

# État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France

Décembre 2013

*La rédaction de ce rapport a été coordonnée par Nathalie Richard.*

*Ont participé à la rédaction : Cédric Collin, Philippe Cavalié, Alia Djeraba, Emilie Monzon, Mélanie Leplay, Tiphaine Canarelli, Charlotte Pion, Catherine Deguines, Claire Férard, Khodor Chatila et Florent Perin-Dureau.*



# État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France

Décembre 2013



## Chiffres clés

- ⇒ En 2012, **11,5 millions de Français** ont consommé **au moins une fois** une **benzodiazépine** parmi lesquels **7 millions** une **benzodiazépine anxiolytique**, **4,2 millions** une **benzodiazépine hypnotique** et **0,3 million** le **clonazépam**
- ⇒ **22 %** des consommateurs ont recours à **2 benzodiazépines simultanément**
- ⇒ **131 millions de boîtes de benzodiazépines** ont été vendues **en 2012** contre **134 millions** en 2010
- ⇒ **64,2 %** des consommateurs sont des **femmes**
- ⇒ L'**âge médian** des consommateurs est de **56 ans**
- ⇒ Environ **un tiers des femmes de plus de 65 ans** consomment une **benzodiazépine anxiolytique** et **18 %** une **benzodiazépine hypnotique**
- ⇒ Près de **90 % des prescriptions de benzodiazépines** émanent de **prescripteurs libéraux** dont la plupart sont des **généralistes** (90 % d'entre eux)
- ⇒ Entre 2007 et 2012, **le nombre d'utilisateurs réguliers des benzodiazépines anxiolytiques est stable**, celui des benzodiazépines hypnotiques a augmenté de **4,8 %**
- ⇒ Le nombre d'utilisateurs de clonazépam a **diminué de 68 % entre 2011 et 2012**
- ⇒ Le temps d'utilisation annuel des **benzodiazépines anxiolytiques** est proche de **5 mois**, celui des **benzodiazépines hypnotiques** est proche de **3,9 mois par an**. Ce temps est plus élevé chez les plus de 65 ans
- ⇒ Environ **16 % des consommateurs d'anxiolytiques** et **17 % des consommateurs d'hypnotiques** consomment leur traitement **sans l'interrompre** (délai entre 2 délivrances inférieur à 64 jours)
- ⇒ Environ **20 % des effets indésirables graves** rapportés avec les **benzodiazépines** sont des **affections du système nerveux** (sommolence, coma et perte de conscience) et environ **15 % des affections psychiatriques** (état confusionnel, agitation, désorientation...)
- ⇒ **35 % des effets indésirables graves** du **tétrazépam** sont des **affections cutanées** (éruptions, prurit, voire atteintes cutanées généralisées)



## Résumé

Les benzodiazépines sont des molécules qui agissent sur le système nerveux central et qui ont des propriétés hypnotiques, anxiolytiques myorelaxantes et anticonvulsivantes. En 2012, en France, **22 molécules étaient commercialisées**. En janvier 2012, l'Affsaps avait publié un rapport faisant un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France et son évolution depuis 10 ans. Ce rapport compilait les données de consommations internationales et les données françaises à partir des données de ventes et des données de l'Assurance maladie permettant une identification plus fine des profils des consommateurs et des prescripteurs. Ainsi ce rapport confirmait la consommation élevée de benzodiazépines par la population française avec un Français sur 5 qui consommait chaque année une benzodiazépine ou une molécule apparentée, prescrite le plus souvent par un médecin généraliste. Ce rapport indiquait également la trop longue durée d'exposition d'un nombre élevé de patients avec la moitié des sujets traités qui l'était plus de 2 ans avec ou sans interruption de traitement.

Le présent rapport actualise le rapport précédent concernant les données de ventes, de l'Assurance maladie et celles relatives à l'usage problématique des benzodiazépines ; les données issues de la base nationale de pharmacovigilance ont été incluses.

Un focus sera également réalisé sur les études qui visent à étudier le lien entre la survenue d'une démence et la consommation de benzodiazépines. Ces études – dont les premiers résultats avaient été présentés dans le rapport 2012 – seront détaillées et discutées à la lumière des nouvelles données.

**Trois benzodiazépines ont fait l'objet de mesures particulières** en 2012 et 2013 : le **clonazépam**, dont les conditions d'accès ont été restreintes ; le **tétrazépam**, pour lequel la réévaluation de son rapport bénéfice/risque initiée par la France a amené son retrait du marché au niveau européen en juillet 2013, et le **flunitrazépam** dont le retrait du marché français pour des raisons commerciales en septembre 2013 va également changer le profil de consommation des benzodiazépines pour les années à venir.

Même si la consommation de benzodiazépines a globalement diminué depuis 2000, cette tendance à la baisse paraît interrompue depuis 2008 et en 2010, comme en 2012, la consommation reprend. Ainsi **en 2012, la consommation globale de benzodiazépines a augmenté en raison de la progression de la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques, malgré la baisse importante de la consommation de tétrazépam** (diminution de 35 % entre 2010 et 2012) **et de clonazépam** (diminution de 70 % entre 2011 et 2012).

Par contre, si l'on raisonne **en nombre de consommateurs, celui-ci est stable depuis 2007** (à l'exception du nombre de consommateurs de clonazépam qui a fortement diminué). En 2012, **environ 11,5 millions de Français** ont consommé au moins une fois une benzodiazépine (7,0 millions une benzodiazépine anxiolytique, 4,2 millions une benzodiazépine hypnotique et 0,3 million du clonazépam). À noter que **22,2 % des consommateurs ont recours à deux benzodiazépines** simultanément ou non et que 0,7 % en consomme trois. **L'alprazolam devient la benzodiazépine la plus consommée**, suivie par le zolpidem et le bromazépam.

**Les consommateurs de benzodiazépines** (hors tétrazépam) **sont âgés en moyenne de 56 ans et 64,2 % sont des femmes**. Environ 33 % des femmes de plus de 65 ans consomment une benzodiazépine anxiolytique et 18 % une benzodiazépine hypnotique. À noter également **l'augmentation du nombre d'utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques dits « réguliers »** (+4,8 % de 2007 à 2012).

Par ailleurs, il ressort de ce rapport que, bien que l'AMM recommande des durées d'utilisation courtes pour les benzodiazépines, les temps d'exposition sont parfois très supérieurs et se chiffrent en mois, voire en années. Le temps d'utilisation annuelle des benzodiazépines anxiolytiques est proche de 5 mois et celui des benzodiazépines hypnotiques est d'environ 4 mois avec 55 % des consommateurs qui les utilisent plus de 3 mois consécutifs. Le temps d'exposition des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques est plus élevé chez les plus de 65 ans. Pour les benzodiazépines hypnotiques, il est légèrement plus long chez les femmes.

D'autre part, afin d'évaluer la part des consommateurs de benzodiazépines qui n'arrêtent jamais leur traitement, le temps d'exposition a été calculé sur 6 années consécutives. Ainsi, 16,3 % des consommateurs de benzodiazépines anxiolytiques se procurent leur traitement en continu (délai entre 2 délivrances toujours inférieur à 64 jours) et, parmi eux, la moitié consomme leur traitement pendant 5,9 ans sans interruption. Parmi les consommateurs de benzodiazépines hypnotiques, 17,4 % se procurent leur traitement en continu et la moitié d'entre eux consomment alors leur traitement pendant 5,0 ans en continu.

*A contrario*, plus de la moitié des utilisateurs de benzodiazépines n'ont qu'une seule délivrance au cours du suivi.

Un élément plus rassurant est que **les doses de benzodiazépines utilisées sont le plus souvent celles recommandées par l'AMM**, à l'exception de 35 % des consommateurs d'hypnotiques qui recourent à des doses supérieures.

Près de **90 % des prescriptions de benzodiazépines proviennent de prescripteurs libéraux** parmi lesquels **les médecins généralistes prescrivent près de 90 % des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques**.

La majorité des risques liés à l'utilisation 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. Pour les benzodiazépines anxiolytiques, hypnotiques et pour le clonazépam, les effets indésirables, notifiés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) sont essentiellement des affections du système nerveux (sommolence, comas, pertes de conscience, amnésie), des atteintes psychiatriques (état confusionnel, agitation, pharmacodépendance, abus) et des chutes particulièrement dangereuses chez le sujet âgé. Le tétrazépam présente un profil de sécurité particulier avec une majorité d'affections cutanées.

Un autre **effet indésirable** des benzodiazépines est le **phénomène de tolérance** qui est caractérisé par une diminution progressive de l'effet thérapeutique pouvant conduire à une augmentation des doses pour obtenir l'effet recherché. **Une dépendance** peut également survenir, elle peut être physique et/ou psychique et favorisée par la durée et la dose utilisée. L'arrêt du traitement par benzodiazépines, même à dose thérapeutique, peut entraîner un syndrome de sevrage caractérisé par une insomnie, une irritabilité et peuvent aller jusqu'à des convulsions. Le risque de pharmacodépendance, d'**abus et d'usage détourné** est spécifiquement surveillé par le réseau français d'addictovigilance, notamment par le biais d'enquêtes spécifiques réalisées dans les centres de soins aux toxicomanes. Le flunitrazépam et le clonazépam sont ainsi les 2 molécules qui impliquent le plus de souffrance à l'arrêt et qui sont consommées à des doses plus de deux fois supérieures à l'AMM.

Les benzodiazépines sont également les molécules les plus fréquemment impliquées dans les cas de **soumission chimique** (utilisation criminelle), et en particulier le clonazépam, le zolpidem et le bromazépam.

**La consommation des benzodiazépines peut être particulièrement problématique chez le sujet âgé.** Dans cette population, **les risques de chute** (plus important chez les femmes) et de **perturbation de la mémoire** sont particulièrement élevés et le risque d'accumulation accroît le risque de surdosage et d'effets indésirables.

Les benzodiazépines accroissent également **le risque d'accidents de la route** et ce, d'une façon hautement significative. Environ 1,03 % des accidents de la route survenant en France serait imputable aux benzodiazépines.

Enfin, certaines études ont analysé **le lien potentiel entre la prise de benzodiazépines et la survenue d'une démence**. Les résultats de ces études sont hétérogènes voire non concordants. Une étude française, publiée en 2012, réalisée sur des sujets de plus de 65 ans non institutionnalisés suivis pendant près de 20 ans, a montré que le risque de démence est augmenté chez les sujets nouveaux consommateurs de benzodiazépines durant le suivi. Ce risque potentiel et grave vient s'ajouter aux autres risques identifiés en particulier chez le sujet âgé. Ces résultats devront être complétés, notamment à partir de données issues de populations plus jeunes.

**Afin de limiter la consommation et les risques des benzodiazépines dans la population française, les autorités sanitaires ont mis en place depuis 20 ans un certain nombre d'actions**, notamment sur le plan réglementaire mais aussi en termes d'information et de communication. Cependant, les données présentées dans ce nouveau bilan indiquent que la consommation en est toujours très importante, que ces médicaments sont trop souvent prescrits et pour des durées trop longues, que les risques anciennement identifiés persistent et que d'autres risques apparaissent.

Devant ce constat, les autorités sanitaires, dont l'ANSM, **souhaitent mettre en place un nouveau plan d'actions** qui sera accompagnée d'une **campagne de communication vers les professionnels de santé mais aussi vers le grand public**. Il est avant tout nécessaire de faire prendre conscience aux différents acteurs de santé et aux patients que **la prescription de ces molécules, au demeurant nécessaire à la santé de nombreux patients, n'est pas anodine et qu'elle fait courir des risques à court et à long terme**.



## Sommaire

<b>Données de contexte</b>	<b>10</b>
Actualisation du rapport 2012 et nouvelles données	11
<b>1. Les benzodiazépines en 2013</b>	<b>12</b>
<b>2. Panorama européen</b>	<b>14</b>
<b>3. Données de consommation nationale</b>	<b>17</b>
<b>3.1. La consommation de benzodiazépines en France</b>	<b>17</b>
3.1.1. <i>La situation en 2012</i>	17
3.1.2. <i>Les génériques</i>	19
3.1.3. <i>L'évolution 2000-2012</i>	19
<b>3.2. Population exposée à une benzodiazépine ou apparentée à partir des données de l'Assurance maladie</b>	<b>24</b>
3.2.1. <i>Population exposée à une benzodiazépine ou apparentée à partir des données de l'Assurance maladie</i>	24
3.2.2. <i>Caractéristiques démographiques des consommateurs à partir des données de l'Assurance maladie</i>	27
3.2.3. <i>Modalités de traitement par une benzodiazépine</i>	29
3.2.4. <i>Impact des mesures mises en place par l'ANSM sur l'utilisation du clonazépam</i>	36
<b>4. Les risques liés à l'usage des benzodiazépines</b>	<b>40</b>
<b>4.1. Les risques</b>	<b>40</b>
4.1.1. <i>Effets indésirables, mises en garde et précautions particulières d'emploi</i>	41
4.1.2. <i>Les Données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)</i>	41
4.1.3. <i>Les associations avec d'autres médicaments ou d'autres substances</i>	46
4.1.4. <i>Les risques liés à une utilisation dans des situations particulières</i>	46
4.1.5. <i>L'usage problématique</i>	49
<b>5. Les actions des autorités sanitaires</b>	<b>52</b>
<b>5.1 Les actions réalisées</b>	<b>52</b>
5.1.1. <i>Amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients</i>	52
5.1.2. <i>Encadrement de la prescription et de la délivrance</i>	52
5.1.3. <i>Prévention du risque de soumission chimique et d'abus</i>	53
5.1.4. <i>Surveillance sanitaire</i>	53
<b>5.2. Mise en place d'un nouveau plan d'action</b>	<b>53</b>
<b>6. Références bibliographiques</b>	<b>55</b>



<b>Annexes</b>	<b>59</b>
<b>Annexe I</b>	
<b>Remarques méthodologiques concernant les sources de données nationales</b>	<b>59</b>
<i>Données de ventes des laboratoires</i>	59
<i>Données de l'Assurance maladie : échantillon généraliste des bénéficiaires</i>	60
<b>Annexe II</b>	
<b>Évolution de la consommation des benzodiazépines entre 2000 et 2012 en nombre de DDJ pour 1 000 habitants et par jour</b>	<b>61</b>
<b>Annexe III</b>	
<b>Données issues de l'échantillon généraliste des bénéficiaires</b>	<b>62</b>
<i>Annexe III.1 : répartition démographique des sujets traités par benzodiazépine</i>	62
<i>Annexe III.2 : évolution de la prévalence d'utilisation des benzodiazépines</i>	63
<i>Annexe III.3 : répartition des prescriptions médicales de benzodiazépines selon le mode d'exercice du prescripteur de 2007 à 2012</i>	65
<i>Annexe III.4 : répartition annuelle des spécialités médicales prescrivant une benzodiazépine à partir des données issues des prescriptions du secteur libéral</i>	66
<i>Annexe III.5 : indicateurs issus des données de prescription de benzodiazépines</i>	67
<i>Annexe III.6 : indicateurs issus des données de délivrance de benzodiazépines</i>	68
<i>Annexe III.7 : doses maximales recommandées par l'AMM des benzodiazépines</i>	69
<i>Annexe III.8 : évolution des modalités de l'exposition à un traitement par benzodiazépine pour les utilisateurs « réguliers »</i>	70
<i>Annexe III.9 : caractéristiques liées à la délivrance de benzodiazépines par année en fonction de l'âge et du sexe, de 2007 à 2012</i>	71
<i>Annexe III.10 : évolution des doses quotidiennes médianes estimées par benzodiazépine ou apparentée</i>	73
<i>Annexe III.11 : utilisation hors AMM des benzodiazépines en fonction de l'âge de 2007 à 2012</i>	74
<i>Annexe III.12 : proportion moyenne du nombre de sujets utilisant les benzodiazépines hors AMM pour la période 2007-2012</i>	76
<b>Annexe IV</b>	
<b>Niveaux de risque pour la conduite automobile attribués aux benzodiazépines</b>	<b>77</b>
<b>Annexe V</b>	
<b>Actions réalisées par les autorités sanitaires</b>	<b>78</b>
<b>Glossaire</b>	<b>81</b>



## 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 mais aussi 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 : le zolpidem et la 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, de l'épilepsie ou des contractures musculaires douloureuses.**

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 [1-4]. En 2000, le chiffre d'affaires des **22 benzodiazépines** s'élevait à 260 millions d'euros et représentait 1,5 % du montant des ventes de médicaments. **En 2012, ce chiffre d'affaires était de 170 millions d'euros, soit 0,6 % du montant total des ventes réalisées en France.**

En 2006, le rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS) estimait que 15 à 20 % des Français faisaient un usage ponctuel des anxiolytiques et hypnotiques et 10 % un usage régulier. La part de la population ayant pris un médicament psychotrope au cours des douze derniers mois (environ 25 %) serait deux fois plus élevée que la moyenne des pays européens limitrophes de la France [5].

Cependant, bien que la consommation des anxiolytiques ait diminué entre 2000 et 2010, la consommation des hypnotiques était restée stable et celle du clonazépam et du tétrazépam avait augmenté.

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.

## Actualisation du rapport 2012 et nouvelles données

Le degré d'exposition élevé et persistant de la population française à ces molécules mais aussi la publication récente de plusieurs études suggérant un lien entre ces molécules et la survenue de démences invitent l'ANSM à une nouvelle mobilisation pour préparer un plan d'actions renforcé pour optimiser l'utilisation des benzodiazépines. Ces dernières sont en effet très utiles pour de nombreux patients mais les risques qui leur sont associés doivent être limités. Ces mesures viseront également à essayer de réduire leur consommation globale, particulièrement élevée en France.

Ce rapport en est un élément visant à étudier de façon synthétique l'évolution de la consommation en France et en particulier sur ces dernières années. Il s'agit d'une actualisation du rapport réalisé par l'Agence en janvier 2012. Les données de ventes, celles provenant des bases de l'Assurance maladie et celles relatives à l'usage problématique des benzodiazépines ont été actualisées ; les données issues de la base nationale de pharmacovigilance ont été incluses.

Par ailleurs, les années 2011 et 2012 ont été marquées par une restriction des conditions d'accès du clonazépam, par la réévaluation française en 2012-2013 du rapport bénéfice-risque du tétrazépam qui a amené en juillet 2013 à son retrait du marché au niveau européen.

Enfin, en septembre 2013, le Rohypnol a été retiré du marché pour des raisons commerciales, ce qui changera également le profil de consommation des benzodiazépines pour les années suivantes.

Un focus est également réalisé sur les études qui visent à analyser le lien entre la survenue d'une démence et la consommation de benzodiazépines. Ces études – dont certains des premiers résultats avaient été présentés dans le rapport 2012 – seront détaillées et discutées à la lumière des nouvelles données.



## I. Les benzodiazépines en 2013

Vingt-deux benzodiazépines – ou apparentées – 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)
<b>Anxiolytiques</b>				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
Clorazépate potassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium	1973	Anxiolytique	15-60
Ethyl loflazépate	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
<b>Hypnotiques</b>				
Estazolam	Nuctalon	1977	Hypnotique	10-31
Flunitrazépam	Rohypnol, Narcozep	1984 1973	Hypnotique	9-31
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Hypnovel Versed	1986 1988	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
Témazépam	Normison	1981	Hypnotique	3-13
<b>Apparentées aux benzodiazépines</b>				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
<b>Myorelaxant</b>				
Tétrazépam	Myolastan et génériques	1974	Myorelaxant	10-25
<b>Anticonvulsivant</b>				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4
<p><b>demi-vie courte &lt; 10 h</b> : midazolam, témazépam, clotiazépam  <b>demi-vie intermédiaire 10-24 h</b> : alprazolam, bromazépam, clobazam, estazolam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, nitrazépam, oxazépam, tétrazépam  <b>demi-vie longue &gt; 24 h</b> : clonazépam, diazépam, éthyl loflazépate</p>				

Même si les benzodiazépines partagent la même activité pharmacodynamique, elles ne possèdent pas toutes les mêmes indications; elles relèvent donc de plusieurs classes pharmaco-thérapeutiques<sup>(1)</sup>:

- ◆ le tétrazépam est un myorelaxant d'action centrale (M03B) indiqué pour le traitement des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie ;
- ◆ le clonazépam est classé parmi les antiépileptiques (N03) et ses indications sont limitées au traitement des épilepsies totales ou partielles.

Ces deux molécules feront l'objet d'un focus particulier dans ce rapport. En effet, le tétrazépam a fait l'objet en 2013 d'une réévaluation importante de son rapport bénéfice/risque en raison d'effets indésirables graves ; le clonazépam a, quant à lui, vu ses conditions de prescription et de délivrance restreintes, liées à une prescription hors AMM massive, ce qui a eu pour conséquence une très importante baisse de sa consommation.

- ◆ 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.
- ◆ Les neuf dernières sont utilisées 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'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

Une actualisation des données de consommation disponibles n'a pas été possible cette année. Elle sera réalisée à l'occasion de la publication du troisième et prochain rapport. Les données ci-après sont identiques au rapport publié en 2012.

Quelle que soit la classe thérapeutique étudiée, peu de données internationales sont aisément accessibles et, lorsqu'elles sont disponibles, ces données peuvent différer d'une source à l'autre. Les sources de données de consommation européenne sont hétérogènes. Il peut s'agir des données de vente, des données statistiques provenant des organismes payeurs (systèmes nationaux d'assurance maladie) ou bien de données de délivrance par les pharmacies. Les données de remboursement peuvent conduire à une sous-estimation de la consommation réelle. L'amplitude des erreurs liées à l'utilisation de sources de données différentes est difficile à estimer. Les résultats sont donc à interpréter avec précaution. Deux pays voisins de la France sont absents des données présentées : la Belgique et l'Italie. La consommation des médicaments en Belgique est estimée à partir des données de remboursement ; or, les anxiolytiques et les hypnotiques ne sont pas remboursables dans ce pays. En Italie, les données ne sont pas publiées.

Par ailleurs, les données disponibles concernent l'ensemble des hypnotiques et des anxiolytiques, qu'il s'agisse de benzodiazépines ou d'autres classes pharmacologiques (sédatifs pour les hypnotiques par exemple).

Les données de consommation identifiées ont été rapportées au nombre de doses définies journalières (DDJ) pour 1 000 habitants par jour soit le nombre de patients pour 1 000 habitants et par jour [6].

**Parmi les pays étudiés, la France était le deuxième pays consommateur d'anxiolytiques (après le Portugal) et d'hypnotiques (après la Suède) en 2009 (voir figures 1 et 2).**

La consommation d'hypnotiques reste relativement stable chez nos voisins à l'exception des Pays-Bas et du Danemark (figure 3) [6]. La consommation d'anxiolytiques est stable en France, en Suède et en Allemagne alors qu'elle augmente au Portugal et en Espagne et qu'elle diminue dans des proportions variables au Danemark, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni (figure 4).

La baisse observée aux Pays-Bas, tant pour les anxiolytiques que pour les hypnotiques, appelle un commentaire particulier. En effet, un remboursement conditionnel lié aux pathologies traitées a été mis en place en 2009. Ainsi, 70 % des prescriptions d'hypnotiques et d'anxiolytiques antérieures à la réforme ne sont plus prises en charge comme l'illustrent les figures 1 et 2, mais le niveau de consommation n'a pas diminué dans les proportions attendues, selon le Stichting Farmaceutische Kengetallen (Fondation néerlandaise pour les statistiques pharmaceutiques) [6].

