes - Q1/median/Q3		0.5 / 1.4 / 2.7	
Décès durant la période de suivi		24 010	18.4

Résultats : 5 trajectoires de délivrance de BZD-A

Women 75-84 y.o at inclusion

- Trajectory 1: 74.9%
- Trajectory 2: 12.7%
- Trajectory 3: 5.6%
- Trajectory 4: 3.1%
- Trajectory 5: 3.7%



Résultats : description des trajectoires

Trajectoire de délivrance	Prévalence globale parmi les utilisateurs (%)	Durée cumulée des épisodes de traitement (mois) Part d'épisodes > 28 j sur 5 premières / 5 dernières années (%)	Evolution de la dose Dose délivrée équivalente quotidienne (DDED) sur période de suivi
Occasionnelle	60 %	5 mois 27% / 30%	Stable 13-16 mg/j
Croissante rapide	10 %	50 mois 60% / 54%	14 mg/j au début Doublement sur la période de suivi
Croissante retardée	17 %	22 mois 39% / 57%	De 13 mg/j au début à 27 mg/j à la fin de la période
Croissante-décroissante	13 %	24 mois 45% / 41%	Stable Femmes : 13 mg/j Hommes : 18 mg/j

Caractéristiques cliniques des trajectoires (utilisateurs, réf « occasionnels »)

- Trajectoire occasionnelle :
 - Personnes plus jeunes avec moindre probabilité de troubles psy & somatiques que dans les trois autres trajectoires
- Trajectoire croissante rapide :
 - Troubles psychiatriques sévères et chroniques dès le début
 - + aggravation multimorbidité durant le suivi
- Trajectoire croissante retardée
 - Occurrence de nouvelles maladies psy, neuro-dégén., somatiques durant le suivi
- Trajectoire croissante-décroissante, plus fréquente :
 - Principalement associée à un trouble psychiatrique à l'inclusion

- **Quatre trajectoires temporelles parmi les utilisateurs de BZD-A**
 - Dont 60 % « d'utilisateurs » occasionnels
 - Durée cumulée de traitement & proportion d'épisodes de traitements de plus de 4 semaines MIN chez les consommateurs occasionnels et MAX dans la trajectoire « croissante rapide »
 - Augmentation des doses délivrées équivalentes journalières dans certaines strates des trajectoires croissantes rapides et retardées
 - Caractéristiques des trajectoires d'utilisateurs « réguliers » assez différentes, notamment selon la présence à l'inclusion ou l'occurrence durant le suivi de maladies psy, neuro-dég. et somatiques

Discussion - limites

- Délivrance de médicaments ne signifie pas qu'ils sont consommés : risque de surestimation de la consommation et des doses dans cette étude
- Pas d'information sur les motifs de prescription & peu sur les diagnostics (hormis les informations sur les ALD) et sévérité des troubles
- Pas d'information sur prises en charge psychothérapeutiques
- Pas d'information sur facteurs cognitifs et peu sur facteurs sociaux
- Résultats pas généralisables aux personnes < 50 ans
- Mais la taille importante de cette cohorte et la durée de suivi de 10 ans constituent des atouts pour observer des trajectoires d'utilisation à long terme

Conclusion (1) Des résultats encourageants...

- Forte proportion « d'utilisation » occasionnelle, mode compatible avec les guidelines, mais :
 - Moins fréquent chez les plus âgés
 - Est-ce un mode de consommation sûr, en termes notamment de risque de chutes ?
- La trajectoire croissante-décroissante suggère que des patients avec une consommation régulière peuvent arriver à réduire sensiblement leur consommation, mais :
 - Cette décroissance nécessite plusieurs années et non pas seulement quelques mois

Conclusion (2) mais aussi des problèmes persistants

- Les proportions de traitements BZD-A dépassant 4 semaines chez les personnes âgées restent élevées (échec des politiques de régulation)
 - Mais les recommandations sont mieux suivies concernant la prescription de BZD-A à demi-vie courte
- Enfin, une méta-analyse indiquait que la consommation de BZD en population générale s'accompagne rarement d'un accroissement des doses ([Kurko 2015](#))
 - Effectivement, pour les BZD-hypnotiques ([Verger et al. 2017](#))
 - Pour les BZD-A : on observe un quasi doublement des doses équivalentes délivrées, dans certaines trajectoires et strates, même si cela s'avère peu fréquent

- Verger P, Mmadi Mrenda B, Cortaredona S, Tournier M, Verdoux H. Trajectory analysis of anxiolytics dispensing over 10 years among new users aged 50 and older. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2018;137(4):328-341.

MERCI DE VOTRE ATTENTION