Figure 1 : niveaux de consommation des anxiolytiques (N05B) dans certains pays européens, en DDJ/1 000 hab/J en 2009

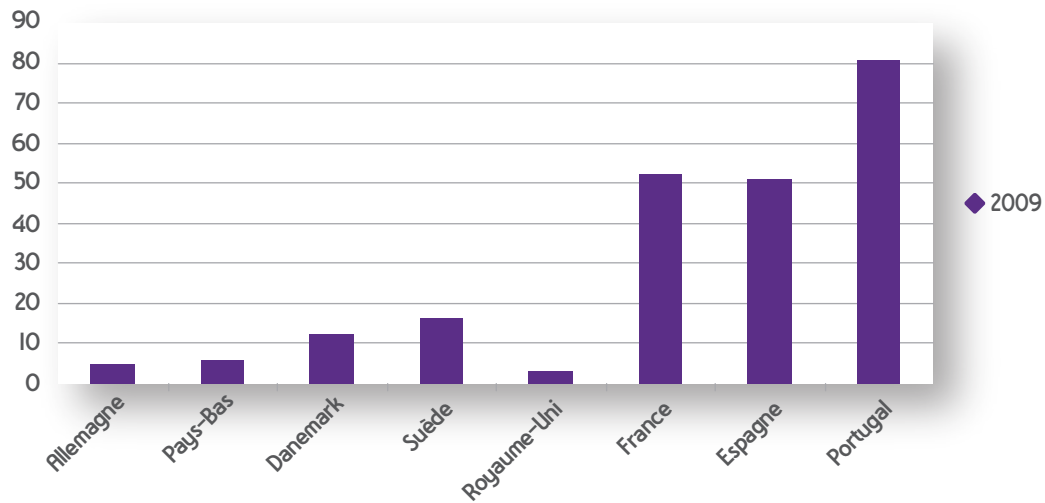


Figure 2 : niveaux de consommation des hypnotiques (N05C) dans certains pays européens, en DDJ/1 000 hab/J en 2009

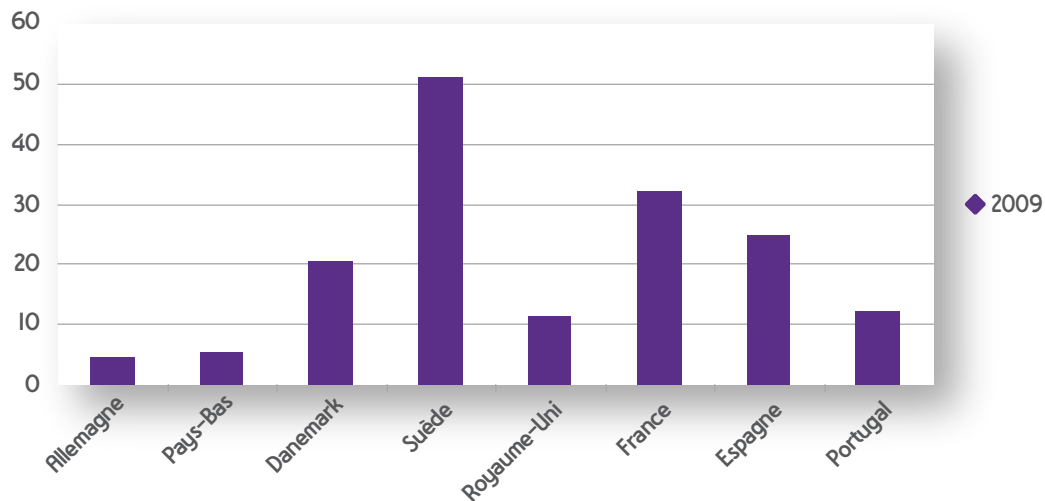


Figure 3 : évolution des niveaux de consommation des anxiolytiques (N05B) dans certains pays européens, en DDJ/1 000 hab/J, 2005-2009

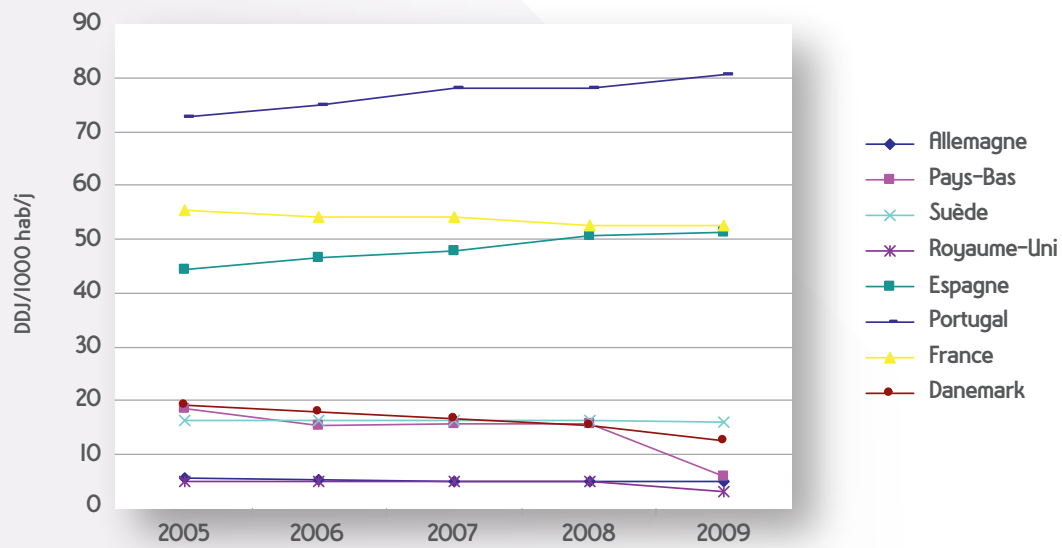
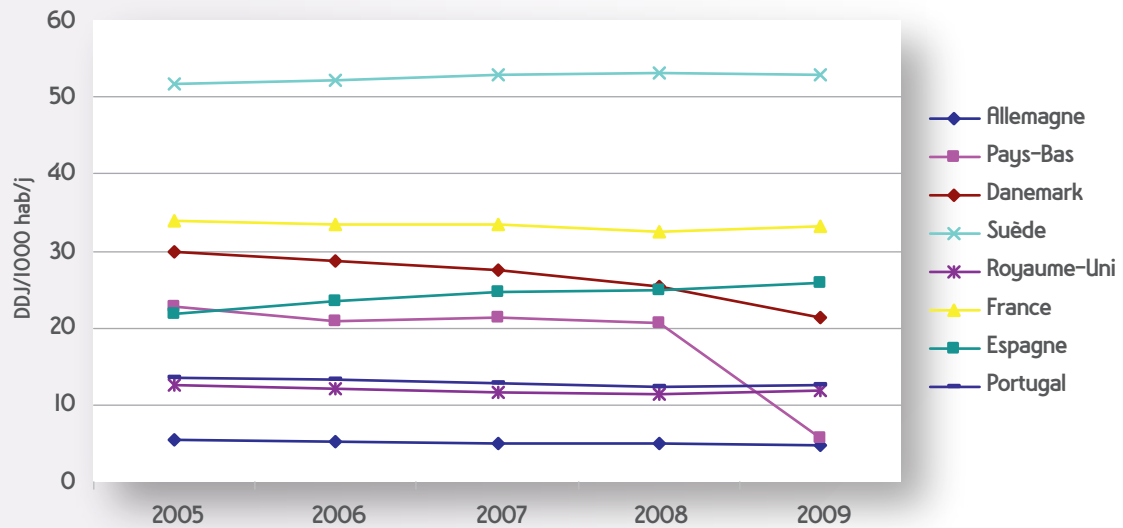


Figure 4 : évolution des niveaux de consommation des hypnotiques (N05C) dans certains pays européens, en DDJ/1 000 hab/J, 2005-2009





## 3. Données de consommation nationale

En 2012 :

◆ **66,8 millions de boîtes d'anxiolytiques** (64,9 en 2010) dérivés de la benzodiazépine ont été vendues en ville. Ces molécules représentaient **85,9 %** (83,3 % en 2010) de la consommation totale d'anxiolytiques exprimée en nombre de boîtes.

◆ **50,7 millions de boîtes d'hypnotiques** (48,2 en 2010) dérivés ou apparentés aux benzodiazépines ont été vendues en ville. Ces neuf molécules représentaient **73,8 % (76,3 % en 2010)** de la consommation totale d'hypnotiques et de sédatifs exprimée en nombre de boîtes.

◆ **6,3 millions de boîtes de tétrazépam** (9,7 en 2010) ont été vendues en ville. Le tétrazépam représentait **36,5 %** (57,9 % en 2010) de la consommation totale, des myorelaxants d'action centrale exprimée en nombre de boîtes.

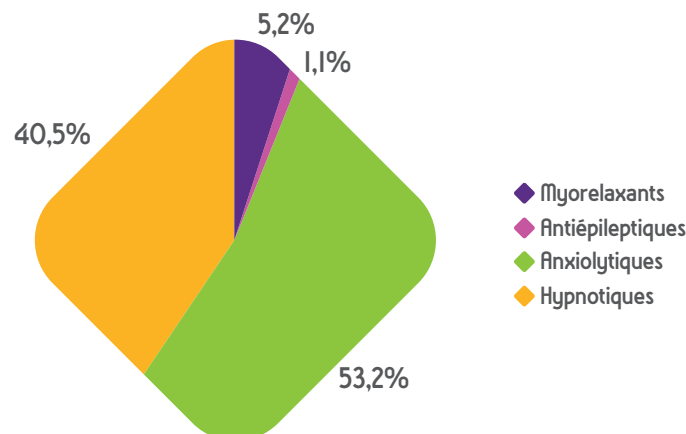
◆ **1,5 million de boîtes de clonazépam** (5,9 millions en 2010) ont été vendues en ville. Le clonazépam représentait **6,3 %** de la consommation totale d'antiépileptiques, exprimée en nombre de boîtes.

### 3.1. La consommation de benzodiazépines en France

#### 3.1.1. La situation en 2012

La consommation des vingt-deux benzodiazépines commercialisées en France se répartit inégalement au sein des quatre classes pharmaco-thérapeutiques où elles sont présentes. Les aspects méthodologiques détaillant les sources de données sont présentés en annexe I. Les anxiolytiques représentaient en 2012 de la même manière qu'en 2010, plus de la moitié des boîtes de benzodiazépines vendues, suivis par les hypnotiques (40,5 %). Les parts respectives des myorelaxants et des antiépileptiques sont faibles mais, dans l'un et l'autre cas, une seule benzodiazépine est disponible dans chacune de ces deux classes (tétrazépam et clonazépam). Et comme déjà indiqué précédemment, leur usage a significativement diminué en 2012.

Figure 5 : répartition des indications de benzodiazépines en 2012



Au total, ces vingt-deux benzodiazépines représentaient **131 millions de boîtes, soit près de 4 %** de la consommation totale de médicaments en 2012. Sur ces 131 millions de boîtes, 12,5 millions ont été consommées en ville.

Leur chiffre d'affaires s'élevait en ville à **172 millions d'euros** (en prix fabricant hors taxes) en 2012, **soit environ 0,6 %** des ventes totales de médicaments aux officines. L'écart important entre la part en valeur et la part en quantités (4,0 % contre 0,8 %) s'explique par le fait que les benzodiazépines sont des médicaments peu onéreux, pour la plupart génériques, dont les prix publics TTC en officine 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. Tous ces médicaments sont pris en charge par les régimes d'assurance maladie au taux de 65 %, à l'exception du tétrazépam, radié de la liste des spécialités remboursables, et dont le prix de vente au public était libre.

**Tableau 2 : benzodiazépines et apparentées commercialisées en France**

Substance active	Unités « standard »	Nombre de boîtes
Alprazolam	626	20
Bromazépam	366	12
Zolpidem	365	25
Lorazépam	290	10
Oxazépam	290	12
Zopiclone	267	18
Prazépam	214	6
Tétrazépam	129	6
Clorazépate potassique	99	3
Diazépam	104	3
Lormétazépam	85	6
Clobazam	59	2
Loprazolam	38	2
Clonazépam	40	2
Clotiazépam	25	1
Nordazépam	15	1
Ethyl loflazépate	12	0,4
Midazolam	8	1
Estazolam	7	0,4
Nitrazépam	10	0,5
Flunitrazépam	3	0,4
<b>Total</b>	<b>3052</b>	<b>131</b>

Les unités « standard » et le nombre de boîtes sont exprimés en millions.

Si l'on tient compte des différences dans les tailles de conditionnement en convertissant le nombre de boîtes en nombre d'unités « standard »<sup>[2]</sup>, 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.

### 3.1.2. Les génériques

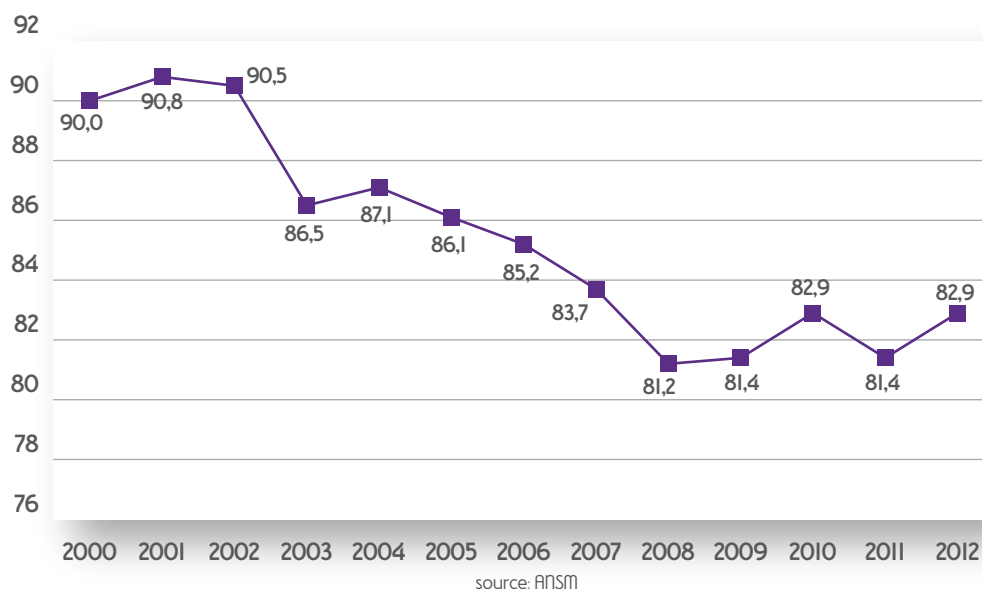
Commercialisées depuis des dizaines d'années (les premières ont été autorisées à la fin des années 60), la plupart des vingt-deux benzodiazépines mises sur le marché en France disposent de génériques. Dans la majorité des cas, la part de marché désormais détenue par leurs génériques est importante :

- ◆ en 2012, les génériques représentaient **92 %** de la consommation exprimée en nombre de DDJ de tétrazépam ; en 2000, **28 %** ;
- ◆ le clonazépam n'a pas de générique autorisé à ce jour en France, de même qu'il n'y a aucun générique du flunitrazépam commercialisé ;
- ◆ parmi les benzodiazépines anxiolytiques, les génériques représentaient **53,2 %** de la consommation exprimée en nombre de DDJ en 2012, contre **5,2 %** en 2000 ;
- ◆ parmi les benzodiazépines hypnotiques et sédatives, les génériques représentaient **67,6 %** en 2012 et **4,3 %** en 2000.

### 3.1.3. L'évolution 2000-2012

Le niveau de consommation des benzodiazépines en 2012 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 6 : consommation totale de benzodiazépines et apparentées de 2000 à 2012 (DDJ/1 000 hab/j)



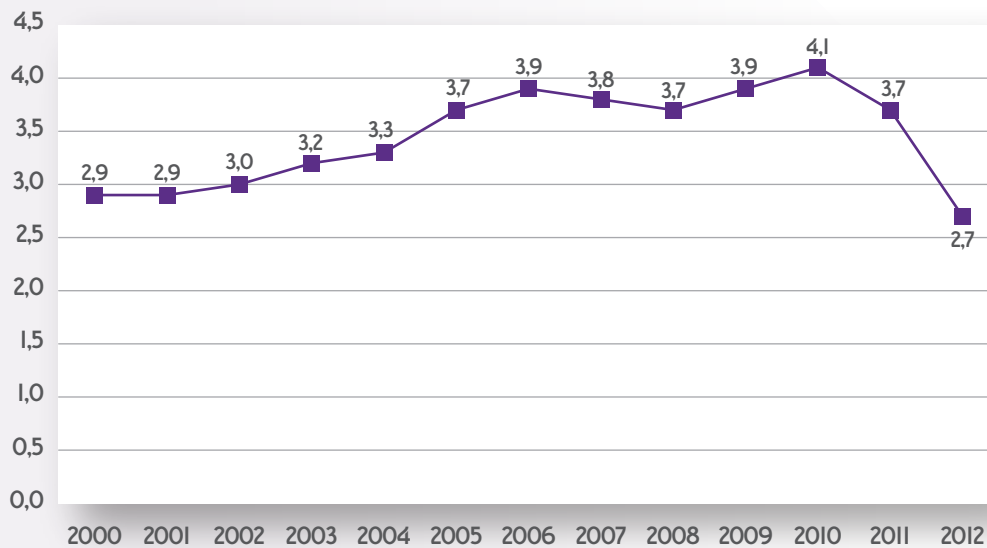
La consommation de benzodiazépines a globalement diminué depuis 2000, comme le montre la figure 6, dont le détail par substance active est présenté dans le tableau de l'annexe II.

Toutefois, depuis 2008, cette tendance à la baisse paraît interrompue et l'on observe, en 2010 comme en 2012, une reprise de la consommation.

Ainsi en 2012, la consommation globale de benzodiazépines a augmenté en raison de la progression de la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques et malgré la baisse importante de la consommation de tétrazépam et de clonazépam.

### ⇒ Le tétrazépam

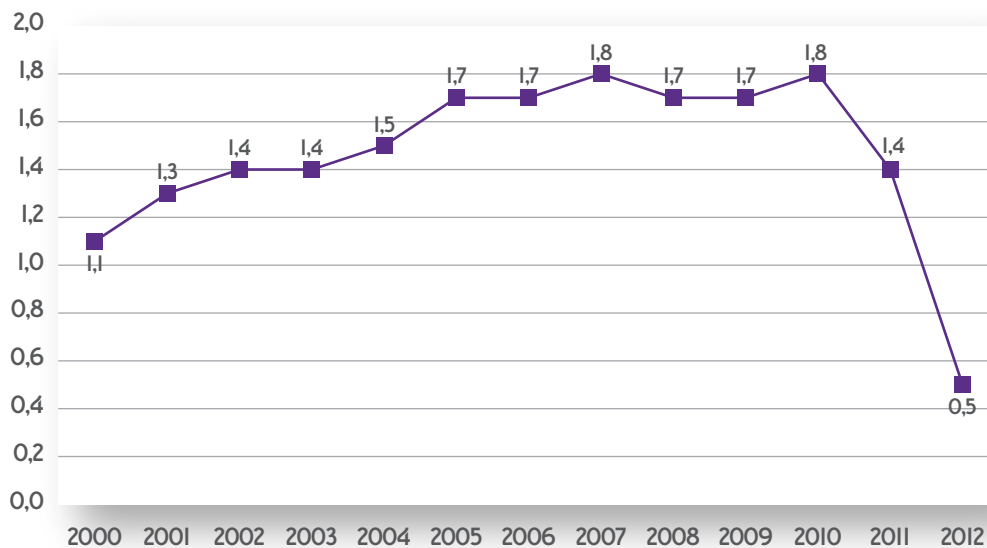
Figure 7 : consommation de tétrazépam de 2000 à 2012 (DDJ/1 000 hab/j)



Prescrit comme myorelaxant d'action centrale, le tétrazépam est principalement utilisé en médecine ambulatoire : la consommation hospitalière de ce médicament ne représentait que 2,8 % en 2012. Entre 2000 et 2010 inclus, son usage a progressé au rythme de **+3,6 %** en moyenne annuelle et, comme le montre la figure 7, la baisse du taux de remboursement du tétrazépam en avril 2010 (15 %) n'a pas exercé d'impact sur le niveau de ses ventes en 2010. En revanche, son déremboursement total en décembre 2011 a infléchi très fortement son utilisation qui a diminué de 35 % entre 2010 et 2012. D'autre part, et comme indiqué précédemment, le tétrazépam a fait l'objet en 2013 d'une réévaluation importante de son rapport bénéfice/risque. Cette réévaluation a été accompagnée d'une communication importante de la part des autorités sanitaires.

## ⇒ Le clonazépan

Figure 8 : consommation de clonazépan de 2000 à 2012 (DDJ/1 000 hab/j)



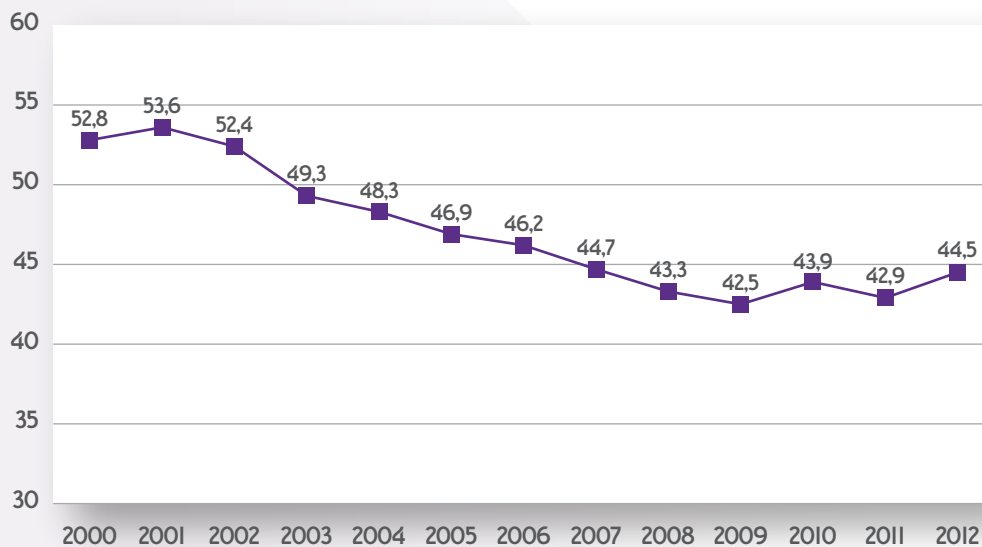
En moyenne annuelle, la consommation de clonazépan avait augmenté de 4,5 % entre 2000 et 2010. Elle a ensuite diminué de plus de 70 % en 2011 et 2012. Cette diminution s'explique par la mise en place de mesures réglementaires plus strictes encadrant son accès :

- ◆ 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.

À noter que 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. Les données concernant la consommation de ce nouveau médicament figureront dans le prochain rapport.

### ⇒ Les benzodiazépines anxiolytiques

Figure 9 : consommation de benzodiazépines anxiolytiques de 2000 à 2012 (DDJ/1 000 hab/j)



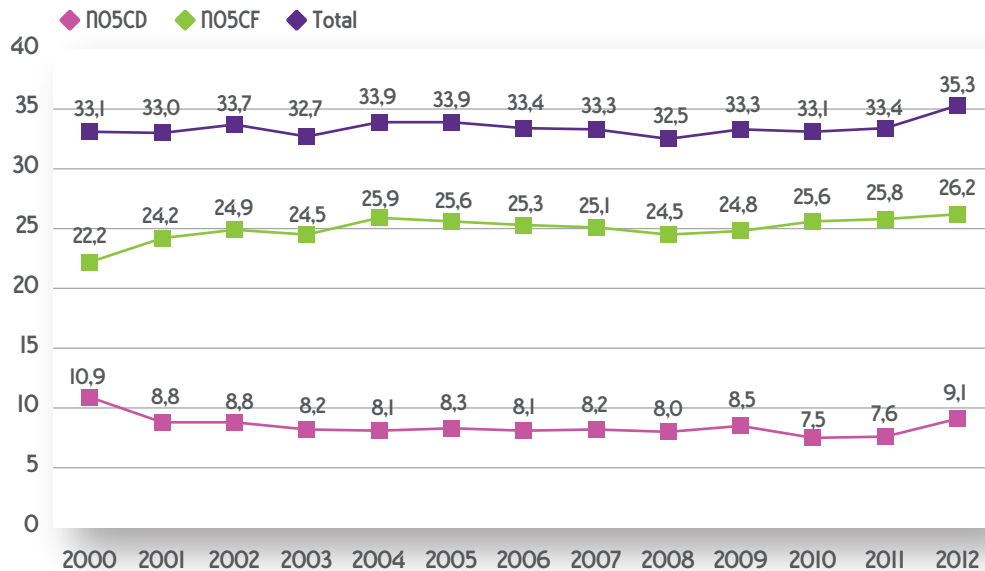
La consommation des onze benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques a globalement diminué depuis 2000. Toutefois, le mouvement de baisse amorcé en 2002 s'est interrompu en 2010 où l'on observe une reprise de la consommation. Les résultats de 2012 confirment cette évolution.

De surcroît, cette augmentation de la consommation ne peut pas être imputée à un report des prescriptions d'une autre classe d'anxiolytiques (carbamates par exemple) vers les benzodiazépines. En effet, la consommation d'anxiolytiques – toutes familles confondues – a augmenté en 2010 comme en 2012. Parmi les onze molécules utilisées en France en 2012, trois d'entre elles – le lorazépam, le bromazépam et l'alprazolam – représentaient 58 % de la consommation des benzodiazépines anxiolytiques. L'usage hospitalier demeure limité et représentait 6,9 % de la consommation totale en 2012.

*Par ailleurs, il sera noté que le témazépam n'est pas à l'heure actuelle disponible sur le marché français pour des raisons liées à sa reprise d'exploitation par une nouvelle entreprise.*

### ⇒ Les benzodiazépines hypnotiques

Figure 10 : consommation de benzodiazépines hypnotiques et apparentées de 2000 à 2012 (DDJ/1 000 hab/j) - (N05CD : benzodiazépines hypnotiques, N05CF : zopiclone et zolpidem)



La diminution régulière de la consommation des dérivés de la benzodiazépine (N05CD) a eu pour contrepartie une augmentation de celle des substances apparentées aux benzodiazépines (N05CF), entraînant une stabilité globale, mais plutôt orientée à la hausse depuis quelques années, de la classe dans son ensemble. Le niveau global de cette consommation peut apparaître d'autant plus élevé que la prescription de ces médicaments est limitée à quatre semaines, alors que celle des anxiolytiques est limitée à douze semaines. La part de la consommation hospitalière était, en 2012, de 7,2 %. Deux molécules, le zopiclone et le zolpidem, sont très largement utilisées et représentaient les trois quarts de la consommation française.

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 2012 figure dans l'annexe II.

## 3.2. Population exposée à une benzodiazépine ou apparentée à partir des données de l'Assurance maladie

Les données de consommation des benzodiazépines provenant de l'Assurance maladie précédemment présentées dans le rapport publié par l'ANSM début 2012 ont été actualisées.

Comme auparavant, l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de la caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a été interrogé.

Pour rappel, il s'agit d'un échantillon au 1/97<sup>e</sup> de l'intégralité des données de remboursement de toute prestation de l'Assurance maladie, associées aux sujets affiliés aux régime général, régime des salariés indépendants et régime agricole, soit environ 85 % de la population protégée en France.

Lors de la première édition du rapport, deux modes d'analyses avaient été appliquées :

- ◆ une analyse transversale renseignant l'exposition aux benzodiazépines (prévalence et nombre d'utilisateurs) en France de 2007 à 2010 ;
- ◆ l'analyse des données d'utilisation et des caractéristiques des utilisateurs lors de la première exposition à une benzodiazépine sur la période 2007-2010.

À noter deux éléments importants par rapport au suivi précédent :

- ◆ au cours du dernier semestre 2011, le tétrazépam a été soumis au déremboursement. Les données de sa consommation en 2012 ne peuvent donc plus être suivies par le biais des données de remboursement ;
- ◆ les conditions de prescription et de délivrance du clonazépam ont été modifiées à deux reprises : en septembre 2011, la prescription sur ordonnance sécurisée a été rendue obligatoire et en mars 2012, sa prescription initiale est réservée aux neurologues et pédiatres exerçant en établissement de soins.

### 3.2.1. Population exposée à une benzodiazépine ou apparentée à partir des données de l'Assurance maladie

Les données de consommation des benzodiazépines ont été mises à jour pour la période 2011-2012 et analysées annuellement de 2007 à 2012 (approche transversale) afin d'étudier l'évolution de l'utilisation au cours du temps.

Le nombre de sujets bénéficiant d'au moins un remboursement d'une benzodiazépine ou apparentée, en fonction de l'indication dans l'année a été déterminé de 2007 à 2012 ainsi que la prévalence d'exposition (i.e. nombre d'utilisateurs rapporté au nombre de sujets couverts par le régime général de l'année en cours).

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 1 000 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, et ils apportent des informations complémentaires sur l'usage des benzodiazépines.

Ainsi, par exemple le tétrazépam était, jusqu'en 2011, la benzodiazépine la plus utilisée en France lorsque l'on considère exclusivement le nombre de patients auxquels il a été prescrit au moins une fois. Toutefois, si l'on raisonne en nombre de DDJ, le tétrazépam ne représentait que 4,5 % de la consommation globale de benzodiazépines en 2011. Ces résultats a priori contradictoires sont en réalité cohérents. Jusqu'en 2011, le tétrazépam était en effet la benzodiazépine pour laquelle le nombre moyen de délivrances par sujet et par an était le plus faible : 74 % des utilisateurs n'avaient qu'une délivrance par an. Aussi la part représentée par le tétrazépam dans la consommation globale de benzodiazépines est-elle toujours demeurée modeste. La moindre utilisation de cette molécule, du fait de son déremboursement, n'a donc exercé qu'un impact très limité sur la consommation globale de benzodiazépines en 2012. Les deux approches retenues dans ce rapport sont donc complémentaires. L'une et l'autre sont indispensables pour appréhender la consommation et l'utilisation réelles d'une substance active ou d'une classe thérapeutique.

- ◆ Les données quantitatives (nombre de boîtes vendues) converties en nombre de DDJ mettent en évidence une augmentation de la consommation des benzodiazépines en 2012, malgré une moindre consommation du tétrazépam et du clonazépam.
- ◆ En revanche, les données recueillies sur le nombre d'utilisateurs de benzodiazépines font apparaître que ce nombre a diminué en 2012 (hors tétrazépam désormais exclu des bases de l'Assurance maladie puisqu'il n'est plus remboursé).
- ◆ Les informations précédentes semblent contradictoires : d'un côté, le nombre d'utilisateurs est stable entre 2007 et 2011 puis diminue en 2012, mais, d'un autre côté, la consommation globale de benzodiazépines augmente en 2012 (malgré la diminution de la consommation du tétrazépam et du clonazépam). Ces évolutions apparemment divergentes trouvent une grande partie de leur explication dans le fait que la consommation de benzodiazépines à visée anxiolytique et hypnotique augmente par utilisateur. L'augmentation de la consommation ne résulte donc pas d'une exposition croissante de la population aux benzodiazépines, mais d'une consommation plus importante de la part de ses utilisateurs.

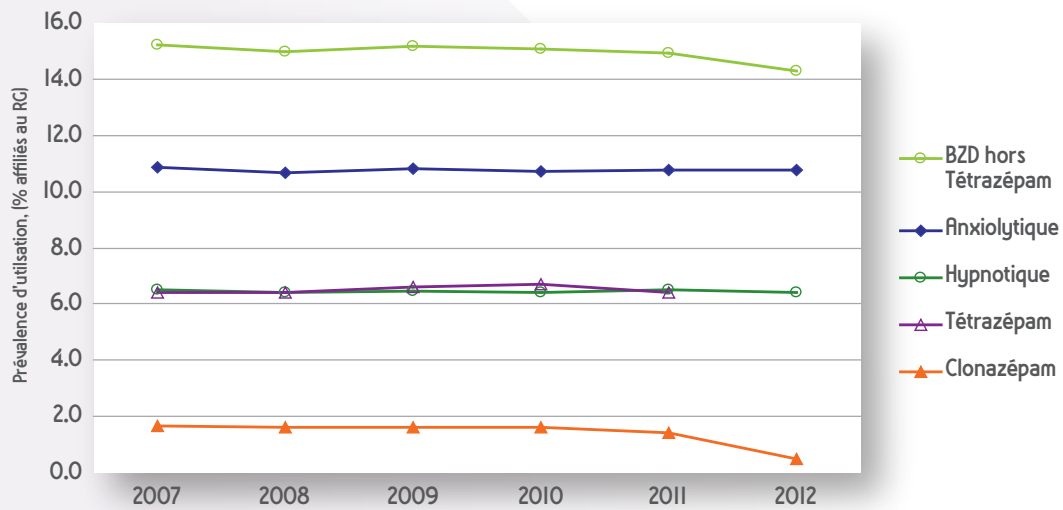
Par exemple, les données de l'EGB sur les anxiolytiques mettent en évidence cette augmentation de la consommation par utilisateur : en 2007, 53 740 sujets sont exposés aux anxiolytiques pour 440 917 boîtes remboursées (soit un ratio de 8,20 boîtes par sujet) tandis qu'en 2012, ce sont 57 060 sujets pour 485 158 boîtes remboursées (ratio de 8,51 boîtes par sujet).

### ⇒ **Combien de Français consomment des benzodiazépines ?**

En 2012, près de 7 millions de Français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine anxiolytique, 4,2 millions une benzodiazépine hypnotique et 0,3 million du clonazépam.

Ces données sont stables par rapport à 2012 et également depuis 2007, à l'exception du clonazépam, en forte diminution : 307 000 en 2012 versus 0,9 million en 2010 et 2011.

Figure II : évolution de la prévalence annuelle d'exposition à une benzodiazépine ou apparentée de 2007 à 2012 (sujets affiliés au régime général (RG) uniquement)



Le nombre d'utilisateurs de benzodiazépines (rapporté au nombre de Français), hors tétrazépam, est stable de 2007 à 2011. En 2012, il diminue de près de 1 %. Cette diminution est associée à la chute de la consommation du clonazépam.

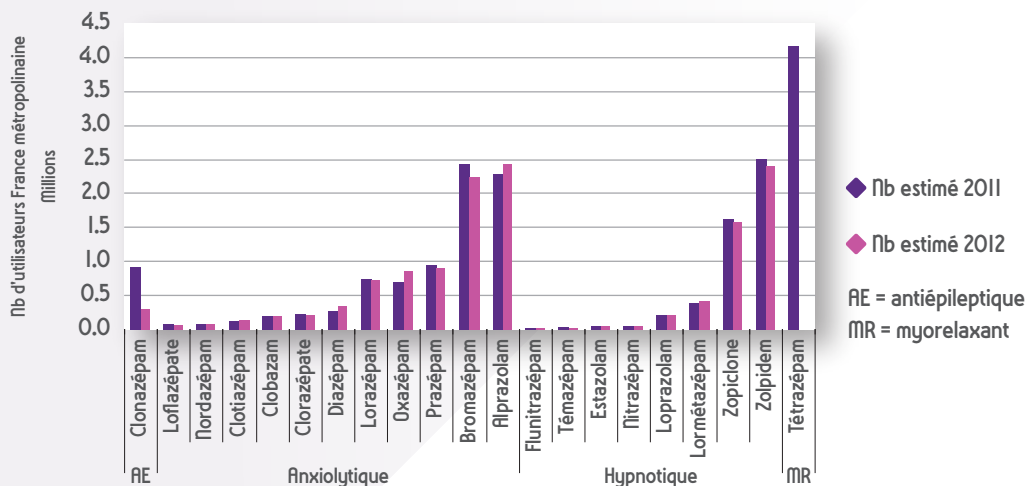
➡ Quelles sont les benzodiazépines les plus utilisées ?

Elles sont présentées dans la figure I2.

En 2010 et 2011, le tétrazépam était, comme pour les années précédentes, la benzodiazépine la plus utilisée en France suivie par le zolpidem, le bromazépam et l'alprazolam (plus de 2 millions d'utilisateurs).

En 2012, l'alprazolam devient la benzodiazépine la plus consommée, devant le zolpidem et le bromazépam.

Figure I2: nombre d'utilisateurs de benzodiazépines estimé en France en 2011 et 2012



En 2012, le nombre de sujets bénéficiant d'au moins un remboursement de benzodiazépines ou apparentées à l'exception du tétrazépam diminue. L'alprazolam devient la benzodiazépine la plus consommée, devant le zolpidem et le bromazépam.

### 3.2.2. Caractéristiques démographiques des consommateurs à partir des données de l'Assurance maladie

Les caractéristiques des utilisateurs peuvent différer de celles du rapport précédent de 2012 puisque tous les sujets consommant de mi-2006 à mi-2011 y étaient analysés uniquement lors de leur première exposition à une benzodiazépine, donc comptabilisés une seule fois sur les 4 années.

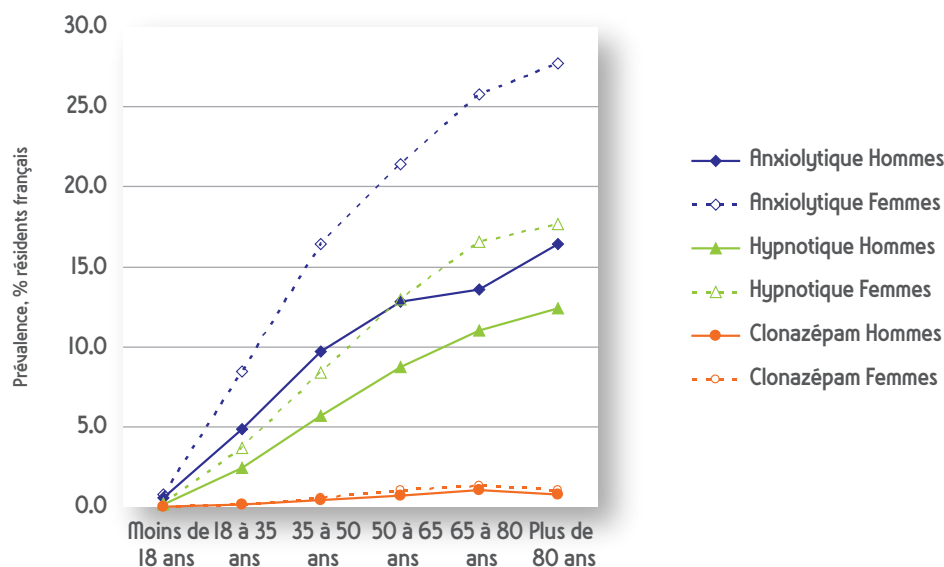
En 2012, 75,5 % des utilisateurs de benzodiazépines consomment des benzodiazépines anxiolytiques, 44,8 % des benzodiazépines hypnotiques et 3,3 % le clonazépam.

Parmi ces consommateurs de benzodiazépines, 22,2 % consomment deux benzodiazépines d'indications différentes, simultanément ou non (hors tétrazépam) et 0,7 % en consomment trois.

L'âge médian des consommateurs de benzodiazépines (hors tétrazépam) en 2012 est de 56 ans (hommes : 55 ans, femmes : 57 ans) et 64,2 % sont des femmes. L'âge médian des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques est de 55 ans, 58 ans pour les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et 60 ans pour les utilisateurs de clonazépam.

En 2012, la prévalence des utilisateurs de benzodiazépines (hors tétrazépam) augmente en fonction de l'âge et majoritairement chez les femmes (figure 13).

Figure 13 : prévalence d'utilisation d'un traitement par benzodiazépine en 2012



Le nombre de sujets est extrapolé à la population française (hors Mayotte) 2012 (Données Insee)

Dans la population des Français de plus de 65 ans, près d'un tiers des femmes consomment une benzodiazépine anxiolytique en 2012 et 18 % une benzodiazépine hypnotique.

Chez les hommes, 16 % consomment une benzodiazépine anxiolytique et 11 % une benzodiazépine hypnotique.

Pour le clonazépam, la consommation est identique chez les hommes et les femmes et représente environ 1 %.

La prévalence d'utilisation du tétrazépam pour l'année 2011 diffère de celle des autres benzodiazépines, avec un nombre maximal d'utilisateurs âgés de 35 à 50 ans et une différence moins marquée entre les hommes et les femmes.

L'annexe III.1 récapitule les caractéristiques démographiques des sujets traités par benzodiazépines.

### ⇒ Évolution 2007-2012

L'annexe III.2 montre l'évolution de la prévalence d'utilisation des benzodiazépines en fonction de l'indication, de l'âge et du sexe des utilisateurs.

Chez les sujets de plus de 80 ans, la proportion d'hommes et de femmes consommant des benzodiazépines anxiolytiques augmente de près de 8 % durant ces 6 années, tandis qu'elle est stable pour les autres tranches d'âge. (Annexe III.2).

La proportion d'hommes et de femmes consommant des benzodiazépines hypnotiques est en légère baisse, quel que soit l'âge (selon la tranche d'âge de -7,7 % à -2,0 %). (Annexe III.2).

La proportion d'utilisateurs de clonazépam chute de 2007 à 2012 pour toutes les tranches d'âge. Cette diminution de -70 à -80 % est homogène selon le sexe et l'âge et est observée entre 2011 et 2012. (Annexe III.2).

La proportion d'utilisateurs de tétrazépam en fonction de l'âge et du sexe est stable de 2007 à 2011, à l'exception d'une baisse de la proportion d'hommes de plus de 80 ans de -7,2 % au cours de cette période et de l'augmentation de 7,7 % chez les femmes de plus de 80 ans. (Annexe III.2).

**Comme en 2010, les sujets consommant majoritairement les benzodiazépines sont des femmes (64 %).**

**La consommation des benzodiazépines (hors tétrazépam) augmente avec l'âge.**

**L'évolution de l'utilisation des benzodiazépines de 2007 à 2012 augmente chez les sujets de plus de 80 ans pour les consommateurs de benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques.**

### 3.2.3. Modalités de traitement par une benzodiazépine

#### 3.2.3.1. Qui prescrit ?

Les données disponibles concernent le mode d'exercice (libéral ou hospitalier) du prescripteur. La spécialité médicale n'est pas ou peu renseignée pour les praticiens exerçant dans un établissement de santé.

La répartition de l'origine des prescriptions médicales des benzodiazépines (libérales ou hospitalières) est présentée dans l'annexe III.3.

**Près de 90 % des prescriptions de benzodiazépines (donnant lieu à une délivrance en pharmacie) proviennent d'un prescripteur exerçant en mode libéral.**

Cependant, quelle que soit l'indication de la benzodiazépine, la tendance au cours des 6 années est à la baisse des prescriptions par les médecins libéraux (annexe III.3). L'annexe III.4 résume la répartition annuelle des spécialités médicales prescrivant une benzodiazépine à partir des données issues des prescriptions du secteur libéral. Comme au cours de la période 2007-2010, **les médecins généralistes représentent près de 90 % des prescriptions des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques**, environ 83 % des prescriptions de clonazépam et 94 % de celles de tétrazépam (annexe III.4).

Les psychiatres sont les seconds médecins libéraux prescripteurs de benzodiazépines, avec près de 8 % des prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques, 6 % des prescriptions de benzodiazépines hypnotiques, 6 % des prescriptions de clonazépam et moins de 1 % des prescriptions de tétrazépam. Les rhumatologues prescrivent peu le tétrazépam (environ 2,5 % des prescriptions) et le clonazépam (environ 3,0 %, 1,0 % en 2012).

#### 3.2.3.2. Indicateurs liés à la prescription de benzodiazépines et évolution au cours des 6 années

Les dates et le nombre de consultations permettent le suivi médical du patient au cours du temps. Le nomadisme médical peut être obtenu à partir du nombre de prescripteurs différents consultés au cours de l'année pour se procurer les médicaments (plus de 4 professionnels).

L'annexe III.5 présente les indicateurs issus des données de prescriptions de benzodiazépines.

- ◆ Le nombre moyen de consultations médicales par sujet et par indication est d'environ 4,6 pour les prescriptions de benzodiazépines hypnotiques, de 3,8 pour les anxiolytiques, de 2,9 pour le clonazépam et de 1,5 pour le tétrazépam. Ces données sont stables au cours des 6 années (2007-2012).
- ◆ Environ 6,8 % de sujets consultent plus de 12 fois dans l'année pour obtenir des benzodiazépines hypnotiques et environ 2,7 % pour obtenir des benzodiazépines anxiolytiques (cette proportion est proche de 1,0 % pour le clonazépam et de moins de 0,5 % pour le tétrazépam).
- ◆ Le nomadisme médical (plus de 4 prescripteurs dans l'année) concerne environ 0,5 % des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques, 0,3 % des utilisateurs de clonazépam et moins de 0,1 % des utilisateurs de tétrazépam.

Toutes ces données issues de la prescription sont stables au cours des 6 années étudiées.

### 3.2.3.3. Indicateurs liés à la délivrance de benzodiazépines et évolution au cours des 6 années

Comme pour les données concernant les consultations médicales, les dates de remboursement des médicaments (correspondant aux dates de délivrance) sont disponibles à partir de l'échantillon des bénéficiaires. Le délai moyen entre 2 délivrances est disponible ainsi que la quantité délivrée pour chaque patient.

L'annexe III.6 récapitule les indicateurs issus des données de délivrances de benzodiazépines.

- ◆ De 2007 à 2012, le nombre moyen de délivrance par sujet et par an est d'environ 5,0 pour les benzodiazépines hypnotiques, de 4,6 pour les anxiolytiques, de 3,7 pour le clonazépam et de 1,6 pour le tétrazépam jusqu'en 2011. Ces données sont stables au cours des 6 années au sein de chaque indication des benzodiazépines.
- ◆ 35 % des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques ont une seule délivrance.
- ◆ 40,4 à 44,0 % d'utilisateurs de clonazépam ont une seule délivrance.
- ◆ 74 % des utilisateurs de tétrazépam ont une seule délivrance.
- ◆ Près de 7 % des sujets ont plus de 12 délivrances par an de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques. Cette proportion est de 3,0 % pour le clonazépam et de 0,3 % pour le tétrazépam.

Le nomadisme pharmaceutique est faible et stable au cours du temps (moins de 1,0 % pour le clonazépam et le tétrazépam, entre 1,0 % et 1,5 % pour les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques).

### 3.2.3.4. Estimation du temps d'utilisation par année et des doses quotidiennes par année d'un traitement par benzodiazépines

#### Méthodologie:

Le temps d'utilisation et la dose quotidienne moyenne utilisés lors d'un traitement médicamenteux peuvent être estimés partir des données de l'EGB. L'hypothèse majeure, étant la principale limite de l'estimation, est que tout traitement remboursé (délivré) est bien pris par le patient dans sa totalité entre 2 délivrances.

Les utilisateurs réguliers sont définis comme étant les sujets analysés bénéficiant d'au moins 3 délivrances consécutives au cours de l'année, qu'ils bénéficient ou non par la suite de nouvelles délivrances de benzodiazépines.

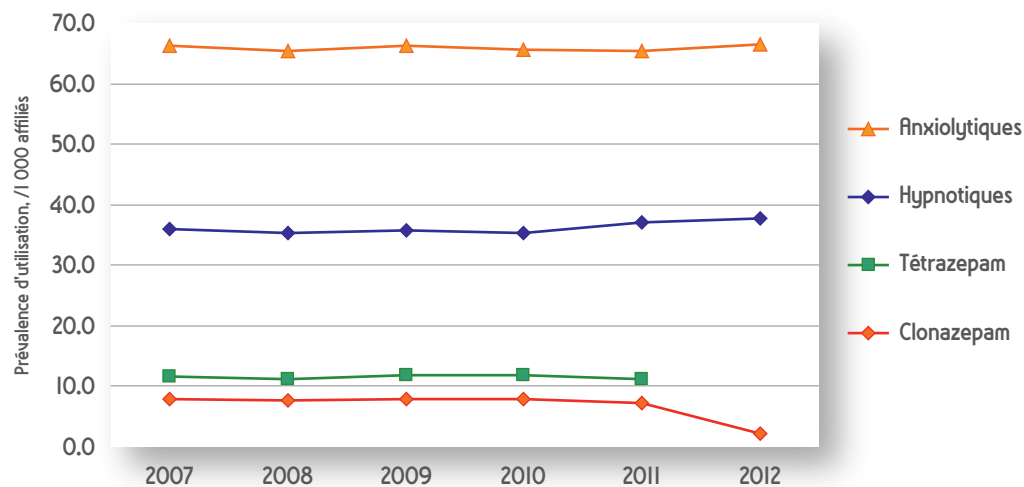
- ◆ Le temps d'utilisation médian annuel a été déterminé en prenant en compte les interruptions d'exposition. Le temps médian d'exposition total à une benzodiazépine par sujet et par indication pendant les 6 années de suivi a ensuite été déterminé.
- ◆ La dose moyenne journalière est la quantité totale délivrée cumulée de médicament entre la première et la dernière date de délivrance, rapportée au délai entre la première et l'avant-dernière délivrance.
- ◆ Une interruption de traitement correspond à une absence de délivrance pendant 64 jours pour les benzodiazépines anxiolytiques ou le clonazépam et pendant 42 jours pour les benzodiazépines hypnotiques et le tétrazépam. S'il y a une interruption, la posologie moyenne est alors corrigée en prenant en compte le délai d'interruption.

Les doses recommandées par l'AMM pour les benzodiazépines anxiolytiques, hypnotiques, le clonazépam et le tétrazépam retenues pour ce travail sont récapitulées dans l'annexe III.7.

### ➡ Prévalence annuelle d'utilisation des sujets « réguliers »

Elle a été estimée en rapportant le nombre de sujets analysés à la population protégée au cours de l'année (Figure I4).

Figure I4 : évolution de la prévalence des utilisateurs « réguliers »



De 2007 à 2012, le nombre d'utilisateurs réguliers rapporté à la population française :

- ◆ est stable pour les benzodiazépines anxiolytiques (et le tétrazépam) ;
- ◆ augmente pour les benzodiazépines hypnotiques (+4,8 %) ;
- ◆ diminue de -74,5 % pour le clonazépam. Cette diminution est principalement observée entre 2011 et 2012 (-68,2 %).

L'évolution détaillée par molécule (benzodiazépine anxiolytique et hypnotique) est présentée en figure I5.

Figure 15 : évolution des utilisateurs « réguliers » de benzodiazépines par indication de 2007 à 2012

Figure 15a : évolution de l'utilisation au long cours des benzodiazépines anxiolytiques

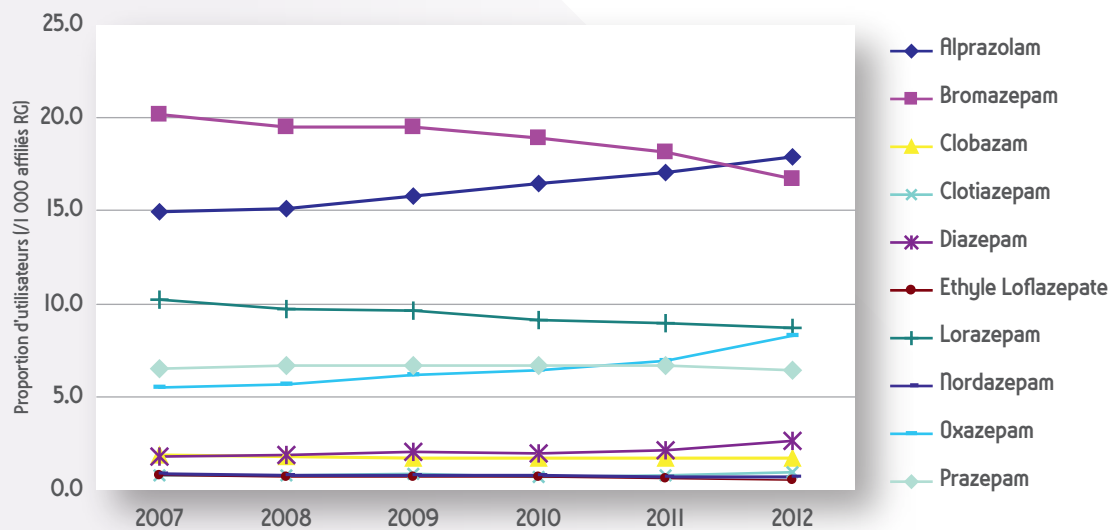


Figure 15b : évolution de l'utilisation au long cours des benzodiazépines hypnotiques

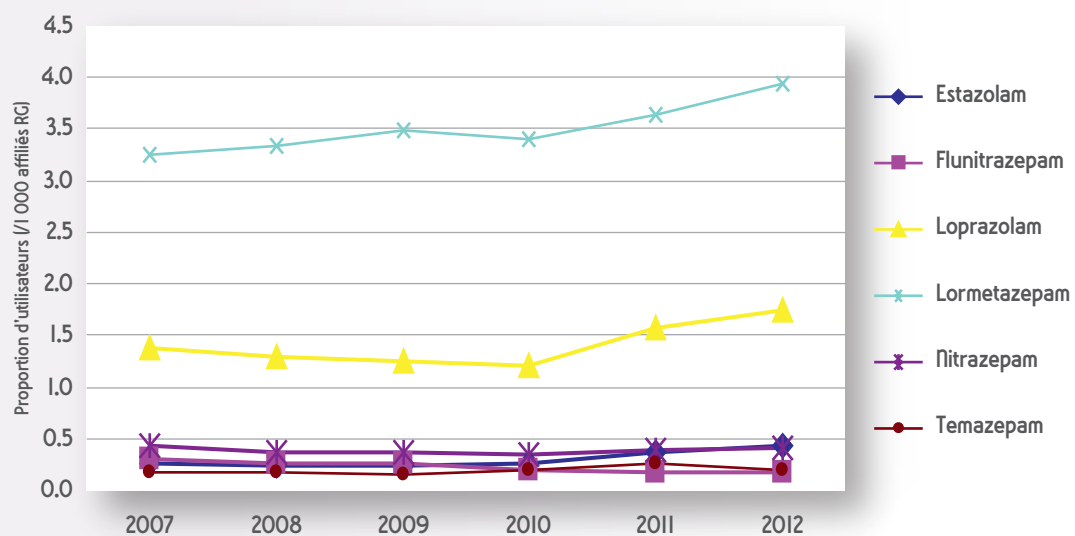
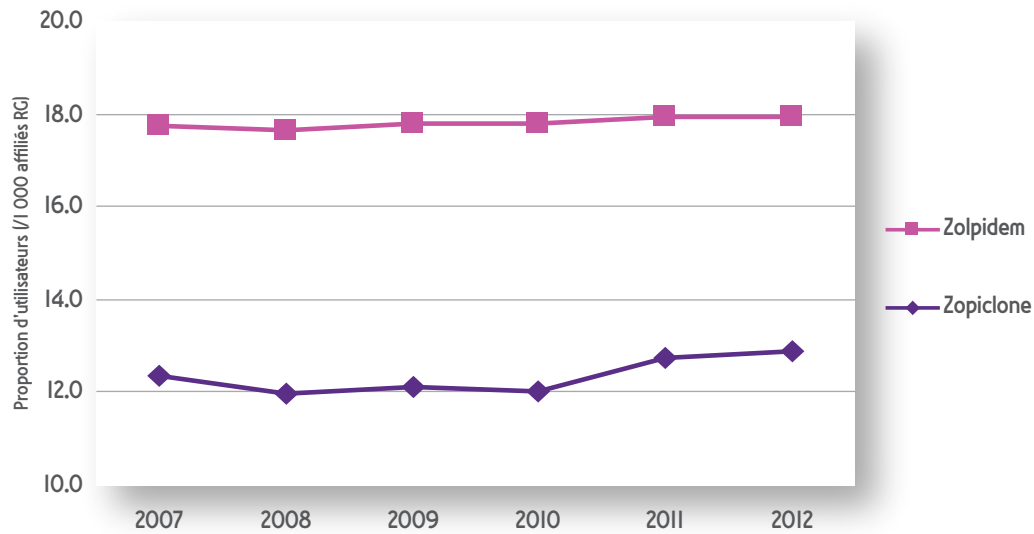




Figure I6 : évolution de l'utilisation au long cours des apparentés aux benzodiazépines



Les benzodiazépines anxiolytiques connaissant la plus forte augmentation de la prévalence d'utilisateurs « réguliers » de 2007 à 2012 sont l'oxazépam (+52,0 %) et le diazépam (+44,3 %), suivis de l'alprazolam (+19,5 %) et du clotiazépam (+16,4 %).

Les benzodiazépines connaissant la plus forte diminution sont le nordazépam (-20,4 %), le bromazépam (-17,4 %) et le lorazépam (-15,0 %).

Les autres benzodiazépines ont une prévalence stable.

Les benzodiazépines hypnotiques connaissant la plus forte augmentation de la prévalence d'utilisateurs « réguliers » de 2007 à 2012 sont l'estazolam (+66,8 %), le loprazolam (+25,6 %), le lormétazépam (+21,3 %) et le témazépam (+15,3 %).

Seul le flunitrazépam connaît une diminution importante de la prévalence, soit -46,2 % ; les autres ayant une prévalence stable.

#### ➡ Évolution du temps d'exposition annuel à une benzodiazépine (pour les utilisateurs réguliers)

L'annexe III.8 présente l'évolution au cours des 6 années de suivi du temps d'utilisation annuel et des doses moyennes estimées.

Le temps d'utilisation par an des benzodiazépines anxiolytiques est proche de 5 mois avec près de 59 % des sujets exposés plus de 3 mois consécutifs au cours d'une année.

Le temps d'utilisation des benzodiazépines hypnotiques est proche de 3,9 mois par an et la proportion de sujets exposés plus de 3 mois consécutifs proche de 55 % (Annexe III.8).

Le temps d'exposition des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques est plus élevé chez les plus de 65 ans (annexe III.9). Pour les benzodiazépines hypnotiques, il est légèrement plus long chez les femmes.

Le temps annuel d'utilisation du clonazépam diminue : il passe de 2,8 mois en 2011 à 1,9 mois (-30,8 %) en 2012. Le temps d'exposition au clonazépam, à l'inverse des benzodiazépines anxiolytiques, est plus élevé chez les sujets de moins de 65 ans, et ne diffère pas selon le sexe. Près de 45 % des sujets l'utilisent plus de 3 mois consécutivement au cours d'une année jusqu'en 2011, et 33 % en 2012 (annexe III.9).

Le temps annuel d'utilisation du tétrazépam est stable, voire en légère baisse, soit près de 1,3 mois d'exposition au cours de l'année et une proportion de près de 22 % prenant leur traitement plus de 3 mois consécutifs. Le temps d'exposition au tétrazépam est plus élevé chez les sujets de plus de 65 ans, et chez les femmes. Près de 20 % des sujets l'utilisent plus de 3 mois consécutivement au cours d'une année jusqu'en 2011 (annexe III.9).

*Ces données confirment celles précédemment publiées dans la première édition du rapport.*

### ➡ **Évolution de la dose quotidienne moyenne annuelle d'exposition à une benzodiazépine**

Les doses quotidiennes des benzodiazépines hypnotiques et apparentées sont proches des doses recommandées de l'AMM. Chez les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques, clonazépam et tétrazépam, les doses quotidiennes observées sont inférieures aux doses maximales recommandées de l'AMM (annexe III.9).

La proportion d'utilisateurs de doses supérieures à celles recommandées dans l'AMM est de :

- ◆ 35 % des utilisateurs de benzodiazépine hypnotiques,
- ◆ 19 % des utilisateurs de tétrazépam,
- ◆ 15 % des utilisateurs de clonazépam,
- ◆ 5 % des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques (annexe III.8).

#### **3.2.3.5. Temps d'exposition à une benzodiazépine ou apparentée au cours des 6 années de suivi**

*Tous les sujets ayant bénéficié d'au moins un remboursement dès le début de l'année 2007 ont constitué la population suivie au cours des 6 années.*

*La proportion de sujets qui n'interrompent jamais leur traitement au cours de cette période, c'est-à-dire les sujets qui bénéficient de remboursements consécutifs dans un délai inférieur à 42 ou 64 jours, a été déterminée dans un premier temps.*

*Ensuite, la période totale d'exposition à une benzodiazépine a été estimée chez les sujets qui n'interrompent pas leur traitement, en calculant la différence entre la première et la dernière date de remboursement pour une benzodiazépine ou apparentée et selon l'indication. La date de fin de suivi est fixée le 31 décembre 2012. Si la dernière date de délivrance est postérieure au 1<sup>er</sup> novembre 2012, le bénéficiaire est considéré comme persistant au traitement.*

Finale­ment, le temps mé­dian d'utilisa­tion d'un traite­ment par benzodiazé­pines, ou persis­tance du traite­ment, a été dé­ter­miné par une ana­lyse de survie à l'aide de la mé­thode de Kaplan-Meier. Il repré­sen­te le temps où 50 % des sujets conti­nueront d'utiliser les benzodiazé­pines.

Les ré­sul­tats sont pré­sen­tés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : durée d'exposition aux benzodiazé­pines et apparen­tées au cours du suivi de 2007 à 2012 par indica­tion**

	Anxiolytiques	Hypnotiques	Clonazé­pam	Tétrazé­pam*
Nombre d'utilisateurs, (n)	149 074	93 795	25 138	119 026
Utilisateurs ayant une seule délivrance, % (n)	51,6 (72 103)	50,0 (46 928)	58,4 (14 683)	55,8 (66 435)
Sujets traités sans interruption, % (n)	16,3 (24 342)	17,4 (16 343)	17,0 (4 269)	7,4 (8 852)
Nombre de patients-années**	40 202	23 396	2 907	2 145
Nombre moyen de délivrances (SD) Médiane (IQR)	21,7 (29,3) 6 (2-28)	19,1 (28,3) 5 (2-24)	9,3 (16,8) 3 (2-7)	4,0 (7,9) 2 (2-3)
Temps mé­dian d'utilisa­tion, année (IQR)	5,86 (5,84-5,88)	4,93 (4,54-5,29)	5,93 (5,91-5,94)	3,56 (2,39-4,12)
Proportion de sujets poursui­vant le traite­ment, %				
- à 1 an	85,2	83,3	98,5	67,7
- à 2 ans	72,2	69,8	94,5	60,0
- à 3 ans	63,6	58,0	91,7	52,2
- à 4 ans	58,8	52,6	89,1	46,2
- à 5 ans	56,7	49,7	85,4	-

\* Suivi jus­qu'à fin 2011.

\*\* Patients années = somme des durées d'observation de tous les sujets participant à l'étude.

Parmi les consom­mateurs de benzodiazé­pines anxiolytiques, 16,3 % **se procurent leur traite­ment en continu** (dé­lai entre deux délivrances toujours infé­rieur à 64 jours) et la moitié d'entre eux consomment alors leur traite­ment en continu pendant 5,9 ans (temps mé­dian d'utilisa­tion).

Parmi les consom­mateurs de benzodiazé­pines hypnotiques, 17,4 % **se procurent leur traite­ment en continu** et la moitié d'entre eux consomment alors leur traite­ment pendant 5,0 ans en continu.

17,0 % des utilisateurs de clonazé­pam **se procurent leur traite­ment en continu**. La moitié de ces utilisateurs consomment leur traite­ment pendant 5,9 ans (temps mé­dian d'utilisa­tion).

Enfin, 7,4 % des utilisateurs de tétrazé­pam **se procurent leur traite­ment en continu parmi lesquels la moitié** consomme leur traite­ment pendant 3,6 ans (temps mé­dian d'utilisa­tion).

*A contrario*, plus de la moitié des utilisateurs de benzodiazé­pines n'ont qu'une seule délivrance au cours du suivi.

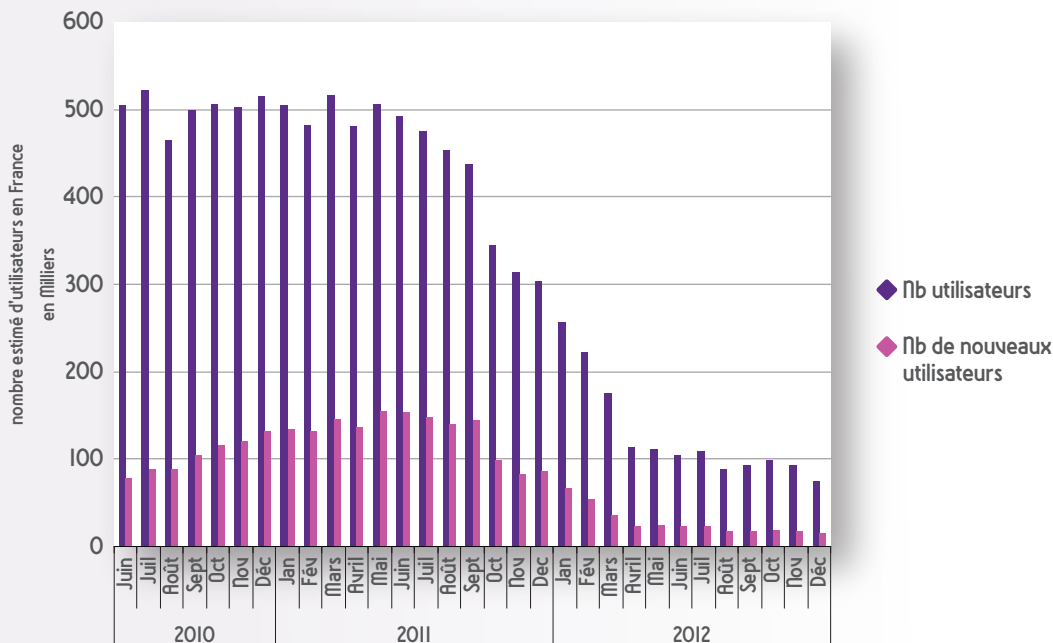
### 3.2.4. Impact des mesures mises en place par l'ANSM sur l'utilisation du clonazépam

Le 7 septembre 2011, la prescription sur ordonnances sécurisées de clonazépam a été rendue obligatoire par l'ANSM. Depuis le 15 mars 2012, la prescription initiale hospitalière aux neurologues et pédiatres est obligatoire.

#### ⇒ Évolution de l'utilisation du clonazépam au cours du temps

Le nombre d'utilisateurs mensuels du clonazépam en France a été estimé de juin 2010 à décembre 2012. Le nombre de nouveaux utilisateurs (sans délivrances au cours des 18 mois précédant juin 2010) a également été estimé (figure 17).

Figure 17 : évolution mensuelle du nombre d'utilisateurs prévalents et du nombre de nouveaux utilisateurs de clonazépam de juin 2010 à décembre 2012



#### ⇒ Impact sur la prescription du clonazépam

Les données relatives aux prescriptions couvrant la période juin 2010 à décembre 2012 ont été analysées.

L'ensemble des prescriptions a été analysé dans un premier temps en séparant en deux périodes, avant et après le mois de septembre 2011, date de la première mesure des modifications des conditions de prescription et délivrance (CPD) du produit. Ces données sont récapitulées dans le tableau 4. Les primo-prescriptions des nouveaux utilisateurs ont été analysées dans un second temps, en séparant cette fois-ci en 3 périodes, afin de prendre en compte la date de restrictions aux spécialistes (avril 2012).

**Tableau 4 : impact des mesures prises par l'ANSM sur les données de prescriptions de clonazépam de juin 2010 à décembre 2012**

	Juin 2010 – Septembre 2011	Octobre 2011 – Décembre 2012		Total
Nb Utilisateurs prévalents	9 633	3 797		<b>10 448</b>
Nb de nouveaux utilisateurs	2 343	1 454		<b>3 797</b>
<b>Nb total de prescriptions</b>				
	32 796	10 862		<b>43 658</b>
Prescriptions secteur libéral, % (n)	85,5 (28 045)	84,9 (9 221)		<b>85,4 (37 266)</b>
<b>Spécialités médicales si secteur libéral, % (n)</b>				
- Médecine Générale	85,0 (23 844)	84,2 (7 763)		<b>84,8 (31 607)</b>
- Pédiatrie	0,04 (12)	0,16 (15)		<b>0,07 (27)</b>
- Neurologie	1,4 (401)	5,6 (518)		<b>2,5 (919)</b>
- Psychiatrie	6,8 (1 905)	5,1 (466)		<b>6,4 (2 371)</b>
	Juin 2010 sept 2011	Oct 2011 – Mars 2012	Avril 2012 – Déc 2012	Total
Nb de primoprescriptions (nouveaux utilisateurs)	5 253	532	185	<b>5 970</b>
Prescriptions secteur libéral, % (n)	82,8 (4 349)	78,2 (416)	64,3 (119)	<b>81,8 (4 884)</b>
<b>Spécialités médicales si secteur libéral, % (n)</b>				
- Médecine Générale	76,4 (3 323)	75,7 (315)	58,0 (69)	<b>75,9 (3 707)</b>
- Pédiatrie	0,05 (2)	0	0	<b>0,04 (2)</b>
- Neurologie	2,6 (112)	3,9 (16)	26,1 (31)	<b>3,3 (159)</b>
- Psychiatrie	3,4 (147)	1,7 (7)	2,5 (3)	<b>3,2 (157)</b>

Sur les primo-prescriptions de clonazépam, celles provenant du secteur libéral diminuent à partir d'avril 2012 (tableau 4). Celles provenant des médecins généralistes diminuent (environ 76 % avant vs. 58 % après avril 2012), celles provenant des neurologues augmentent fortement (3,9 % avant vs. 26,1 % après).

De juin 2010 à décembre 2012, près de 85 % des prescriptions sont effectuées par des médecins du secteur libéral, parmi lesquelles 85 % sont effectuées par des médecins généralistes (sans modification avant et après septembre 2011). La proportion de prescriptions de neurologues augmente (1,4 % vs. 5,6 % après septembre 2011) et celle de psychiatres diminue légèrement (6,8 vs. 5,1 % après septembre 2011).

#### ➡ Nouveau traitement par une benzodiazépine initié après arrêt du clonazépam

Cette analyse a pour objet d'étudier les éventuels reports de prescription du clonazépam vers d'autres benzodiazépines après les modifications de prescription et de délivrance (CPD) du clonazépam.

Ont été sélectionnés de 2009 à 2012 les sujets qui ont interrompu leur traitement par clonazépam (plus aucune délivrance de clonazépam dans un délai de 2 mois,  $n=12\ 503$ ). La même périodicité, définie d'avril à décembre, a été choisie en fonction de la date des modifications de CPD du clonazépam (avril), afin d'étudier les modifications d'utilisation et de reprise de benzodiazépines d'une année à l'autre.

L'instauration d'un nouveau traitement par une benzodiazépine dans un délai de 2 mois a été étudiée chez ces sujets.

Le tableau suivant reprend les caractéristiques démographiques des sujets lorsqu'ils interrompent leur traitement de clonazépam, en fonction de la période étudiée (avril – décembre, de 2009 à 2012).

La période avril-décembre au cours de l'année 2011 correspond aux différentes modifications de CPD du clonazépam.

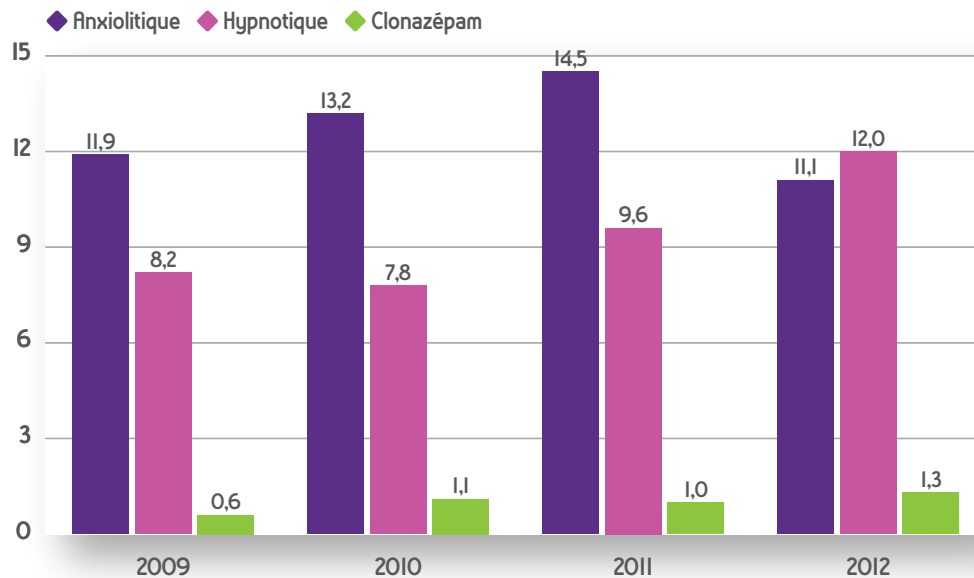
**Tableau 5 : caractéristiques des sujets qui arrêtent un traitement de clonazépam**

	Avril 2009 – décembre 2009	Avril 2010 – décembre 2010	Avril 2011 – décembre 2011	Avril 2012 – décembre 2012
Sujets prévalents en mars précédant l'interruption, (n)	33 442	36 007	35 583	30 097
Sujets interrompant, (n)	2 773	3 436	4 831	1 463
Âge, ans	55,5 (17,3) 55 (43-69)	56,3 (17,6) 56 (44-70)	59,6 (17,0) 60 (47-73)	59,3 (17,0) 60 (48-72)
Femmes, % (n)	63,2 (1 753)	64,0 (2 200)	63,9 (3 087)	58,9 (862)

Les utilisateurs de clonazépam après modification des CPD sont plus jeunes et moins fréquemment des femmes en comparaison à la même période au cours des années 2009 et 2010.

La figure 14 montre la proportion de sujets ayant interrompu un traitement de clonazépam pendant au moins 2 mois qui vont reprendre un traitement par une benzodiazépine (hors tétrazépam), en fonction de l'indication et de l'année.

Figure 18 : taux de reprise d'un traitement par benzodiazépine après arrêt du clonazépan, par indication et par période



La proportion d'utilisateurs de clonazépan qui reprennent une benzodiazépine augmente légèrement au cours des 4 années étudiées (2009 : 20,7 % ; 2010 : 22,1 % ; 2011 : 25,1 % ; 2012 : 24,4 %). En revanche, aucun report n'est franchement observé. Toutefois, la proportion de reprise d'une benzodiazépine hypnotique depuis 2011 semble augmenter.

Il n'est ainsi pas observé de report franc du clonazépan après son arrêt vers une autre benzodiazépine. Le report, limité, se ferait alors vers une benzodiazépine hypnotique.



## 4. Les risques liés à l'usage des benzodiazépines

### 4.1. Les risques

#### 4.1.1. 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** (perte de la mémoire des faits récents), qui peut survenir aux doses thérapeutiques. Le risque augmente proportionnellement à la dose ;
- ◆ une **altération des fonctions psychomotrices** pouvant 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**. Peuvent être ainsi observés les effets suivants : 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 s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour autrui et pour soi-même tel qu'un comportement inhabituel pour le patient ou un comportement violent. Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement [7].

- ◆ 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**. Tout traitement par les benzodiazépines et apparentées, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de dépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance : la durée du traitement, la dose utilisée et les antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque particulier.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, d'accroître le risque de pharmacodépendance [8].

- ◆ L'arrêt du traitement par une benzodiazépine, à posologie normale, peut entraîner un **phénomène de sevrage**. Certains symptômes du sevrage sont fréquents et d'apparence banale. On peut observer 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.



Le syndrome de sevrage peut se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. 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.

Le syndrome de sevrage est à distinguer du phénomène de rebond, transitoire, caractérisé par une exacerbation du symptôme ayant motivé le traitement par une benzodiazépine ou apparentée (rebond d'anxiété ou d'insomnie).

- ◆ 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

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

#### 4.1.2. 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 13 février 2013, 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 les 4 groupes de benzodiazépines (anxiolytique, hypnotique, myorelaxant et anticonvulsivant), les EIGs rapportés dans la BNPV représentent environ 50 % de la totalité des effets indésirables (EIs) rapportés pour chaque groupe de benzodiazépines.

Pour les benzodiazépines anxiolytiques, hypnotiques et anticonvulsivantes, les EIGs rapportés sont majoritairement des affections du système nerveux (20 à 24 % des EIGs) et des affections psychiatriques (14 à 16 % des EIGs). Des chutes sont également rapportées pour l'ensemble des benzodiazépines.

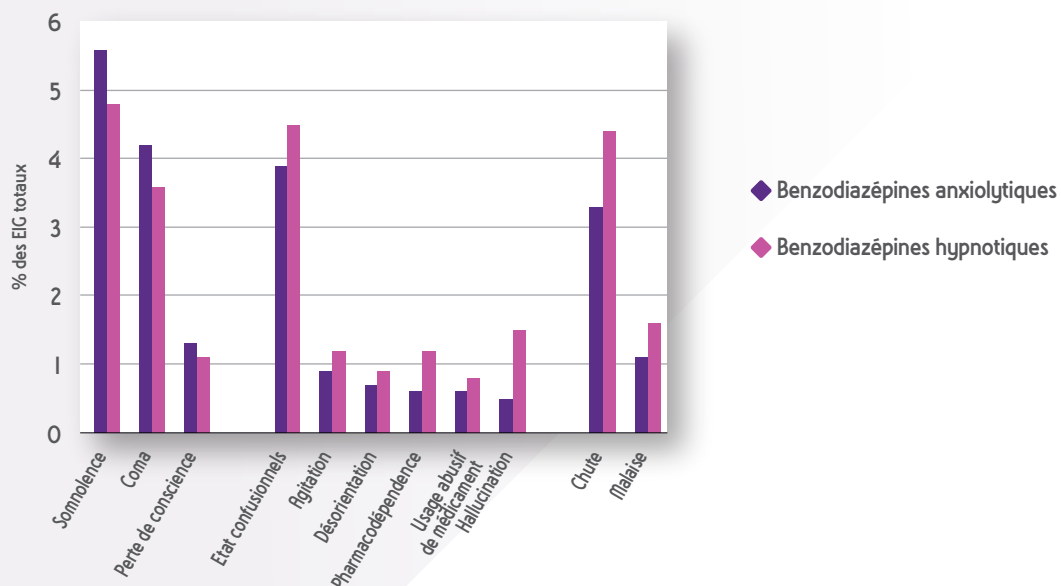
*Pour l'interprétation des données, il est important de tenir compte du rôle possible des médicaments concomitants dans l'apparition des EIGs. En effet, la population de patients traités par benzodiazépine est susceptible d'être traitée par d'autres médicaments en fonction des pathologies sous-jacentes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

Le tétrazépam présente un profil de risque particulier avec des affections de la peau et du tissu sous-cutané représentant 35 % des EIGs rapportés. Viennent ensuite des affections du système nerveux représentant 9 % des EIGs rapportés. Les troubles psychiatriques ne concernent que 4 % des effets indésirables graves rapportés.

### ➡ Les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques

Le profil de sécurité est similaire entre les benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques. Les EIGs les plus retrouvés sont identiques et concernent les affections psychiatriques et celles du système nerveux, les chutes et les malaises.

Figure I9 : principaux EIGs rapportés pour les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques



Les **affections du système nerveux** représentent 23 % des EIGs pour les benzodiazépines anxiolytiques et 20 % des EIGs pour les benzodiazépines hypnotiques.

On retrouve majoritairement :

- ◆ des cas de **somnolence** : 23,8 % pour les anxiolytiques (5,6 % des EIGs totaux) et 23,9 % pour les hypnotiques (4,8 % des EIGs totaux) ;
- ◆ des cas de **comas** : 17,7 % pour les anxiolytiques (4,2 % des EIGs totaux) et 18,2 % pour les hypnotiques (3,6 % des EIGs totaux) ;
- ◆ des cas de pertes de conscience : 5,7 % pour les anxiolytiques (1,3 % des EIGs totaux) et 5,5 % pour les hypnotiques (1,1 % des EIGs totaux).

Les **affections psychiatriques** représentent 12 % des EIGs pour les benzodiazépines anxiolytiques et 16 % des EIGs pour les benzodiazépines hypnotiques.

On retrouve majoritairement :

- ◆ des **états confusionnels** : 32,1 % pour les anxiolytiques (3,9 % des EIGs totaux) et 27,8 % pour les hypnotiques (4,5 % des EIGs totaux) ;
- ◆ des agitations : 7,4 % pour les anxiolytiques (0,9 % des EIGs totaux) et 7,7 % pour les hypnotiques (1,2 % des EIGs totaux) ;
- ◆ des cas de désorientations : 5,5 % pour les anxiolytiques (0,7 % des EIGs totaux) et 5,9 % pour les hypnotiques (0,9 % des EIGs totaux) ;
- ◆ une pharmacodépendance : 5,3 % pour les anxiolytiques (0,6 % des EIGs totaux) et 7,3 % pour les hypnotiques (1,2 % des EIGs totaux) ;
- ◆ un usage abusif de médicaments : 4,6 % pour les anxiolytiques (0,6 % des EIGs totaux) et 5,3 % pour les hypnotiques (0,8 % des EIGs totaux) ;
- ◆ des hallucinations : 4,5 % pour les anxiolytiques (0,5 % des EIGs totaux) et 9,0 % pour les hypnotiques (1,5 % des EIGs totaux).

D'**autres effets indésirables graves** ne correspondant ni aux affections du système nerveux ni aux affections psychiatriques sont fréquemment rapportés avec les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques. Il s'agit principalement des chutes (3,3 % des EIGs pour les anxiolytiques et 4,4 % des EIGs pour les hypnotiques) et des malaises (1,1 % des EIGs pour les anxiolytiques et 1,6 % des EIGs pour les anxiolytiques).

### ➡ **Les benzodiazépines myorelaxantes**

Le tétrazépam (Myolastan) est le seul représentant de cette classe.

Les **affections de la peau et du tissu sous-cutané** représentent **35 % des EIGs** rapportés dans la BNPV pour le tétrazépam.

On retrouve des **éruptions maculopapuleuses** (11,1 % et 3,8 % des EIGs totaux), **des prurits** (10,6 % et 3,7 % des EIGs), **des syndromes de Stevens-Johnson** (9,0 % et 3,1 % des EIGs), **des érythèmes polymorphes** (7,7 % et 2,7 % des EIGs), **des nécrolyses épidermiques** toxiques ou syndromes de Lyell (7,2 % et 2,5 % des EIGs), des éruptions cutanées toxiques (7,2 % et 3,7 % des EIGs), des urticaires (6,6 % et 3,7 % des EIGs), des éruptions érythémateuses (5,7 % et 3,7 % des EIGs), des rashes (5,2 % et 3,7 % des EIGs) et des angioedèmes (4,8 % et 3,7 % des EIGs).

Les **affections du système nerveux** représentent 9 % des EIGs rapportés dans la BNPV pour le tétrazépam. Parmi ces effets indésirables graves, on retrouve de façon majoritaire des somnolences (22,7 % et 2 % des EIGs totaux).

D'**autres effets indésirables graves** n'appartenant ni aux affections de la peau et du tissu sous-cutané ni aux affections du système nerveux sont fréquemment rapportés avec le tétrazépam. Il s'agit notamment des effets indésirables graves suivants : états confusionnels (1,6 % des EIGs) et malaises (1,3 %). Les chutes représentent 1,2 % des EIGs.

### Point sur les effets indésirables cutanés sous tétrazépam

En 2011, une enquête officielle de pharmacovigilance a été déclenchée au niveau national. Les résultats de cette enquête, portant sur la période du début de commercialisation en 1969 jusqu'à juin 2012, ont mis en évidence une fréquence plus élevée d'effets indésirables cutanés pour le tétrazépam en comparaison aux autres benzodiazépines. Parmi ces effets indésirables cutanés, des effets rares mais graves voire potentiellement mortels tels que des syndromes de Stevens-Johnson, des syndromes de Lyell et des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) ont été rapportés.

Après analyse de ces effets indésirables rares mais graves, la commission nationale de pharmacovigilance a recommandé la réévaluation du rapport bénéfice/risque du tétrazépam et la suspension de son autorisation de mise sur le marché (AMM). L'ANSM a initié le 20 décembre 2012 une procédure d'arbitrage au niveau européen. Cette procédure a débuté le 10 Janvier 2013 et a statué en mai sur une balance bénéfice/risque négative de l'ensemble des spécialités contenant du tétrazépam (formes orales) autorisées en Europe, entraînant leur arrêt de commercialisation le 8 juillet 2013.

### ➡ Les benzodiazépines anticonvulsivantes

Il s'agit uniquement du clonazépam (Rivotril). Le Buccolam (midazolam) n'étant commercialisé que depuis avril 2013, les EIGs s'y rapportant ne sont pas pris en compte 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 24 % des EIGs rapportés dans la BNPV pour le clonazépam.

On retrouve majoritairement des somnolences (28,5 % et 7 % des EIGs totaux) et des comas (17,5 % et 4,3 % des EIGs). Des hypotonies sont également rapportées à une fréquence plus faible (4,9 % et 1,2 % des EIGs).

Les **affections psychiatriques** représentent 14 % des EIGs rapportés dans la BNPV pour le clonazépam.

On retrouve majoritairement des états confusionnels (30,8 % et 4,4 % des EIGs totaux). Des effets indésirables spécifiques des benzodiazépines sont ensuite rapportés à une fréquence plus faible : agitation (8 % et 1,1 % des EIGs), hallucinations (5,6 % et 0,8 % des EIGs), syndrome de sevrage (5,2 % et 0,7 % des EIGs), usage abusif de médicaments (4,9 % et 0,7 % des EIGs).

D'autres effets indésirables graves n'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 (2,4 % des EIGs), thrombopénies (1,7 % des EIGs), malaises (1,3 % des EIGs) et neutropénies (1 % 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 liées 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<sup>(3)</sup>.

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<sup>(4, 5, 6)</sup>. Il semblerait que ce risque soit plus important chez les femmes<sup>(7)</sup>. Des doses journalières élevées et des traitements prolongés (> 14 jours) sont plus à risque de fracture quelle que soit la benzodiazépine utilisée<sup>(8)</sup>. 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<sup>(9)</sup>. 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<sup>(10)</sup>. Une réduction des doses ou l'arrêt de la benzodiazépine permettent de diminuer le risque de chute dans cette population.

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 3,3 % et 3,4 % 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 de moitié la posologie chez le sujet âgé, par exemple par rapport à la dose usuelle utilisée chez l'adulte.

(3) Huang AR et al., Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies, *Drugs Aging*, 2012 May 1;29(5):359-76

(4) 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.

(5) Uhart, M., et al., Relationship between benzodiazépines 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.

(6) 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.

(7) Rossat, A., et al., Association between benzodiazépines and recurrent falls: A cross-sectional elderly population-based study, *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 2011;15(1): 72-77.

(8) 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

(9) Kolla, B. P. et al., Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls. *Journal of Hospital Medicine*, 2013;8(1): 1-6.

(10) Echt, M., et al., Psychotropic drug changes and falls in the nursing home. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2012;60: S12.

### 4.1.3. 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 déprimeurs 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.

### 4.1.4. Les risques liés à une utilisation dans des situations particulières

#### ⇒ 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, avec l'augmentation des risques de chutes et de fractures, la perturbation de la mémoire à court terme, de la mémoire de rappel, un ralentissement dans l'apprentissage d'une nouvelle information, des performances verbales ainsi qu'un risque de déclin cognitif [8-12].

#### ⇒ Benzodiazépines et démence

L'association entre l'exposition aux benzodiazépines et le risque de démence a été explorée dans plusieurs travaux (Tableau 5). Six études observationnelles ont montré une association positive, se traduisant par un risque de démence multiplié par 1,2 à 4,7 chez les sujets exposés. Parmi les principales limites méthodologiques de ces études, il ressort que le biais protopathique est souvent imparfaitement maîtrisé et pourrait modérer les résultats.

Le biais protopathique signifie dans le cas présent que l'on ne sait pas si les benzodiazépines sont prescrites car la maladie est déjà là et entraîne des dépressions et des insomnies, ou si ce sont les benzodiazépines qui induisent l'entrée dans la maladie d'Alzheimer.

Tableau 6 : principales études sur l'association entre benzodiazépines et démence

Auteur	Journal	Date
<b>Association positive</b>		
Billoti de Gage <i>et al.</i> (France)	BMJ	2012
Gallacher <i>et al.</i> (UK) [a voir]	J Epidemiol Community Health	2012
Wu <i>et al.</i> (Taiwan) [13]	Am J of Geriatric Psychiatry	2010
Wu <i>et al.</i> (Taiwan) [14]	Am J of Geriatric Psychiatry	2009
Lagnaoui <i>et al.</i> (France) [15]	J of Clin Epidem	2002
Paterniti <i>et al.</i> (France) [16]	J of Clin Psychopharm	2002
<b>Pas d'association ou études ne permettant pas de conclure à une association</b>		
Lagnaoui <i>et al.</i> (France) [17]	Age and ageing	2009
Allard <i>et al.</i> (France) [18]	Intern J of Geriatric Psy	2003
Hanlon <i>et al.</i> (USA) [19]	Clin Pharmacol and Therap	1998
Dealberto <i>et al.</i> (USA) [20]	Intern J of Geriatric Psy	1997
<b>Association protectrice</b>		
Fastbom <i>et al.</i> (Suède) [21]	Alzheimer disease and associated disorders	1998

L'ANSM a étudié les résultats de l'étude Benzodem réalisée par l'équipe du Pr. B. Bégaud<sup>(1)</sup>.

L'objectif de cette étude est d'estimer l'association entre consommation de benzodiazépines et risque de démence en évaluant l'influence d'un éventuel biais protopathique.

La cohorte PAQUID est une cohorte qui étudie le vieillissement cérébral normal et pathologique. Cette cohorte est constituée de 3 777 sujets de plus de 65 ans non institutionnalisés, suivis tous les 2 à 3 ans depuis 1989, totalisant près de 20 ans de suivi. Au cours de chaque visite est mené un entretien avec des neurologues spécialisés, évaluant l'état de santé du patient et recueillant les consommations de médicaments.

Les résultats sont issus de l'analyse de 15 années de suivi après exclusion des sujets consommateurs de benzodiazépines prévalents, les 5 premières années étant considérées comme période de surveillance (sans utilisation de benzodiazépines).

Finalement, 1 063 sujets ont été analysés, soit 95 sujets initiant un traitement par une benzodiazépine (exposés) et 968 non exposés et non déments.

**Après prise en compte des paramètres d'ajustement<sup>(2)</sup>, ainsi que d'un éventuel biais protopathique, le risque de démence est augmenté chez les sujets nouveaux consommateurs de benzodiazépines durant le suivi.** Cette augmentation persiste après ajustement sur la présence d'un syndrome dépressif à l'inclusion.

(1) Billoti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012 Sep 27;345:e6231.

(2) L'âge, le sexe, le niveau d'étude, le statut marital, la présence de traitement antihypertenseur, antidiabétique, hypolipémiant, anticoagulant et antiagrégant plaquettaire et les variations du score MMS (Mini Mental State examination, évaluant le degré de démence) entre l'inclusion et 3 années de suivi.



L'influence de la demi-vie de la molécule utilisée a été étudiée. Chez les sujets initiateurs d'un traitement par benzodiazépines à demi-vie longue (>12h), le risque de démence est augmenté significativement en comparaison aux sujets non consommateurs, tandis que le risque n'est pas significativement augmenté chez les sujets initiant un traitement par benzodiazépines à demi-vie courte.

Les principales hypothèses retenues pouvant expliquer cette association sont un effet délétère biologique, la diminution des capacités de réserves cognitives, un marqueur de vulnérabilité et la présence d'un biais résiduel.

Cependant, dans cette étude, l'influence des doses n'a pas été étudiée. Par ailleurs, il serait intéressant d'obtenir des informations dans une population plus jeune.

L'utilité thérapeutique des benzodiazépines n'est pas à remettre en cause. L'ANSM doit donc rappeler le bon usage de ces molécules, notamment chez la personne âgée, en insistant sur l'impact de la durée du traitement et donc de la durée de prescription pour les benzodiazépines à demi-vie longue. La dépendance des benzodiazépines est le point clé de la problématique. Le bénéfice d'un traitement par benzodiazépines au long cours doit être évalué lors de l'initiation du traitement car l'arrêt du traitement est difficile par la suite.

Les résultats d'une étude dirigée par le Pr. Christophe Tzourio à partir des 10 000 sujets de la cohorte des 3-cités sont attendus.

#### ⇒ **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 internationales [22-42]. L'augmentation du risque d'accidents par les benzodiazépines est démontrée aussi bien chez le sujet âgé que chez des conducteurs plus jeunes. En France, depuis 2005, une classification à trois niveaux du **pictogramme indiquant le niveau de risque** est apposé sur le conditionnement externe des médicaments susceptibles « d'altérer les capacités à conduire un véhicule ». Tous les médicaments de la famille des benzodiazépines relèvent des niveaux de risque les plus élevés de cette classification mise en œuvre par l'Afssaps (niveaux 2 et 3 ; cf. annexe IV).

La pertinence de ce classement a été confirmée, lors d'une importante étude pharmaco-épidémiologique soutenue par l'Afssaps [23-25] 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 (SNIIRAM). À 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...). De plus, cette étude comparant les conducteurs responsables aux conducteurs non-responsables a permis d'estimer à 1,03 % la part attribuable aux benzodiazépines de l'ensemble des accidents de la route survenant en France.

Un communiqué de la FDA daté du 10 janvier 2013 [43] a présenté les résultats d'études de conduite automobile sur simulateurs avec dosages sanguins démontrant un effet rémanent du zolpidem sur la vigilance. Cet effet peut entraîner une altération de la conduite au point d'augmenter le risque d'accident automobile, et ce jusqu'au lendemain matin suivant la prise du médicament.



### ⇒ **Benzodiazépines en milieu professionnel**

En 2006, une étude réalisée sur des salariés français a montré que, sur une population de 2 213 salariés enquêtés, 6 % prenaient un médicament psychoactif avec une prédominance de femmes. La majorité avait recours à un anxiolytique ou un hypnotique [44,45]. Les facteurs favorisant l'initiation d'un médicament psychotrope sont différents selon le sexe : situation matrimoniale (divorce...) et catégorie socioprofessionnelle chez les hommes ; âge et conditions de travail chez les femmes (plus de contraintes professionnelles rapportées par les femmes par rapport aux hommes : travail sans créativité, absence de prise de décision, tensions). Il a également été montré qu'une consommation de médicaments psychoactifs à long terme avait un impact négatif sur les fonctions cognitives notamment avec une altération de la mémoire en cas d'usage chronique d'anxiolytiques et une altération de l'attention sélective en cas d'usage d'hypnotiques au long cours chez les femmes [46,47].

#### **4.1.5. L'usage problématique**

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 risques :

- ◆ 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.

### ⇒ **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.

En 2012, les 5 benzodiazépines faisant le plus l'objet d'abus par les patients suivis par les médecins généralistes sont le bromazépam, le zolpidem, l'oxazépam, l'alprazolam, et le diazépam (enquête OPEMA<sup>(13)</sup> 2012).

Les 5 benzodiazépines les plus fréquemment consommées par les patients suivis dans des structures spécialisées dans les soins aux toxicomanes sont l'oxazépam, le diazépam, la zopiclone, le bromazépam et le clonazépam. Cependant, le flunitrazépam et le clonazépam sont les molécules qui ont les indicateurs de détournement les plus élevés. Les indicateurs de détournement sont la souffrance à l'arrêt de la substance, les cas d'abus et de pharmacodépendance, l'obtention illégale et une dose consommée parfois supérieure à deux fois celle recommandée dans l'AMM (enquête OPPIDUM<sup>(14)</sup> 2011).

Par ailleurs, les médicaments contenant du zolpidem, du bromazépam, de l'alprazolam, de la zopiclone et du clonazépam, figurent parmi les plus retrouvés sur les ordonnances suspectes falsifiées présentées aux pharmaciens d'officine (enquête OSIAP<sup>(15)</sup> 2011).

(13) OPEMA : Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire.

(14) OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse.

(15) OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible.

### ⇒ **Le risque d'usage criminel, en particulier de 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. Dans les résultats de l'enquête 2011, le clonazépam, le zolpidem et le bromazépam, sont les molécules les plus souvent retrouvées.

#### **Focus sur le Rohypnol (flunitrazépam)**

Le Rohypnol a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 24 décembre 1984 et a été commercialisé le 19 janvier 1985. Il est prescrit sur ordonnance sécurisée dans des indications limitées aux troubles sévères du sommeil.

Vers la fin des années 90, l'Agence et ses réseaux de vigilance, en particulier le réseau des CEIP<sup>(16)</sup> Addictovigilance, avaient mis en évidence un abus et un usage détourné extrêmement important du Rohypnol par les toxicomanes, associés à un trafic. Cette utilisation problématique avait d'ailleurs amené certains médecins à demander son retrait du marché. Le Rohypnol était également, à cette époque, hautement emblématique d'une utilisation dans le cadre d'une soumission chimique, c'est-à-dire à des fins criminelles ou délictuelles (vols, violences ou viols).

Aussi, plusieurs mesures réglementaires strictes ont été prises par les autorités sanitaires, en lien avec le laboratoire Roche :

- ◆ 1996 : restriction de l'indication thérapeutique aux « troubles sévères du sommeil » et suppression du dosage à 2 mg ;
- ◆ 1998 : ajout d'un colorant bleu permettant un repérage visuel en cas de tentative de soumission chimique ;
- ◆ 1999 : retrait des boîtes de 14 et 20 comprimés pour le modèle « ville » (réduction de la taille du conditionnement)
- ◆ 2001 : modification de la réglementation concernant les conditions de prescription et de délivrance (JO du 7 février 2001) avec une prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée, limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours.

De plus, depuis l'adoption de l'arrêté du 1<sup>er</sup> avril 2008 par publication, le flunitrazépam figure sur la liste des traitements susceptibles de faire l'objet d'un mésusage, d'un usage détourné ou abusif, ce qui rend obligatoire l'inscription du nom du pharmacien sur l'ordonnance et la mise en place d'un protocole de soins.

Ces mesures ont ainsi fortement restreint les abus et détournements du Rohypnol. Les ventes ont par ailleurs diminué de 94 % entre 2000 et 2009. Si un report partiel s'est observé sur d'autres benzodiazépines, dont le Rivotril, beaucoup de patients –dont des sujets âgés– ont arrêté complètement toute benzodiazépine.

(16) Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance.

Cependant, les problèmes d'abus sont demeurés chez les toxicomanes, en particulier dans la région Provence Alpes Côte d'Azur. Par ailleurs, le flunitrazépam figure parmi les molécules les plus retrouvées sur les ordonnances suspectes de falsification présentées aux pharmaciens d'officine (enquête OSIAP<sup>(17)</sup> 2010).

Le laboratoire Roche a souhaité arrêter la commercialisation du Rohypnol pour des raisons commerciales, à compter du 30 avril 2013 pour le modèle hospitalier et du 30 septembre 2013 pour le modèle ville.

### ➡ **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.

#### **Focus sur le Rivotril (Clonazépam)**

Le clonazépam, indiqué dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et l'enfant, fait l'objet d'une surveillance renforcée depuis 2006 par les réseaux de vigilance de l'Agence et l'Assurance maladie. Ceux-ci ont mis en évidence sa forte proportion de prescription hors AMM (environ 88 % hors AMM dont dans la prise en charge de la douleur, de l'anxiété, des troubles du sommeil ou de troubles psychiatriques), la prescription par des psychiatres en remplacement du flunitrazépam, un potentiel d'abus, de dépendance et d'usage détourné et son utilisation dans la soumission chimique.

Suite à ce constat, un plan de gestion de risque a été mis en place en 2008 au niveau national comprenant: la réduction de la taille du conditionnement (de 40 à 28 comprimés par boîte, juin 2008), la mise à disposition d'un modèle unitaire hospitalier (août 2008), la diffusion d'une lettre aux prescripteurs sur le bon usage et le risque de pharmacodépendance (juin 2008), l'ajout d'un colorant bleu brillant dans la composition de la solution buvable afin de limiter les risques de soumission chimique (disponible en janvier 2012). De plus, la durée de prescription du clonazépam a été limitée à 12 semaines par arrêté du 12 octobre 2010 afin de permettre une harmonisation des conditions de prescription de ce médicament avec les autres benzodiazépines ayant un profil pharmacologique similaire et présentant un potentiel d'abus et de dépendance similaire.

En 2011, un nouveau bilan d'addictovigilance a montré la persistance de l'utilisation très importante du clonazépam en dehors de ses indications, mais également l'émergence d'un trafic reposant principalement sur la falsification d'ordonnances.

L'Agence a donc proposé de sécuriser les prescriptions par application d'une partie de la réglementation des stupéfiants à savoir la prescription du clonazépam sur ordonnance sécurisée (septembre 2011, effectif en mars 2012) et de restreindre la prescription initiale des formes orales de clonazépam aux spécialistes en neurologie ou aux pédiatres qui devront la renouveler chaque année. Les renouvellements intermédiaires pourront être effectués par tout médecin.

(17) Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible.



## 5. Les actions des autorités sanitaires

### 5.1 Les actions réalisées

Toutes ces actions sont récapitulées dans l'annexe U.

#### 5.1.1. Amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients

Elle porte sur 4 principaux types d'actions :

- ◆ l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice des benzodiazépines : depuis 2004, la majorité des risques liés à l'utilisation des benzodiazépines sont bien connus et listés dans le résumé des caractéristiques du produit pour lequel il existe un schéma commun à l'ensemble des benzodiazépines. Le risque de pharmacodépendance est mentionné pour toutes les spécialités.
- ◆ la 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) [48], celui sur l'arrêt de commercialisation du Rohypnol [49], sur le bon usage du Rivotril [50], sur les modifications des conditions de prescription et de délivrance du Rivotril [51], l'information sur le bon usage du Buccolam (midazolam) faisant suite à sa commercialisation en avril 2013 [52].
- ◆ l'élaboration et la publication de **mises au point et de recommandations** : peuvent être cités à titre d'exemple la mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés [53] ; le programme « Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé » [54], la mise au point sur l'arrêt des hypnotiques [55], la mise au point sur l'arrêt de l'utilisation hors AMM du clonazépam (Rivotril) [56].
- ◆ **pictogramme** 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 relèvent tous des niveaux de risque les plus élevés (niveaux 2 et 3 ; cf. annexe IV).
- ◆ **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 [57].

#### 5.1.2. 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.

Elle a été réduite de façon plus importante pour certains médicaments hypnotiques (par exemple limitation de la durée de prescription du flunitrazépam à 14 jours en 2001).

De plus, la restriction de la durée maximale de prescription a également été un levier pour limiter l'abus du clonazépam (limitation à 12 semaines depuis 2010).

Pour certaines benzodiazépines particulièrement détournées notamment par les toxicomanes, la prescription sur ordonnance sécurisée est devenue obligatoire (flunitrazépam, clorazépate dipotassique et clonazépam).

Par ailleurs, les indications de certaines benzodiazépines ont été restreintes (par exemple, flunitrazépam en 1996, cf. annexe U).

Les conditions de prescription et de délivrance du clonazépam ont été modifiées à deux reprises. En septembre 2011, la prescription sur ordonnance sécurisée a été rendue obligatoire et, depuis mars 2012, sa prescription initiale est réservée aux neurologues et pédiatres exerçant en établissement de soins.

### **5.1.3. 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, et depuis fin 2012, le Rivotril sous forme de gouttes a également été coloré en bleu. À noter que le Rivotril est 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 (flunitrazépam, clonazépam).

### **5.1.4. Surveillance sanitaire**

L'ensemble des benzodiazépines fait l'objet d'une surveillance 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 et continue par l'ANSM et son réseau d'addictovigilance. Un plan de gestion de risques a également été mis en place pour les benzodiazépines les plus problématiques (Rivotril).

**L'impact de toutes les mesures mises en place par les autorités sanitaires est évalué par les différents réseaux de surveillance de l'Agence.**

## **5.2. Mise en place d'un nouveau plan d'action**

Les différents éléments présentés dans ce rapport indiquent que certaines mesures mises en place par les autorités sanitaires ont permis de favoriser le bon usage des benzodiazépines, de corriger certains mésusages et de diminuer certains risques mais n'ont pas fait pour autant diminuer de façon substantielle la consommation des benzodiazépines en France. Et par ailleurs, les risques liés à leur usage, connus ou identifiés plus récemment, immédiat et à long terme, sont encore amplifiés par le fait que les benzodiazépines sont souvent utilisées sur plusieurs mois, voire plusieurs années. Le fait également que les benzodiazépines soient consommées de façon plus ou moins continue par 11 millions de Français, incite les autorités sanitaires

à prendre des mesures de plus grande ampleur et plus restrictives, tout en gardant à l'esprit que les benzodiazépines, quand elles sont bien utilisées, constituent des médicaments indispensables dans l'arsenal thérapeutique.

Les professionnels de santé, médecins prescripteurs et pharmaciens seront consultés et impliqués directement dans la mise en place de ces mesures qui devraient survenir dans le courant de l'année 2014.

## 6. 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. Comparaison des données d'utilisation des médicaments psychoactifs ayant un potentiel de dépendance dans les différents pays d'Europe » de M. Lapeyre-Mestre et A. Palmaro (CEIP de Toulouse). Septembre 2011.
7. Résumé – caractéristiques du produit des 22 benzodiazépines (AMM)
8. 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.
9. Zint K, Haefeli WE, Glynn RJ et al. Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Dec ;19(12):1248-55.
10. Golden AG, Ma Q, Nair U, Florez HJ, Roos BA. Risk for fractures with centrally acting muscle relaxants : an analysis of a national Medicare Advantage claims database. Ann Pharmacother. 2010 Sep ;44(9):1369-75.
11. Pariente A, Dartigues JF, Benichou Jet al. Benzodiazépines and injurious falls in community-dwelling elders. Drugs Aging. 2008 ;25(1):61-70.
12. Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé. Démarche participative de la HAS. Octobre 2007.
13. Wu CS, Ting TT, Wang SC, Chang IS, Lin KM. Effect of Benzodiazepine Discontinuation on Dementia Risk. Am J Geriatr Psychiatry 2010.
14. Wu CS, Wang SC, Chang IS, Lin KM. The association between dementia and longterm use of benzodiazepine in the elderly : nested case-control study using claims data. Am J Geriatr Psychiatry 2009 ;17(7):614-20.
15. Lagnaoui R, Bégaud B, Moore P, Chaslerie A, Fourrier A, Letenneur L, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia : a nested case-control study. J Clin Epidemiol 2002 ;55(3):314-8.
16. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly : the Epidemiology of Vascular Aging Study. J Clin Psychopharmacol 2002 ;22(3):285-93.
17. 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 ;38(2):226-8.
18. Allard J, Artero S, Ritchie K. Consumption of psychotropic medication in the elderly : a re-evaluation of its effect on cognitive performance. Int J Geriatr Psychiatry 2003 ;18(10):874-8.

19. Hanlon JT, Horner RD, Schmader KE, Fillenbaum GG, Lewis IK, Wall WE, Jr., et al. Benzodiazepine use and cognitive function among community-dwelling elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1998 ;64(6):684-92.
20. Dealberto MJ, McAvay GJ, Seeman T, Berkman L. Psychotropic drug use and cognitive decline among older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997 ;12(5):567-74.
21. Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. Benzodiazépines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998 ;12(1):14-7.
22. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A et al. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* 1997 ;278:27-31.
23. Leveille SG, Buchner DM, Koepsell TD et al. Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology* 1994 ;5:591-8.
24. McGwin G, Jr., Sims RV, Pulley L et al. Relations among chronic medical conditions, medications, and automobile crashes in the elderly: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2000 ;152:424-31.
25. Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol* 1992 ;136:873-83.
26. Neutel I. Benzodiazepine-related traffic accidents in young and elderly drivers. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1998 ;13:115-23.
27. Drummer OH, Gerostamoulos J, Batziris H et al. The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes. *Accid Anal Prev* 2004 ;36:239-48.
28. Engeland A, Skurtveit S, Morland J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Ann Epidemiol* 2007 ;17:597-602.
29. Bramness JG, Skurtveit S, Neutel CI et al. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med* 2008 ;9:818-22.
30. Honkanen R, Ertama L, Linnoila M et al. Role of drugs in traffic accidents. *Br Med J* 1980 ;281:1309-12.
31. Barbone F, McMahon AD, Davey PG et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998 ;352:1331-6.
32. Movig KL, Mathijssen MP, Nagel PH et al. Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents. *Accid Anal Prev* 2004 ;36:631-6.
33. Neutel CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol* 1995 ;5:239-44.
34. Skegg DC, Richards SM, Doll R. Minor tranquillisers and road accidents. *Br Med J* 1979 ;1:917-9.
35. Are benzodiazépines a risk factor for road accidents ? 'Benzodiazepine/Driving' Collaborative Group. *Drug Alcohol Depend* 1993 ;33:19-22.
36. Jick H, Hunter JR, Dinan BJ, et al. Sedating drugs and automobile accidents leading to hospitalization. *Am J Public Health* 1981 ;71:1399-400.
37. Longo MC, Hunter CE, Lokan RJ, et al. The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazépines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability: part ii: the relationship between drug prevalence and drug concentration, and driver culpability. *Accid Anal Prev* 2000 ;32:623-32.
38. Laumon B, Gadegbeku B, Martin et al. Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *BMJ*. 2005 Dec 10 ;331(7529):1371.



39. Mura P, Kintz P, Ludes B et al. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects : results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int* 2003 ;133:79–85.
40. 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/journalpmed.1000366.
41. 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.
42. Corsenac P, Lagarde E, Gadegbeku B et al. Road traffic crashes and prescribed methadone and buprenorphine : A french registry-based case-control study. *Drug Alcohol Depend* 2011 ; doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.10.022
43. FDA Drug Safety Communication : Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs ; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm334033.htm>.
44. Bœuf-Cazou, O. et al, Profil de consommation de substances psychoactives dans le milieu du travail : résultats de l'enquête « Mode de Vie et travail », *Thérapie* 2011, 66 : 155-165.
45. Bœuf-Cazou, O. et al, Evolution of drug consumption in a sample of French workers since 1986: the "Drugs and Work study", *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2009.
46. Lapeyre-Mestre, M., Bœuf-Cazou, O., Rapport sur les médicaments et substances psychoactives en milieu du travail : analyse des facteurs de risques et de l'impact d'une exposition chronique, CEIP de Toulouse, 2011, 60 p.
47. Niezborala, M. et al, Etude auprès de 2 106 travailleurs de la région toulousaine. Communication orale aux journées nationales de médecine et de santé au travail. Lyon, 31 mai 2006.
48. Point d'information concernant le Rohypnol®. Afssaps 2001. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Securite-d-emploi-des-medicaments-psychotropes-point-d-information-sur-le-Rohypnol-flunitrazepam>
49. 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>
50. 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>
51. Modifications des conditions de prescriptions du Rivotril. Afssaps 2011. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rivotril-R-clonazepam-Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Point-d-information>
52. 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)
53. Sécurité d'emploi des benzodiazépines et produits apparentés. Afssaps 2001. [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-Points-presse/Securite-d-emploi-des-benzodiazepines-et-produits-apparentes/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-Points-presse/Securite-d-emploi-des-benzodiazepines-et-produits-apparentes/(language)/fre-FR)

54. 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\\_11\\_07\\_\\_19\\_34\\_38\\_576.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prescription_psychotropes_sujet_age_version_courte_2007_11_07__19_34_38_576.pdf)
55. 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/Communique-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/Communique-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)
56. 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)
57. 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)



## 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/1 000 hab/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 2011. 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. Pour l'année 2012, les données proviennent du GERS (Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation de Statistiques) et couvrent le même champ que les déclarations reçues par l'ANSM, à la seule exception des Départements d'Outre-mer qui ne sont pas pris en compte par le GERS.

### ***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<sup>e</sup> des données du système d'information inter-régime de l'Assurance maladie (SNIIRAM) 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<sup>er</sup> janvier 2003 et permet le suivi, à terme, des patients pendant 20 ans. À la différence du SNIIRAM, 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<sup>er</sup> 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 II

### Évolution de la consommation des benzodiazépines entre 2000 et 2012 en nombre de DDJ pour 1 000 habitants et par jour

Π.B. : le tofisopam n'est plus commercialisé depuis 2001 et le triazolam depuis 2005.

Code ATC	Substance active	Com.	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
			90,0	90,8	90,5	86,5	87,1	86,1	85,2	83,7	81,2	81,4	82,9	81,4	82,9

## Annexe III

## Données issues de l'échantillon généraliste des bénéficiaires

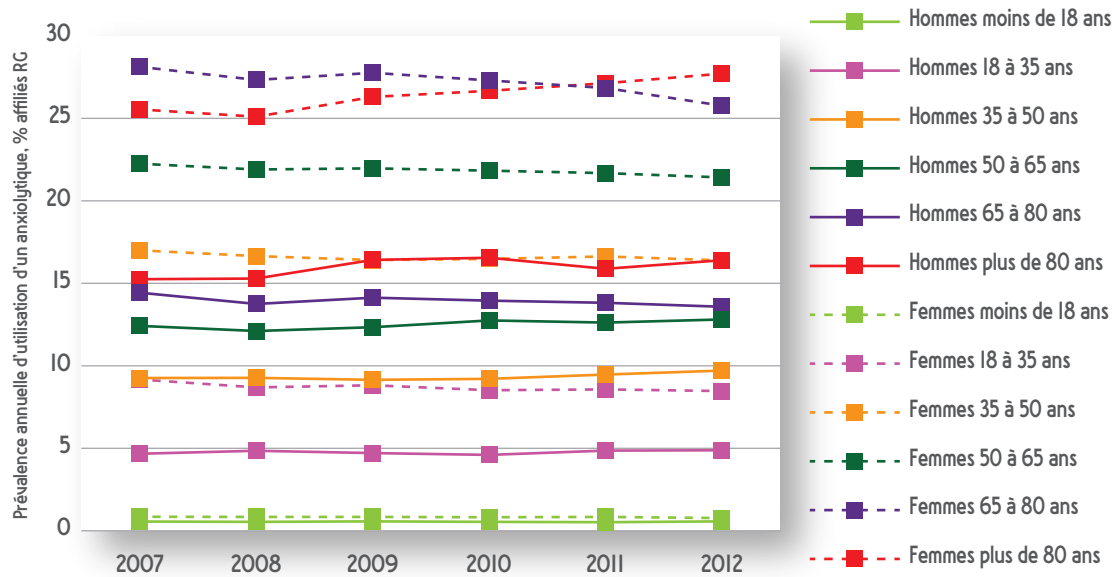
## Annexe III.1 : répartition démographique des sujets traités par benzodiazépine

	Anxiolytiques		Hypnotiques		Clonazépam		Tétrazépam
	2011 n=56 625	2012 n=57 060	2011 n=34 246	2012 n=33 877	2011 n=7 434	2012 n=2 497	2011 n=33 790
Âge moyen, ans (sd)	55.2 (18.3)	55.5 (18.3)	57.9 (17.4)	58.2 (17.5)	58.1 (16.8)	59.1 (16.6)	46.5 (15.2)
Âge médian, (IQR)	55 (42-55)	55 (42-69)	58 (45-72)	58 (46-72)	58 (46-71)	60 (48-71)	46 (36-57)
Âge, % (n)							
< 18 ans	1.5 (855)	1.5 (847)	0.5 (184)	0.6 (193)	1.0 (75)	1.4 (35)	1.9 (626)
18 à 35 ans	13.6 (7 715)	13.5 (7 689)	10.5 (3 599)	10.4 (3 514)	8.1 (604)	6.1 (152)	23.1 (7 799)
35 à 50 ans	25.9 (14 687)	25.7 (14 648)	23.6 (8 081)	23.3 (7 887)	24.0 (1 785)	22.4 (559)	36.5 (12 334)
50 à 65 ans	29.1 (16 492)	29.1 (16 605)	31.0 (10 600)	30.9 (10 479)	32.9 (2 447)	33.7 (842)	27.3 (9 232)
65 à 80 ans	19.9 (11 265)	19.7 (11 255)	23.1 (7 904)	23.0 (7 808)	24.3 (1 803)	26.7 (666)	9.5 (3 201)
> 80 ans	9.9 (5 611)	10.5 (6 016)	11.3 (3 878)	11.8 (3 996)	9.7 (718)	9.7 (243)	1.8 (598)
Sexe, femmes, %							
	67.2 (38 062)	66.6 (38 020)	63.6 (21 771)	63.7 (21 570)	63.9 (4 753)	61.8 (1 542)	59.6 (20 150)

En 2011, 101 854 patients (78 475 après l'exclusion des utilisateurs de tétrazépam) ont bénéficié d'au moins un remboursement de benzodiazépines, et 75 590 en 2012.

### Annexe III.2 : évolution de la prévalence d'utilisation des benzodiazépines

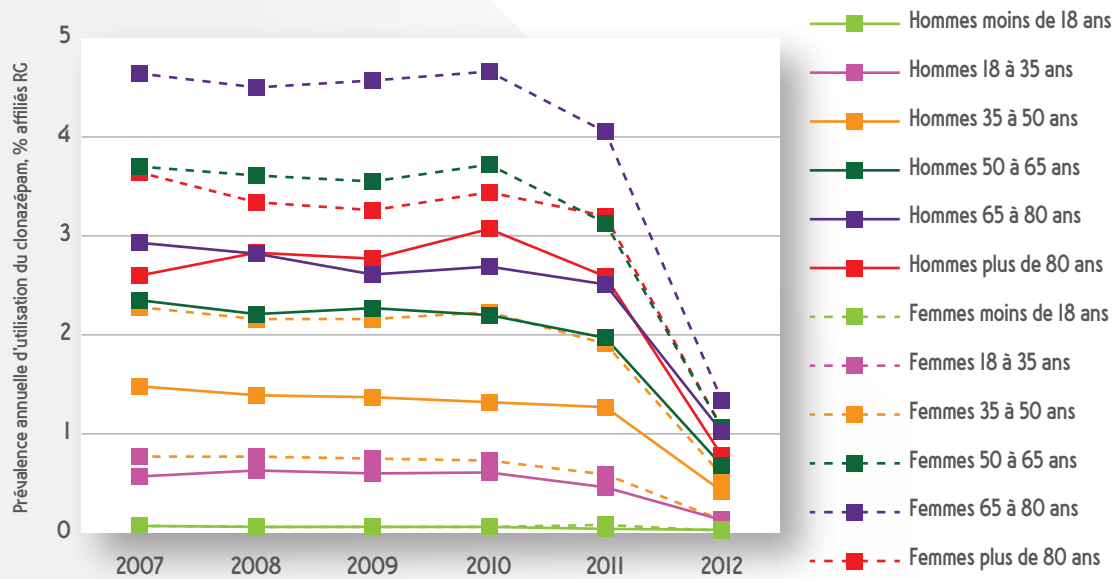
2a : évolution de l'utilisation d'une benzodiazépine anxiolytique de 2007 à 2012 en fonction de l'âge et du sexe des sujets



2b : évolution de l'utilisation d'une benzodiazépine hypnotique de 2007 à 2012 en fonction de l'âge et du sexe des sujets



2c : évolution de l'utilisation du clonazépam de 2007 à 2012 en fonction de l'âge et du sexe des sujets



2d : évolution de l'utilisation du tétrazépam de 2007 à 2011 en fonction de l'âge et du sexe des sujets





**Annexe III.3 : répartition des prescriptions médicales de benzodiazépines selon le mode d'exercice du prescripteur de 2007 à 2012**

	Anxiolytiques			Hypnotiques			Clonazépam			Tétrazépam		
	Px hôpital	Px secteur libéral	Non renseigné	Px hôpital	Px secteur libéral	Non renseigné	Px hôpital	Px secteur libéral	Non renseigné	Px hôpital	Px secteur libéral	Non renseigné
<b>2007</b>												
Nb	18 379	184 878	1 329	12 313	133 435	1 051	3 132	20 088	115	2 396	45 241	158
%	9.0	90.4	0.6	8.4	90.9	0.7	13.4	86.1	0.5	5.0	94.7	0.3
<b>2008</b>												
Nb	19 309	182 827	1 319	12 623	133 619	1 080	3 050	19 966	131	2 537	46 040	166
%	9.5	89.9	0.6	8.6	90.7	0.7	13.2	86.3	0.5	5.2	94.5	0.3
<b>2009</b>												
Nb	20 041	185 259	1 386	13 027	135 605	965	3 164	20 469	141	2 736	47 637	181
%	9.7	89.6	0.7	8.7	90.7	0.6	13.3	86.1	0.6	5.4	94.2	0.4
<b>2010</b>												
Nb	21 560	189 156	1 439	14 031	138 699	1 041	3 362	21 708	126	3 149	49 885	182
%	10.2	89.2	0.6	9.1	90.2	0.7	13.3	86.2	0.5	5.9	93.7	0.4
<b>2011</b>												
Nb	22 612	187 207	1 471	15 378	140 631	1 112	3 089	19 255	104	3 000	46 545	194
%	10.7	88.6	0.7	9.8	89.5	0.7	13.8	85.8	0.4	6.0	93.6	0.4
<b>2012</b>												
Nb	23 747	187 109	1 477	16 850	146 502	1 228	1 049	5 563	35	-	-	-
%	11.2	88.1	0.7	10.2	89.0	0.8	15.8	83.7	0.5	-	-	-

**Annexe III.4 : répartition annuelle des spécialités médicales prescrivant une benzodiazépine à partir des données issues des prescriptions du secteur libéral**

	Anxiolytiques	Hypnotiques	Clonazépam	Tétrazépam
<b>2007</b>				
- MG	89.2 (164 911)	91.6 (122 163)	83.4 (16 751)	93.8 (42 422)
- Psychiatrie	7.8 (14 323)	6.0 (7 942)	7.0 (1 400)	0.4 (196)
- Neurologie	0.3 (614)	0.2 (270)	2.0 (395)	0.1 (58)
- Rhumatologie	0.2 (428)	0.2 (265)	3.4 (681)	3.0 (1 368)
<b>2008</b>				
- MG	88.9 (162 529)	91.2 (121 890)	84.3 (16 829)	93.8 (43 165)
- Psychiatrie	8.1 (14 845)	6.4 (8 490)	6.6 (1 311)	0.4 (175)
- Neurologie	0.3 (542)	0.2 (252)	1.8 (350)	0.2 (81)
- Rhumatologie	0.2 (412)	0.2 (262)	3.2 (646)	3.0 (1 362)
<b>2009</b>				
- MG	89.0 (164 837)	91.3 (123 837)	85.0 (17 407)	93.9 (44 746)
- Psychiatrie	8.1 (15 047)	6.3 (8 527)	6.3 (1 283)	0.4 (172)
- Neurologie	0.3 (541)	0.2 (251)	1.8 (359)	0.1 (69)
- Rhumatologie	0.2 (400)	0.2 (259)	2.9 (596)	2.9 (1 390)
<b>2010</b>				
- MG	88.9 (168 058)	91.0 (126 143)	84.5 (18 340)	94.2 (46 995)
- Psychiatrie	8.3 (15 723)	6.5 (8 988)	7.1 (1 539)	0.3 (161)
- Neurologie	0.3 (495)	0.2 (229)	1.6 (339)	0.1 (66)
- Rhumatologie	0.2 (402)	0.2 (304)	2.7 (595)	2.6 (1 315)
<b>2011</b>				
- MG	88.7 (166 106)	90.8 (127 702)	85.7 (16 499)	94.5 (43 999)
- Psychiatrie	8.4 (15 701)	6.8 (9 489)	6.4 (1 235)	0.4 (163)
- Neurologie	0.3 (553)	0.2 (208)	1.5 (279)	0.1 (55)
- Rhumatologie	0.2 (388)	0.2 (308)	2.5 (473)	2.4 (1 112)
<b>2012</b>				
- MG	88.6 (165 841)	90.5 (132 548)	82.1 (4 566)	-
- Psychiatrie	8.6 (16 087)	7.2 (10 519)	4.6 (256)	-
- Neurologie	0.3 (608)	0.2 (230)	8.3 (460)	-
- Rhumatologie	0.2 (375)	0.2 (323)	1.0 (57)	-

\* Les résultats sont exprimés en prescriptions comptabilisées au cours d'une année, une prescription pouvant contenir une ou plusieurs benzodiazépines en fonction de l'indication.

### Annexe III.5 : indicateurs issus des données de prescription de benzodiazépines

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Anxiolytiques, n</b>	<b>53 740</b>	<b>53 648</b>	<b>54 809</b>	<b>56 360</b>	<b>56 625</b>	<b>57 060</b>
Nombre moyen de CS médicales (SD)	3.8 (3.7)	3.8 (3.7)	3.8 (3.7)	3.8 (3.7)	3.7 (3.6)	3.7 (3.6)
> 12 CS, % (n)	2.9 (1 579)	2.9 (1 569)	2.8 (1 535)	2.7 (1 546)	2.6 (1 463)	2.5 (1 449)
Délai moyen entre 2 CS (SD), jours	78 (60)	77 (58)	78 (58)	78 (58)	78 (59)	77 (58)
Nb moyen de PS différents (SD)	1.3 (0.7)	1.3 (0.7)	1.3 (0.7)	1.3 (0.7)	1.3 (0.7)	1.3 (0.7)
Nomadisme médical *, % (n)	0.45 (241)	0.46 (247)	0.48 (264)	0.45 (255)	0.40 (229)	0.44 (251)
<b>Hypnotiques, n</b>	<b>32 231</b>	<b>32 286</b>	<b>32 831</b>	<b>33 665</b>	<b>34 246</b>	<b>33 877</b>
Nombre moyen de CS médicales (SD)	4.6 (4.8)	4.6 (4.7)	4.6 (4.7)	4.6 (4.6)	4.6 (4.7)	4.9 (4.8)
> 12 CS, % (n)	6.6 (2 118)	6.7 (2 173)	6.7 (2 200)	6.4 (2 162)	6.4 (2 174)	7.5 (2 537)
Délai moyen entre 2 CS (SD), jours	67 (57)	68 (58)	67 (57)	68 (57)	67 (57)	66 (55)
Nb moyen de PS différents (SD)	1.3 (0.8)	1.3 (0.7)	1.3 (0.7)	1.3 (0.8)	1.3 (0.8)	1.3 (0.7)
Nomadisme médical *, % (n)	0.54 (173)	0.52 (169)	0.51 (167)	0.51 (172)	0.59 (203)	0.60 (202)
<b>Clonazépam, n</b>	<b>8 165</b>	<b>8 039</b>	<b>8 077</b>	<b>8 471</b>	<b>7 432</b>	<b>2 497</b>
Nombre moyen de CS médicales (SD)	2.8 (2.9)	2.9 (2.8)	2.9 (2.9)	3.0 (3.0)	3.0 (2.9)	2.6 (2.8)
> 12 CS, % (n)	1.2 (96)	1.3 (106)	1.4 (112)	1.4 (118)	1.0 (77)	1.0 (26)
Délai moyen entre 2 CS (SD), jours	84 (63)	86 (58)	86 (63)	85 (58)	82 (58)	76 (63)
Nb moyen de PS différents (SD)	1.2 (0.6)	1.2 (0.6)	1.2 (0.6)	1.2 (0.6)	1.3 (0.6)	1.3 (0.7)
Nomadisme médical *, % (n)	0.27 (22)	0.34 (25)	0.32 (26)	0.25 (21)	0.34 (25)	0.28 (7)
<b>Tétrazépam, n</b>	<b>31 718</b>	<b>32 374</b>	<b>33 607</b>	<b>35 357</b>	<b>33 790</b>	<b>-</b>
Nombre moyen de CS médicales (SD)	1.5 (1.3)	1.5 (1.3)	1.5 (1.3)	1.5 (1.3)	1.5 (1.2)	-
> 12 CS, % (n)	0.2 (45)	0.2 (53)	0.2 (61)	0.1 (49)	0.1 (33)	-
Délai moyen entre 2 CS (SD), jours	105 (79)	106 (81)	107 (81)	106 (80)	98 (73)	-
Nb moyen de PS différents (SD)	1.1 (0.3)	1.1 (0.4)	1.1 (0.4)	1.1 (0.4)	1.1 (0.3)	-
Nomadisme médical *, % (n)	0.0 (9)	0.0 (4)	0.0 (12)	0.0 (11)	0.40 (229)	-

CS : consultations médicales, PS : prescripteurs médicaux, SD : écart-type.

\* Le nomadisme est défini comme la présence de plus de 4 prescripteurs différents consultés au cours de l'année pour se procurer le traitement.

## Annexe III.6 : indicateurs issus des données de délivrance de benzodiazépines

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Anxiolytiques, n</b>	<b>53 740</b>	<b>53 648</b>	<b>54 809</b>	<b>56 360</b>	<b>56 625</b>	<b>57 060</b>
Nb moyen de délivrances (SD)	5.0 (4.7)	5.0 (4.7)	5.0 (4.7)	5.0 (4.7)	5.0 (4.7)	5.0 (4.7)
Sujets ayant une seule délivrance, % (n)	35.2 (18 936)	35.0 (18 775)	35.0 (19 182)	35.0 (19 699)	35.0 (19 813)	34.8 (19 859)
Sujets ayant plus de 12 délivrances, % (n)	7.2 (3 865)	7.1 (3 826)	7.0 (3 842)	7.1 (3 981)	7.0 (3 980)	6.2 (3 557)
Nb moyen de PHA différentes (SD)	1.37 (0.90)	1.37 (0.87)	1.37 (0.86)	1.38 (0.90)	1.39 (0.91)	1.39 (0.91)
Nomadisme pharma.*, % (n)	1.29 (691)	1.20 (644)	1.22 (671)	1.38 (778)	1.43 (809)	1.37 (779)
<b>Hypnotiques, n</b>	<b>32 231</b>	<b>32 286</b>	<b>32 831</b>	<b>33 665</b>	<b>34 246</b>	<b>33 877</b>
Nb moyen de délivrances (SD)	4.6 (5.0)	4.6 (4.9)	4.6 (4.8)	4.6 (4.8)	4.7 (4.7)	4.9 (4.9)
Sujets ayant une seule délivrance, % (n)	35.9 (11 559)	35.9 (11 591)	35.2 (11 558)	34.8 (11 717)	34.9 (11 943)	33.3 (11 273)
Sujets ayant plus de 12 délivrances, % (n)	7.0 (2 270)	7.1 (2 294)	7.1 (2 317)	6.8 (2 316)	6.8 (2 339)	8.1 (2 733)
Nb moyen de PHA différentes (SD)	1.36 (1.49)	1.35 (0.92)	1.34 (0.89)	1.36 (0.98)	1.38 (1.03)	1.40 (1.60)
Nomadisme pharma.*, % (n)	1.14 (369)	1.17 (378)	1.11 (366)	1.28 (430)	1.17 (402)	1.42 (481)
<b>Clonazépam, n</b>	<b>8 165</b>	<b>8 039</b>	<b>8 077</b>	<b>8 471</b>	<b>7 432</b>	<b>2 497</b>
Nb moyen de délivrances (SD)	3.6 (3.7)	3.7 (3.7)	3.6 (3.7)	3.9 (3.9)	3.9 (3.8)	3.3 (3.5)
Sujets ayant une seule délivrance, % (n)	44.0 (3 593)	43.1 (3 465)	42.1 (3 401)	42.0 (3 558)	40.4 (3 001)	43.0 (1 073)
Sujets ayant plus de 12 délivrances, % (n)	2.7 (217)	2.7 (216)	3.3 (268)	3.8 (321)	2.9 (216)	2.3 (57)
Nb moyen de PHA différentes (SD)	1.27 (0.76)	1.27 (0.69)	1.28 (0.77)	1.28 (0.75)	1.31 (0.80)	1.22 (0.69)
Nomadisme pharma.*, % (n)	0.77 (63)	0.76 (61)	0.87 (70)	0.81 (69)	0.91 (68)	0.52 (13)
<b>Tétrazépam, n</b>	<b>31 718</b>	<b>32 374</b>	<b>33 607</b>	<b>35 357</b>	<b>33 790</b>	<b>-</b>
Nb moyen de délivrances (SD)	1.6 (1.7)	1.6 (1.7)	1.6 (1.7)	1.6 (1.7)	1.6 (1.6)	-
Sujets ayant une seule délivrance, % (n)	73.4 (23 276)	73.9 (23 935)	73.7 (24 782)	73.6 (26 034)	74.8 (25 260)	-
Sujets ayant plus de 12 délivrances, % (n)	0.3 (106)	0.4 (112)	0.4 (129)	0.3 (102)	0.2 (65)	-
Nb moyen de PHA différentes (SD)	1.10 (0.37)	1.10 (0.34)	1.11 (0.39)	1.11 (0.40)	1.11 (0.40)	-
Nomadisme pharma.*, % (n)	0.1 (25)	0.1 (38)	0.1 (34)	0.1 (33)	1.4 (809)	-

PHA: pharmacie, SD: écart-type.

\* Le nomadisme est défini comme la présence de plus de 4 pharmacies différentes sollicitées au cours de l'année.

**Annexe III.7: doses maximales recommandées par l'AMM des benzodiazépines**

Benzodiazépines	Classe ATC	Dose maximale, mg*
Alprazolam	N05BAI2	4
Bromazepam	N05BA08	18
Clobazam	N05BA09	60
Clonazepam	N03AE01	4
Clorazepate Potassique	N05BA05	90
Clotiazepam	N05BA21	30
Diazepam	N05BA01	40
Estazolam	N05CD04	3
Ethyle Loflazepate	N05BAI8	6
Flunitrazepam	N05CD03	2
Loprazolam	N05CD11	2
Lorazepam	N05BA06	7.5
Lormetazepam	N05CD06	2
Nitrazepam	N05CD02	5
Nordazepam	N05BAI6	30
Oxazepam	N05BA04	150
Prazepam	N05BA11	60
Temazepam	N05CD07	30
Tetrazepam	M03BX07	100
Zolpidem	N05CF02	10
Zopiclone	N05CF01	15

\* Doses retenues à partir de l'AMM, i.e. posologie usuelle maximale et/ou posologies recommandées en psychiatrie.

**Annexe III.8 : évolution des modalités de l'exposition à un traitement par benzodiazépine pour les utilisateurs « réguliers »**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Anxiolytiques, n</b>	<b>32 857</b>	<b>32 938</b>	<b>33 646</b>	<b>34 552</b>	<b>34 373</b>	<b>35 266</b>
Temps d'exposition médian (IQR), mois*	4.5 (4.4-4.6)	4.3 (4.1-4.4)	4.5 (4.3-4.6)	4.3 (4.2-4.4)	4.3 (4.2-4.4)	4.4 (4.3-4.6)
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	59.0	58.0	59.1	58.2	58.4	58.7
Utilisateurs de doses hors AMM, % (n)	5.2 (1 695)	5.3 (1 746)	5.3 (1 788)	5.5 (1 907)	5.3 (1 831)	5.3 (1 868)
<b>Hypnotiques, n</b>	<b>17 798</b>	<b>17 799</b>	<b>18 108</b>	<b>18 628</b>	<b>19 471</b>	<b>19 944</b>
Temps d'exposition médian (IQR), mois*	3.9 (3.7-4.0)	3.7 (3.6-3.8)	3.9 (3.7-4.0)	3.7 (3.6-3.8)	3.8 (3.7-3.9)	4.0 (3.9-4.1)
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	55.8	54.5	55.7	54.7	55.8	56.9
Utilisateurs de doses hors AMM, % (n)	34.7 (6 169)	34.5 (6 147)	40.2 (7 284)	34.9 (6 504)	34.4 (6 697)	34.6 (6 900)
<b>Clonazéпам, n</b>	<b>3 965</b>	<b>3 917</b>	<b>4 014</b>	<b>4 209</b>	<b>3 771</b>	<b>1 208</b>
Temps d'exposition médian (IQR), mois *	2.40 (2.23-2.53)	2.53 (2.37-2.73)	2.69 (2.50-2.83)	2.63 (2.50-2.79)	2.76 (2.53-2.92)	1.91 (1.77-2.03)
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	42.2	44.1	46.0	46.0	47.1	33.5
Utilisateurs de doses hors AMM, % (n)	18.2 (722)	17.5 (687)	14.4 (576)	14.4 (604)	14.1 (530)	14.8 (179)
<b>Tétrazéпам, n</b>	<b>5 747</b>	<b>5 689</b>	<b>6 010</b>	<b>6 259</b>	<b>5 901</b>	<b>-</b>
Temps d'exposition médian (IQR), mois *	1.28 (1.22-1.35)	1.25 (1.22-1.31)	1.31 (1.25-1.35)	1.35 (1.31-1.38)	1.18 (1.15-1.25)	-
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	22.7	22.0	23.5	22.7	19.5	-
Utilisateurs de doses hors AMM, % (n)	19.2 (1 102)	18.9 (1 076)	18.5 (1 110)	19.3 (1 207)	19.3 (1 140)	

\* Sujets avec au moins 2 délivrances dans un délai maximal de 42 jours (hypnotiques et tétrazéпам) ou 64 jours (anxiolytiques et clonazéпам), avec ou sans interruption de traitement dans l'année.

IQR : intervalle interquartile

AMM : autorisation de mise sur le marché

**Annexe III.9: caractéristiques liées à la délivrance de benzodiazépines par année en fonction de l'âge et du sexe, de 2007 à 2012**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Anxiolytiques, n (IQR), mois</b>	<b>32 857</b>	<b>32 938</b>	<b>33 646</b>	<b>34 552</b>	<b>34 373</b>	<b>35 266</b>
Temps d'exposition médian, mois *	4.50 (4.37-4.60)	4.27 (4.14-4.37)	4.47 (4.34-4.60)	4.30 (4.17-4.43)	4.27 (4.17-4.4)	4.40 (4.30-4.57)
- Si moins de 65 ans	3.88 (3.74-4.00)	3.75 (3.65-3.88)	3.88 (3.75-4.01)	3.84 (3.71-3.94)	3.81 (3.68-3.91)	4.01 (3.88-4.14)
- Si plus de 65 ans	5.58 (5.39-5.82)	5.29 (5.03-5.49)	5.49 (5.29-5.65)	5.29 (5.03-5.52)	5.45 (5.22-5.68)	5.06 (4.86-5.22)
- Hommes	4.46 (4.24-4.67)	4.27 (4.04-4.50)	4.47 (4.24-4.70)	4.21 (4.04-4.44)	4.30 (4.11-4.53)	4.47 (4.24-4.67)
- Femmes	4.53 (4.37-4.67)	4.27 (4.11-4.40)	4.47 (4.30-4.60)	4.37 (4.21-4.50)	4.27 (4.14-4.44)	4.37 (4.24-4.53)
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	59.0	58.0	59.1	58.2	58.4	58.7
Proportion d'utilisateurs à dose hors AMM, % (n)	5.2 (1 695)	5.3 (1 746)	5.3 (1 788)	5.5 (1 907)	5.3 (1 831)	5.3 (1 868)
- Si moins de 65 ans	6.8 (1 389)	6.8 (1 416)	7.0 (1 474)	7.4 (1 596)	7.0 (1 519)	6.9 (1 523)
- Si plus de 65 ans	2.5 (306)	2.7 (330)	2.5 (314)	2.4 (311)	2.4 (312)	2.6 (345)
<b>Hypnotiques, n (IQR), mois</b>	<b>17 798</b>	<b>17 799</b>	<b>18 108</b>	<b>18 628</b>	<b>19 471</b>	<b>19 944</b>
Temps d'exposition médian, mois **	3.91 (3.71-4.04)	3.65 (3.55-3.78)	3.88 (3.71-3.98)	3.68 (3.55-3.78)	3.78 (3.68-3.89)	4.01 (3.91-4.14)
- Si moins de 65 ans	3.35 (3.19-3.52)	3.15 (2.99-3.29)	3.38 (3.22-3.55)	3.25 (3.09-3.45)	3.48 (3.32-3.65)	3.68 (3.52-3.88)
- Si plus de 65 ans	4.80 (4.57-5.00)	4.57 (4.30-4.76)	4.66 (4.44-4.96)	4.34 (4.11-4.63)	4.17 (4.01-4.40)	4.53 (4.27-4.73)
- Hommes	3.68 (3.52-4.01)	3.51 (3.29-3.71)	3.71 (3.48-3.91)	3.35 (3.12-3.52)	3.61 (3.38-3.81)	3.94 (3.68-4.14)
- Femmes	3.98 (3.78-4.14)	3.71 (3.58-3.91)	3.91 (3.78-4.14)	3.84 (3.68-4.07)	3.88 (3.71-4.01)	4.04 (3.91-4.24)
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	55.8	54.5	55.7	54.7	55.8	56.9
Proportion d'utilisateurs à dose hors AMM, % (n)	34.7 (6 169)	34.5 (6 147)	40.2 (7 284)	34.9 (6 504)	34.4 (6 697)	34.6 (6 900)
- Si moins de 65 ans	35.9 (3 738)	35.5 (3 691)	41.2 (4 356)	34.9 (3 805)	35.4 (4 019)	35.6 (4 164)
- Si plus de 65 ans	33.0 (2 431)	33.3 (2 456)	38.9 (2 928)	34.9 (2 699)	33.0 (2 678)	33.2 (2 736)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Clonazépam, n (IQR), mois</b>	<b>3 965</b>	<b>3 917</b>	<b>4 014</b>	<b>4 209</b>	<b>3 771</b>	<b>1 208</b>
Temps d'exposition médian, mois*	2.40 (2.23-2.53)	2.53 (2.37-2.73)	2.69 (2.50-2.83)	2.63 (2.50-2.79)	2.76 (2.53-2.92)	1.91 (1.77-2.03)
- Si moins de 65 ans	2.50 (2.30-2.66)	2.86 (2.63-3.02)	2.79 (2.53-2.99)	2.86 (2.56-3.02)	3.15 (2.92-3.45)	2.04 (1.91-2.30)
- Si plus de 65 ans	2.17 (2.00-2.46)	2.10 (1.97-2.30)	2.53 (2.20-2.76)	2.30 (2.07-2.60)	2.07 (2.00-2.30)	1.61 (1.48-1.74)
- Hommes	2.53 (2.17-2.69)	2.53 (2.27-2.86)	2.97 (2.69-3.38)	2.76 (2.43-3.09)	3.10 (2.89-3.48)	2.07 (1.91-2.33)
- Femmes	2.33 (2.10-2.50)	2.53 (2.33-2.73)	2.50 (2.23-2.76)	2.60 (2.40-2.79)	2.50 (2.23-2.76)	1.74 (1.61-1.91)
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	42.2	44.1	46.0	46.0	47.1	33.5
Proportion d'utilisateurs à dose hors AMM, % (n)	18.2 (722)	17.5 (687)	14.4 (576)	14.4 (604)	14.1 (530)	14.8 (179)
- Si moins de 65 ans	21.8 (553)	20.6 (513)	17.2 (440)	17.3 (465)	17.0 (408)	18.1 (144)
- Si plus de 65 ans	11.8 (169)	12.2 (174)	9.4 (136)	9.1 (136)	8.9 (122)	8.5 (35)
<b>Tétrazépam, n (IQR), mois</b>	<b>5 747</b>	<b>5 689</b>	<b>6 010</b>	<b>6 259</b>	<b>5 901</b>	<b>-</b>
Temps d'exposition médian, mois *	1.28 (1.22-1.35)	1.25 (1.22-1.31)	1.31 (1.25-1.35)	1.35 (1.31-1.38)	1.18 (1.15-1.25)	-
- Si moins de 65 ans	1.18 (1.15-1.25)	1.22 (1.18-1.25)	1.28 (1.22-1.31)	1.31 (1.25-1.35)	1.18 (1.15-1.22)	-
- Si plus de 65 ans	1.68 (1.58-1.84)	1.58 (1.41-1.77)	1.64 (1.45-1.81)	1.64 (1.51-1.81)	1.58 (1.35-1.71)	-
- Hommes	1.15 (1.12-1.22)	1.15 (1.08-1.22)	1.18 (1.12-1.25)	1.22 (1.15-1.31)	1.12 (1.02-1.18)	-
- Femmes	1.35 (1.28-1.41)	1.35 (1.25-1.38)	1.38 (1.35-1.45)	1.41 (1.38-1.48)	1.25 (1.22-1.31)	-
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	22.7	22.0	23.5	22.7	19.5	-
Proportion d'utilisateurs à dose hors AMM, % (n)	19.2 (1 102)	18.9 (1 076)	18.5 (1 110)	19.3 (1 207)	19.3 (1 140)	-
- Si moins de 65 ans	20.1 (985)	19.8 (956)	19.3 (986)	19.8 (1 059)	19.9 (1 001)	-
- Si plus de 65 ans	13.8 (117)	14.1 (120)	13.8 (124)	16.1 (148)	16.0 (139)	-

IQR : intervalle interquartile

AMM : autorisation de mise sur le marché



**Annexe III.10 : évolution des doses quotidiennes médianes estimées par benzodiazépine ou apparentée**

	Dose quotidienne estimée											
	2007		2008		2009		2010		2011		2012	
	n	médiane (ICR)	n	médiane (ICR)	n	médiane (ICR)	n	médiane (ICR)	n	médiane (ICR)	n	médiane (ICR)
<b>Benzodiazépine</b>												
<b>Anxiolytiques</b>												
Alprazolam	7 422	0.60 (0.38-1.06)	7 622	0.59 (0.38-1.05)	7 994	0.59 (0.38-1.02)	8 661	0.58 (0.36-1.01)	8 957	0.58 (0.36-1.01)	9 477	0.56 (0.34-1.00)
Bromazepam	1 0018	6.8 (5.5-10.2)	9 824	6.8 (5.5-10.4)	9 908	6.7 (5.4-10.4)	9 944	6.9 (5.5-10.4)	9 528	6.9 (5.4-10.4)	8 844	6.8 (5.4-10.4)
Clobazam	920	13.8 (9.3-23.0)	893	13.8 (9.5-22.0)	878	14.2 (9.4-22.3)	889	14.1 (9.5-23.5)	883	14.6 (9.6-22.7)	902	13.6 (9.4-21.9)
Clorazepate Pot.	1 490	18.0 (9.9-32.5)	1 413	17.9 (9.8-34.7)	1 337	17.6 (9.9-33.3)	1 255	17.9 (10.1-33.9)	1 212	19.2 (10.0-34.1)	1 166	18.9 (10.0-34.9)
Clotiazepam	381	10.3 (6.4-16.7)	398	10.7 (6.4-18.9)	412	9.8 (5.9-17.1)	335	10.7 (6.8-17.5)	411	9.8 (5.7-16.4)	474	9.5 (5.7-15.4)
Diazepam	893	15.2 (8.9-28.4)	944	14.8 (8.4-25.3)	1 010	15.8 (8.6-27.6)	1 034	16.2 (9.1-28.6)	1 127	15.5 (9.1-28.8)	1 377	14.5 (8.3-27.5)
Loflazepate	369	2.5 (1.9-3.7)	345	2.3 (1.9-3.6)	335	2.2 (1.9-3.6)	351	2.3 (1.9-3.6)	330	2.1 (1.8-3.3)	278	2.2 (1.9-3.6)
Loprazolam	684	1.7 (1.3-2.4)	653	1.7 (1.3-2.5)	636	1.8 (1.4-2.6)	640	1.7 (1.3-2.5)	822	1.7 (1.3-2.4)	918	1.7 (1.4-2.4)
Nordazepam	403	14.5 (8.7-21.1)	394	13.6 (8.0-18.2)	394	14.4 (8.0-21.8)	387	13.8 (7.9-21.4)	348	14.3 (8.2-20.3)	343	14.8 (8.3-23.1)
Oxazepam	2 703	5.6 (2.7-9.6)	2 832	5.6 (2.7-10.0)	3 118	5.4 (2.5-9.7)	3 389	5.2 (2.1-9.5)	3 640	5.3 (2.1-9.5)	4 392	4.7 (2.0-8.8)
Praxepam	3 202	20.0 (12.8-32.4)	3 367	20.1 (12.6-32.3)	3 388	20.2 (12.9-32.0)	3 520	20.9 (13.1-32.2)	3 510	20.3 (12.5-32.5)	3 421	19.5 (12.3-31.6)
<b>Hypnotiques</b>												
Estazolam	129	3.0 (2.1-4.2)	122	2.9 (2.2-4.2)	120	2.7 (2.1-4.1)	131	3.1 (2.4-4.6)	190	2.8 (2.2-3.9)	230	2.8 (2.1-4.1)
Flunitrazepam	152	1.0 (0.7-1.5)	132	1.0 (0.7-1.4)	129	1.0 (0.7-1.4)	103	1.0 (0.8-1.4)	96	1.0 (0.6-1.3)	88	1.0 (0.8-1.4)
Lorazepam	5 056	1.8 (1.1-2.8)	4 906	1.8 (1.1-2.9)	4 872	1.9 (1.1-2.9)	4 787	1.9 (1.1-3.0)	4 726	1.9 (1.1-3.0)	4 592	1.9 (1.1-3.1)
Lormetazepam	1 610	1.9 (1.4-2.5)	1 683	1.9 (1.4-2.6)	1 773	1.9 (1.3-2.5)	1 792	2.0 (1.4-2.6)	1 914	2.0 (1.5-2.8)	2 087	2.0 (1.5-2.7)
Nitrazepam	214	7.1 (5.5-10.6)	188	7.0 (5.3-10.1)	189	7.1 (5.6-10.6)	183	7.1 (5.3-9.8)	202	6.9 (5.3-9.1)	212	6.7 (5.3-10.0)
Temazepam	82	20.0 (14.9-29.8)	90	19.7 (14.0-25.5)	81	19.3 (15.0-24.3)	99	19.1 (12.7-24.0)	131	18.3 (14.0-22.4)	101	17.7 (10.4-21.8)
<b>Apparentés</b>												
Zolpidem	8 799	10.0 (7.8-14.1)	8 890	10.0 (7.7-14.1)	9 027	10.0 (7.7-14.0)	9 364	10.0 (7.8-14.2)	9 412	10.0 (7.8-14.0)	9 496	10.0 (7.8-14.1)
Zopiclone	6 128	7.5 (6.0-10.5)	6 041	7.5 (5.9-10.2)	6 153	7.5 (6.0-10.5)	6 316	7.5 (5.9-10.3)	6 704	7.5 (5.9-10.0)	6 812	7.5 (6.0-10.0)
<b>Anticonvulsivant</b>												
Clonazepam	3 965	2.3 (1.6-3.4)	3 917	2.2 (1.6-3.4)	4 014	2.0 (1.6-3.1)	4 209	2.0 (1.6-3.1)	3 771	2.0 (1.5-3.1)	1 208	2.0 (1.5-3.1)
<b>Myorelaxant</b>												
Tetrazeepam	5 747	5.6 (3.5-8.9)	5 689	5.6 (3.4-8.9)	6 010	5.5 (3.4-8.7)	6 259	5.6 (3.5-9.1)	5 901	5.6 (3.5-9.0)	-	-

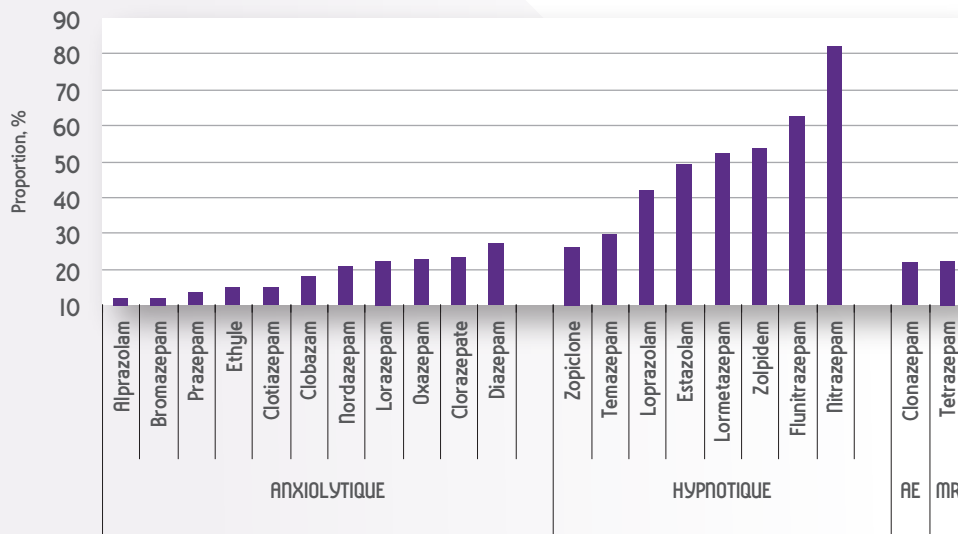
**Annexe III.II : utilisation hors AMM des benzodiazépines en fonction de l'âge de 2007 à 2012**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Anxiolytiques</b>						
<i>Alprazolam, n*</i>	7 422	7 622	7 994	8 661	8 957	9 477
- Hors AMM, % (n)	14.4 (1 067)	14.0 (1 070)	13.9 (1 107)	13.7 (1 187)	14.0 (1 256)	11.9 (1 132)
- Moins de 65 ans	14.9 (821)	14.8 (835)	14.4 (831)	14.2 (877)	14.5 (923)	12.8 (847)
- Plus de 65 ans	13.0 (246)	11.8 (235)	12.5 (276)	12.6 (310)	12.9 (333)	10.0 (285)
<i>Bromazépam, n*</i>	10 018	9 824	9 908	9 944	9 528	8 844
- Hors AMM, % (n)	13.8 (1 334)	14.5 (1 426)	14.4 (1 430)	13.7 (1 187)	15.1 (1 439)	14.3 (1 261)
- Moins de 65 ans	17.2 (1 053)	17.7 (1 073)	17.9 (1 071)	19.5 (1 170)	19.0 (1 093)	18.4 (968)
- Plus de 65 ans	8.5 (331)	9.4 (353)	9.2 (359)	8.3 (328)	9.2 (346)	8.2 (293)
<i>Clobazam, n*</i>	920	893	878	889	883	902
- Hors AMM, % (n)	18.2 (167)	19.4 (173)	18.2 (160)	16.8 (149)	17.7 (156)	16.6 (149)
- Moins de 65 ans	19.2 (123)	20.6 (131)	20.8 (130)	18.6 (118)	19.3 (120)	18.4 (114)
- Plus de 65 ans	15.7 (44)	16.4 (42)	11.8 (30)	12.1 (31)	13.7 (36)	12.7 (36)
<i>Clorazépate, n*</i>	1 490	1 413	1 337	1 255	1 212	1 166
- Hors AMM, % (n)	23.3 (347)	23.6 (333)	22.4 (300)	23.9 (300)	23.8 (288)	20.2 (236)
- Moins de 65 ans	26.4 (254)	27.0 (251)	26.4 (225)	27.5 (226)	27.1 (212)	22.5 (169)
- Plus de 65 ans	17.6 (93)	16.9 (82)	15.4 (75)	17.1 (74)	17.7 (76)	16.1 (67)
<i>Clotiazépam, n*</i>	381	398	412	335	411	474
- Hors AMM, % (n)	16.5 (63)	18.6 (74)	14.6 (60)	14.9 (50)	14.1 (58)	11.4 (54)
- Moins de 65 ans	16.7 (41)	18.4 (49)	15.3 (42)	19.5 (41)	16.9 (45)	13.8 (41)
- Plus de 65 ans	16.2 (22)	18.9 (25)	13.0 (18)	7.2 (9)	9.0 (13)	7.3 (13)
<i>Diazépam, n*</i>	893	944	1 010	1 034	1 127	1 377
- Hors AMM, % (n)	30.5 (272)	26.1 (246)	25.7 (260)	28.8 (298)	27.8 (313)	23.7 (326)
- Moins de 65 ans	33.6 (243)	28.8 (227)	28.2 (238)	32.3 (281)	30.7 (292)	26.9 (307)
- Plus de 65 ans	17.2 (29)	12.2 (19)	13.2 (22)	10.4 (17)	12.0 (21)	8.1 (19)
<i>Ethyle loflazépate, n*</i>	369	345	335	351	330	278
- Hors AMM, % (n)	15.2 (56)	18.0 (62)	15.8 (53)	12.8 (45)	14.6 (48)	13.0 (36)
- Moins de 65 ans	18.4 (45)	21.0 (51)	17.4 (40)	15.6 (38)	16.6 (38)	16.0 (29)
- Plus de 65 ans	8.8 (11)	10.8 (11)	12.4 (13)	6.5 (7)	9.9 (10)	7.2 (7)
<i>Lorazépam, n*</i>	5 056	4 906	4 872	4 787	4 726	4 592
- Hors AMM, % (n)	23.0 (1 163)	23.1 (1 135)	22.1 (1 078)	22.7 (1 086)	22.5 (1 065)	18.9 (866)
- Moins de 65 ans	27.3 (459)	28.3 (462)	27.2 (438)	27.2 (444)	27.8 (458)	25.8 (420)
- Plus de 65 ans	20.9 (704)	20.6 (673)	19.6 (640)	20.4 (642)	19.7 (607)	15.1 (446)
<i>Nordazépam, n*</i>	403	394	394	387	348	343
- Hors AMM, % (n)	21.1 (85)	18.0 (71)	20.8 (82)	23.5 (91)	20.7 (72)	20.1 (69)
- Moins de 65 ans	22.6 (65)	21.4 (60)	22.6 (66)	26.4 (74)	23.6 (58)	23.0 (57)
- Plus de 65 ans	17.4 (20)	9.7 (11)	15.9 (16)	15.9 (17)	13.7 (14)	12.6 (12)
<i>Oxazépam, n*</i>	2 703	2 832	3 118	3 389	3 640	4 392
- Hors AMM, % (n)	22.9 (619)	23.3 (660)	22.8 (710)	23.7 (804)	23.8 (867)	21.3 (937)
- Moins de 65 ans	28.3 (475)	28.5 (507)	28.8 (562)	29.6 (638)	30.2 (686)	27.6 (726)
- Plus de 65 ans	14.0 (144)	14.5 (153)	12.7 (148)	13.5 (166)	13.3 (181)	12.0 (211)
<i>Prazépam, n*</i>	3 202	3 367	3 388	3 520	3 510	3 421
- Hors AMM, % (n)	13.6 (436)	13.2 (445)	13.6 (462)	14.2 (500)	13.7 (481)	12.0 (409)
- Moins de 65 ans	15.5 (370)	14.8 (374)	15.8 (400)	16.1 (425)	15.2 (407)	13.8 (354)
- Plus de 65 ans	8.1 (66)	8.5 (71)	7.3 (62)	8.6 (75)	8.8 (74)	6.4 (55)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Hypnotiques</b>						
<i>Estazolam, n*</i>	129	122	120	131	190	230
- Hors AMM, % (n)	51.2 (66)	50.8 (62)	44.2 (53)	54.9 (72)	45.8 (87)	49.1 (113)
- Moins de 65 ans	58.7 (37)	51.7 (31)	50.0 (28)	54.8 (34)	47.3 (53)	46.3 (62)
- Plus de 65 ans	43.9 (29)	50.0 (31)	39.1 (25)	55.1 (38)	43.6 (34)	53.1 (51)
<i>Flunitrazépam, n*</i>	152	132	129	103	96	88
- Hors AMM, % (n)	61.8 (94)	62.9 (83)	65.1 (84)	61.2 (63)	59.4 (57)	65.9 (58)
- Moins de 65 ans	67.6 (71)	65.6 (63)	68.8 (66)	61.8 (47)	60.8 (45)	67.1 (48)
- Plus de 65 ans	48.9 (23)	55.6 (20)	54.6 (18)	59.3 (16)	54.6 (12)	58.8 (10)
<i>Loprazolam, n*</i>	684	653	636	640	822	918
- Hors AMM, % (n)	39.6 (271)	43.3 (283)	46.4 (295)	41.7 (267)	39.9 (328)	41.1 (377)
- Moins de 65 ans	37.4 (141)	44.7 (172)	47.1 (170)	42.2 (152)	41.0 (201)	43.1 (239)
- Plus de 65 ans	42.4 (130)	41.4 (111)	45.5 (125)	41.1 (115)	38.3 (127)	38.0 (138)
<i>Lormétazépam, n*</i>	1610	1683	1773	1792	1914	2087
- Hors AMM, % (n)	50.9 (820)	52.1 (877)	50.9 (902)	52.2 (935)	52.1 (998)	54.5 (1137)
- Moins de 65 ans	50.9 (568)	54.3 (617)	51.4 (626)	53.1 (662)	55.1 (724)	56.6 (829)
- Plus de 65 ans	50.9 (252)	47.6 (260)	49.8 (276)	50.1 (273)	45.7 (274)	49.5 (308)
<i>Nitrazépam, n*</i>	214	188	189	183	202	212
- Hors AMM, % (n)	82.7 (177)	80.8 (151)	88.4 (167)	80.3 (147)	80.2 (162)	81.6 (173)
- Moins de 65 ans	78.6 (66)	80.1 (60)	89.5 (68)	76.1 (54)	77.1 (74)	81.2 (95)
- Plus de 65 ans	85.4 (111)	79.8 (91)	87.6 (99)	83.0 (93)	83.0 (88)	82.1 (78)
<i>Témazépam, n*</i>	82	90	81	99	131	101
- Hors AMM, % (n)	41.5 (34)	30.0 (27)	27.2 (22)	37.4 (37)	22.1 (29)	18.8 (19)
- Moins de 65 ans	45.5 (25)	25.8 (16)	27.8 (15)	37.0 (27)	23.3 (21)	20.8 (15)
- Plus de 65 ans	33.3 (9)	39.3 (11)	25.9 (7)	38.5 (10)	19.5 (8)	13.8 (4)
<b>Apparentés benzo</b>						
<i>Zolpidem, n*</i>	8 799	8 890	9 027	9 364	9 412	9 496
- Hors AMM, % (n)	53.8 (4 732)	53.1 (4 723)	52.9 (4 778)	53.8 (5 038)	54.3 (5 106)	54.1 (5 139)
- Moins de 65 ans	54.7 (2 811)	53.1 (2 765)	53.0 (2 765)	53.9 (2 908)	54.6 (2 943)	54.5 (2 954)
- Plus de 65 ans	52.5 (1 921)	53.1 (1 958)	52.9 (2 013)	53.7 (2 130)	53.8 (2 163)	53.6 (2 185)
<i>Zopiclone, n*</i>	6 128	6 041	6 153	6 316	6 704	6 812
- Hors AMM, % (n)	24.5 (1 501)	24.1 (1 457)	38.5 (2 368)	23.8 (1 506)	23.3 (1 559)	24.4 (1 663)
- Moins de 65 ans	25.9 (900)	25.2 (854)	39.8 (1 388)	24.3 (880)	25.0 (950)	26.0 (1 003)
- Plus de 65 ans	22.7 (601)	22.8 (603)	36.8 (980)	23.2 (626)	20.9 (609)	22.3 (660)
<b>Myorelaxant</b>						
<i>Tétrazépam, n*</i>	5 747	5 689	6 010	6 259	5 901	-
- Hors AMM, % (n)	21.9 (1 260)	22.0 (1 254)	21.7 (1 304)	22.5 (1 407)	22.0 (1 300)	-
- Moins de 65 ans	22.8 (1 115)	23.0 (1 112)	22.5 (1 149)	23.2 (1 238)	22.8 (1 149)	-
- Plus de 65 ans	17.1 (145)	16.7 (142)	17.2 (155)	18.4 (169)	17.4 (151)	-
<b>Anticonvulsivant</b>						
<i>Clonazépam, n*</i>	3 965	3 917	4 014	4 209	3 771	1 208
- Hors AMM, % (n)	24.0 (950)	23.2 (907)	21.4 (860)	21.8 (919)	20.5 (772)	20.5 (248)
- Moins de 65 ans	28.4 (720)	27.3 (678)	25.1 (643)	26.1 (702)	24.7 (594)	25.3 (202)
- Plus de 65 ans	16.1 (230)	16.0 (229)	15.0 (217)	14.3 (217)	13.0 (178)	11.2 (46)

\* Sujets réguliers, défini par plus de 2 délivrances, indépendamment d'une interruption de traitement (64 jours sans délivrance pour une benzodiazépine anxiolytique et clonazépam et 42 jours pour une benzodiazépine hypnotique et myorelaxante)

Annexe III.12 : proportion moyenne du nombre de sujets utilisant les benzodiazépines hors AMM pour la période 2007-2012



## Annexe IV

### Niveaux de risque pour la conduite automobile attribués aux benzodiazépines

(Extrait de l'arrêté du 8 août 2008, pris pour l'application de l'article R. 5121-139 du Code de la santé publique, qui donne la liste complète de toutes les substances actives possédant des effets sur les capacités à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.)

Alprazolam	Niveau 2
Bromazépam	Niveau 2
Brotizolam	Niveau 3
Clobazam	Niveau 2
Clonazépam	Niveau 2 (formes orales) Niveau 3 (formes parentérales)
Clorazépate	Niveau 2 (formes orales) Niveau 3 (formes parentérales et formes orales dosées à 20 mg et plus)
Chlordiazépoxide	Niveau 2
Clotiazépam	Niveau 2
Diazépam	Niveau 2 (formes orales) Niveau 3 (formes parentérales et formes orales dosées à 10 mg)
Estazolam	Niveau 3
Flunitrazépam	Niveau 3
Flurazépam	Niveau 3
Loflazépate	Niveau 2
Loprazolam	Niveau 3
Lorazépam	Niveau 2 Niveau 3 (formes à 2,5 mg)
Lormétazépam	Niveau 3
Médazépam	Niveau 2
Midazolam	Niveau 3
Nitrazépam	Niveau 3
Nordazépam	Niveau 2 Niveau 3 (formes à 15 mg)
Oxazépam	Niveau 2 Niveau 3 (formes à 50 mg)
Prazépam	Niveau 2 Niveau 3 (formes à 40 mg)
Témazépam	Niveau 3
Tétrazépam	Niveau 2
Tofisopam	Niveau 2
Triazolam	Niveau 3
Zolpidem	Niveau 3
Zopiclone	Niveau 3

Pictogrammes associés au niveau de risque pour la conduite automobile :



## Annexe V Actions réalisées par les autorités sanitaires

### ⇒ Flunitrazépam (Rohypnol)

Risques identifiés par le réseau d'addictovigilance	Années 1990 : <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ abus et de détournement important chez les toxicomanes ;</li> <li>◆ soumission chimique.</li> </ul>
Actions mises en œuvre par l'ANSM	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1996 : retrait du Rohypnol 2 mg.</li> <li>◆ 1996 : restriction de l'utilisation de l'indication thérapeutique du Rohypnol 1 mg aux « troubles sévères du sommeil ».</li> <li>◆ 1999 : modification de la galénique.</li> <li>◆ 1999 : réduction de la taille du conditionnement.</li> <li>◆ 2001 : prescription sur ordonnance sécurisée et durée maximale de prescription limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours.</li> <li>◆ 2013 : information et recommandations sur l'arrêt de commercialisation du Rohypnol.</li> </ul>
Impact des différentes mesures	<p>Sur la consommation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ entre 1997 et 1999 : diminution de 40 % de la consommation du Rohypnol 1 mg ;</li> <li>◆ <b>entre 2000 et 2009 : chute des ventes de près de 94 % ;</b></li> <li>◆ estimation du nombre de patients en 2010 : 133 491.</li> </ul> <p>Sur l'abus et l'usage détourné chez les toxicomanes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ diminution significative du nombre de cas d'abus et de détournement ;</li> <li>◆ persistance de l'abus chez des anciens consommateurs : 1<sup>er</sup> rang en termes d'indicateurs d'abus.</li> </ul> <p>Sur la soumission chimique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ plus d'utilisation du flunitrazépam depuis la modification galénique du comprimé.</li> </ul> <p>Sur le bon usage :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ respect non systématique des conditions de prescription et de délivrance.</li> </ul>

### ⇒ Clorazépate dipotassique (Tranxène)

Risques identifiés par le réseau d'addictovigilance	Enquête d'addictovigilance en 2003 : <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ abus et de détournement important chez les toxicomanes.</li> </ul>
Actions mises en œuvre par l'ANSM	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2003 : prescription du Tranxène 50 mg sur ordonnance sécurisée et durée maximale de prescription et de délivrance limitée à 28 jours.</li> <li>◆ 2005 : retrait du Tranxène 50 mg et mise sur le marché du Tranxène 20 mg.</li> <li>◆ 2005 : prescription du Tranxène 20 mg sur ordonnance sécurisée et durée maximale de prescription et de délivrance limitée à 28 jours.</li> </ul>
Impact des différentes mesures	Les mesures mises en œuvre ont eu un impact positif : les indicateurs de détournement et d'abus ont nettement diminué.
Actions à mener	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Maintien de la surveillance par le réseau des CEIP.</li> </ul>

## ⇒ Zolpidem (Stilnox)

Risques identifiés par le réseau d'addictovigilance	<p>Enquête 2002 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ mise en évidence d'un risque d'abus et de dépendance au sein de 2 types de population :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- dépendance et abus chez des personnes consommant le zolpidem dans une finalité hypnotique,</li> <li>- dépendance et abus chez des personnes consommant le zolpidem pour rechercher des effets psychiques positifs ;</li> </ul> </li> </ul> <p>Enquête 2011 couvrant la période 2003/10 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ confirmation de ces deux types de population ;</li> <li>◆ mise en évidence d'un profil particulier du zolpidem par rapport aux autres bzd : apparition d'effets paradoxaux non observés avec les autres bzd et cas de dépendance de sévérité importante (consommation de doses particulièrement élevées).</li> </ul>
Actions mises en œuvre par l'ANSM	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2004 : modification du RCP : ajout du risque « Pharmacodépendance » et renforcement de la rubrique « Mise en garde et précautions d'emploi ».</li> </ul>
Impact des différentes mesures	<p>La modification du RCP en 2004 n'a pas eu d'impact. L'actualisation de l'enquête d'addictovigilance montre :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ la persistance des risques identifiés en 2002, avec une aggravation des cas de dépendance : 2<sup>ème</sup> rang pour l'indicateur « Dose/ 2 AMM » ;</li> <li>◆ la caractérisation d'un profil particulier du zolpidem (effets paradoxaux+++);</li> <li>◆ le non respect des conditions de prescription et de délivrance.</li> </ul>
Actions à mener	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Mieux encadrer la prescription du zolpidem : proposition de rendre obligatoire la prescription du zolpidem sur ordonnance sécurisée.</li> <li>◆ Informer l'Assurance maladie sur l'émergence de l'abus de zolpidem afin de renforcer sa surveillance.</li> <li>◆ Demander au laboratoire des données sur la pharmacologie et la pharmacodynamie du zolpidem.</li> <li>◆ Maintien de la surveillance par le réseau des CEIP.</li> </ul>

## ⇒ Anxiolytiques

### Alprazolam

Risques identifiés par le réseau d'addictovigilance	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Risque d'abus et de détournement en augmentation (toxicomanes et patients âgés présentant des comorbidités psychiatriques) : 1<sup>er</sup> rang pour l'indicateur « Souffrance à l'arrêt ».</li> <li>◆ Recours fréquent comme produit de coupage à l'héroïne.</li> </ul>
Actions à mener	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Maintien de la surveillance par le réseau des CEIP.</li> </ul>



## Bromazépam

Risques identifiés par le réseau d'addictovigilance	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Risques d'abus et de détournement important : 3<sup>ème</sup> rang pour la majorité des indicateurs de détournement.</li> <li>◆ Soumission chimique : 3<sup>ème</sup> rang parmi les benzodiazépines.</li> </ul>
Actions mises en œuvre par l'ANSM	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2004 : modification du RCP : ajout du risque « Pharmacodépendance » et renforcement de la rubrique « Mise en garde et précautions d'emploi ».</li> </ul>
Actions à mener	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Maintien de la surveillance par le réseau des CEIP.</li> </ul>

## Clonazépam (Rivotril)

Le clonazépam est indiqué dans la prise en charge de l'épilepsie. Toutefois, les différentes enquêtes d'addictovigilance ont montré que le clonazépam est prescrit dans près de 90 % dans d'autres indications, en particulier dans la prise en charge des douleurs mais également dans diverses pathologies.

Risques identifiés par le réseau d'addictovigilance	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Abus et détournement en particulier chez les toxicomanes.</li> <li>◆ Soumission chimique : 1<sup>er</sup> rang / les benzodiazépines.</li> <li>◆ Prescription hors-AMM (90 % des cas).</li> <li>◆ Emergence d'un trafic à destination de pays tiers (Afrique du Nord).</li> </ul>
Actions mises en œuvre par l'ANSM	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2008 : mise en place d'un PGR national : <ul style="list-style-type: none"> <li>- réduction du conditionnement,</li> <li>- lettre aux prescripteurs sur le bon usage,</li> <li>- ajout d'un colorant dans la solution buvable pour limiter le risque de soumission chimique.</li> </ul> </li> <li>◆ 2010 : restriction de la durée maximale de prescription à 12 semaines.</li> <li>◆ 2011 : prescription sur ordonnance sécurisée.</li> <li>◆ 2011 : mise au point sur l'arrêt de l'utilisation hors AMM du clonazépam notamment dans la douleur, les troubles anxieux et les troubles du sommeil (novembre 2011).</li> <li>◆ 2012 : restriction de la prescription initiale réservée aux neurologues et pédiatres.</li> </ul>
Impact des différentes mesures	<p>Les mesures mises en place entre 2008 et 2011 n'ont pas eu d'impact sur les différents risques identifiés. Le clonazépam est en 2<sup>ème</sup> position pour 3 indicateurs de détournement en 2011. Le clonazépam demeure prescrit dans près de 90 % des cas en dehors des indications de l'AMM.</p> <p>En outre, depuis 2010, il a été constaté une augmentation du trafic du Rivotril®, en particulier de la forme comprimé, reposant essentiellement sur la falsification d'ordonnances.</p> <p>Toutefois, le clonazépam est passé de la 2<sup>ème</sup> place en 2010 à la 5<sup>ème</sup> place en 2011 des médicaments retrouvés sur les ordonnances suspectes falsifiées présentées aux pharmaciens d'officine (OSIAP 2011).</p>
Actions à mener	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Maintien de la surveillance par le réseau des CEIP et l'Assurance maladie.</li> </ul>



## Glossaire

**AE:** Antiépileptique

**AMM:** Autorisation de Mise sur le Marché

**BNPV:** Banque Nationale de Pharmacovigilance

**BZD:** Benzodiazépines

**CEIP – Addictovigilance:** Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance. 13 CEIP constituent le réseau français d'addictovigilance

**CNAM:** Caisse Nationale d'Assurance Maladie

**CNAMTS:** Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

**CPD:** Conditions de Prescription et de Délivrance

**CRPV:** Centre Régional de Pharmacovigilance. 31 CRPV constituent le réseau français de pharmacovigilance

**DDJ:** Dose Définie Journalière. La DDJ est une unité de mesure internationale qui représente la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication principale pour un adulte de 70 kg

**EGB:** Échantillon Généraliste des Bénéficiaires. Échantillon au 1/97<sup>e</sup> de l'ensemble des prestations donnant lieu à un remboursement de l'assurance maladie pour les sujets affiliés au régime général, mutuelle sociale agricole et régime des salariés indépendants. Cet échantillon est représentatif au niveau national des dépenses de santé. Les données disponibles sont individualisées et anonymisées par bénéficiaire.

**EI:** Effet Indésirable

**EIG:** Effet Indésirable Grave

**FDA:** Food and Drug Administration

**IQR:** Intervalle Interquartile

**MR:** Myorelaxant

**OPEMA:** Observatoire des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire (enquête annuelle des CEIP)

**OPPIDUM:** Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (enquête annuelle des CEIP)

**OR:** Odds Ratio ou rapport des chances ou des cotes, est le rapport de l'odds (« cote ») d'un événement dans un groupe A (ex : sujets traités) divisé par l'odds d'un événement dans un groupe B (ex : groupe témoin).

**RCP:** Résumé des caractéristiques du produit

**SD:** Standard déviation ou écart-type

**SNIIRAM:** Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie

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

