

ADELFB Bruxelles

12-14 septembre 2012

« Prescription de benzodiazépines au Luxembourg entre 1995 et 2006 : consommateurs à haut dosage »

V. Bocquet - Centre de Compétences en Méthodologie et Statistique, CRP-Santé, Luxembourg

J.M. Cloos - ZithaKlinik, Luxembourg

I. Rolland-Portal - Ministère de la Sécurité Sociale, Luxembourg

P. Koch - Ministère de la Sécurité Sociale, Luxembourg

G. Chouinard - Département de Psychiatrie et Médecine, Université McGill, Montréal, Canada



Qu'est-ce que les benzodiazépines ? (Shader et Greenblatt, 1993)

Les benzodiazépines (BZD) sont utilisés contre

- l'anxiété,
- l'insomnie,
- l'agitation psychomotrice,
- Les convulsions,
- les spasmes,
- ou dans le contexte d'un syndrome de sevrage alcoolique.

But des BZD :

- provoquer un état de sédation ou
- pour leurs propriétés hypnotiques,
anxiolytiques,
antiépileptiques,
amnésiantes et
myorelaxantes.

Epidémiologie des benzodiazépines (Simon et coll., 1996, Zandstra et coll., 2002)

Prévalence de BZD : entre 2,2% et 17,6% selon les études.

Différence due

- à la définition de l'utilisation de BZD,
- à la longueur de la période d'observation ou
- au type d'études.

Le rapport homme/femme est de 1 pour 2 et reste constant dans toutes les études.

Il existe une augmentation de la consommation avec l'âge.

Du bon usage des benzodiazépines (Nelson et Chouinard, 1999)

Il existe une dose recommandée et une durée de traitement maximum :
2 à 12 semaines selon le type de BZD et selon le pays de prescription
(1 mois max aux USA)

La dose thérapeutique du BZD n'est pas problématique si on ne dépasse pas la durée d'utilisation.

Si dose > dose thérapeutique max → Abus

Si durée > durée max → Tolérance → Rechute

Du bon usage des benzodiazépines (Nelson et Chouinard, 1999)

Il existe une dose recommandée et une durée de traitement maximum :
2 à 12 semaines selon le type de BZD et selon le pays de prescription
(1 mois max aux USA)

La dose thérapeutique du BZD n'est pas problématique si on ne
dépasse pas la durée d'utilisation.

Si dose > dose thérapeutique max



Abus

Si durée > durée max



Tolérance



Rechute

Si dépendance à haut dosage



Arrêt du traitement si plus
d'indication clinique

Abus de BZD

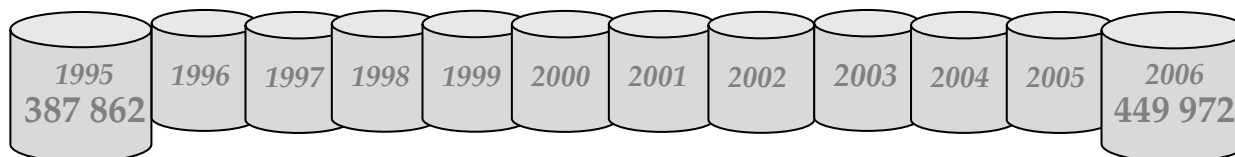


Fracture de la hanche, accident de la route,
suicide, augmentation incidence de cancer ...

Objectifs de l'étude

- Examiner des prescriptions de BZD à court et long termes,
- Estimer la prévalence de prescription de BZD,
- Etudier les utilisateurs à haut dosage et en particulier les utilisateurs à long terme (> 3 mois)

Base de données
médico-administratives
de la Sécurité Sociale
du Luxembourg



Filtre de la Sécurité sociale

Consommateurs de
benzodiazépines (BZD)
ou apparentés

58753 en 1995 et 78723 en 2006

Consommateurs de BZD de
18 ans et plus, résidents au
Lux entre 1995 et 2006

56009 en 1995 et 73882 en 2006

Exclus:
2744 patients en 1995 et
4841 en 2006

soit

Sujets résidents de 18 ans et plus
ayant reçu au moins une
prescription de BZD au cours de
la période (1995-2006) : 214170

DDD (Defined Daily Dose) : estimation de la **quantité journalière de principe actif** que reçoit un adulte (poids $\pm 70\text{kg}$).



Comparaison de la consommation de plusieurs médicaments.

Utilisateur à haut dosage (UHD) par année

$$\begin{cases} HDU_{i,k} = 1 & \text{if } \sum_j \frac{X_{i,j,k}}{Y_j} > 1 \\ HDU_{i,k} = 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

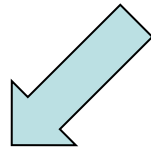
where $HDU_{i,k}$: Status of High Dose User for the patient i and year k

$X_{i,j,k}$: Yearly dose used in DDDs for patient i , benzodiazepine j and year k

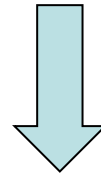
Y_j : Highest recommended yearly therapeutic dose in DDDs for the benzodiazepine j

Répartition des patients en 3 groupes

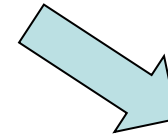
214170 patients



**G1 : groupe avec
délivrances à court terme.**
Durée de l'ensemble des
délivrances < 3 mois



**G2 : groupe avec
délivrances discontinues.**
Plusieurs délivrances avec
au moins un an entre deux
délivrances



**G3 : groupe avec
délivrances continues.**
Aucun arrêt de délivrance
avant la fin de l'étude ou
le décès

Analyses statistiques

- Statistiques descriptives
- Prévalence de BZD
- Analyse multivariable GEE (mesures répétées) d'être UHD chaque année
(Liang et Zeger, 1986)

Imputation multiple (quelques données manquantes)

Variables explicatives: Age, âge au premier BZD, sexe, année et type de principe actif.

Sélection du meilleur modèle : QIC (Pan, 2001).

Logiciel SAS (SAS System pour Windows, version 9.2; SAS Institute Inc., Cary, NC)

Figure 1. Evolution de la délivrance de substances actives de BZD au Luxembourg

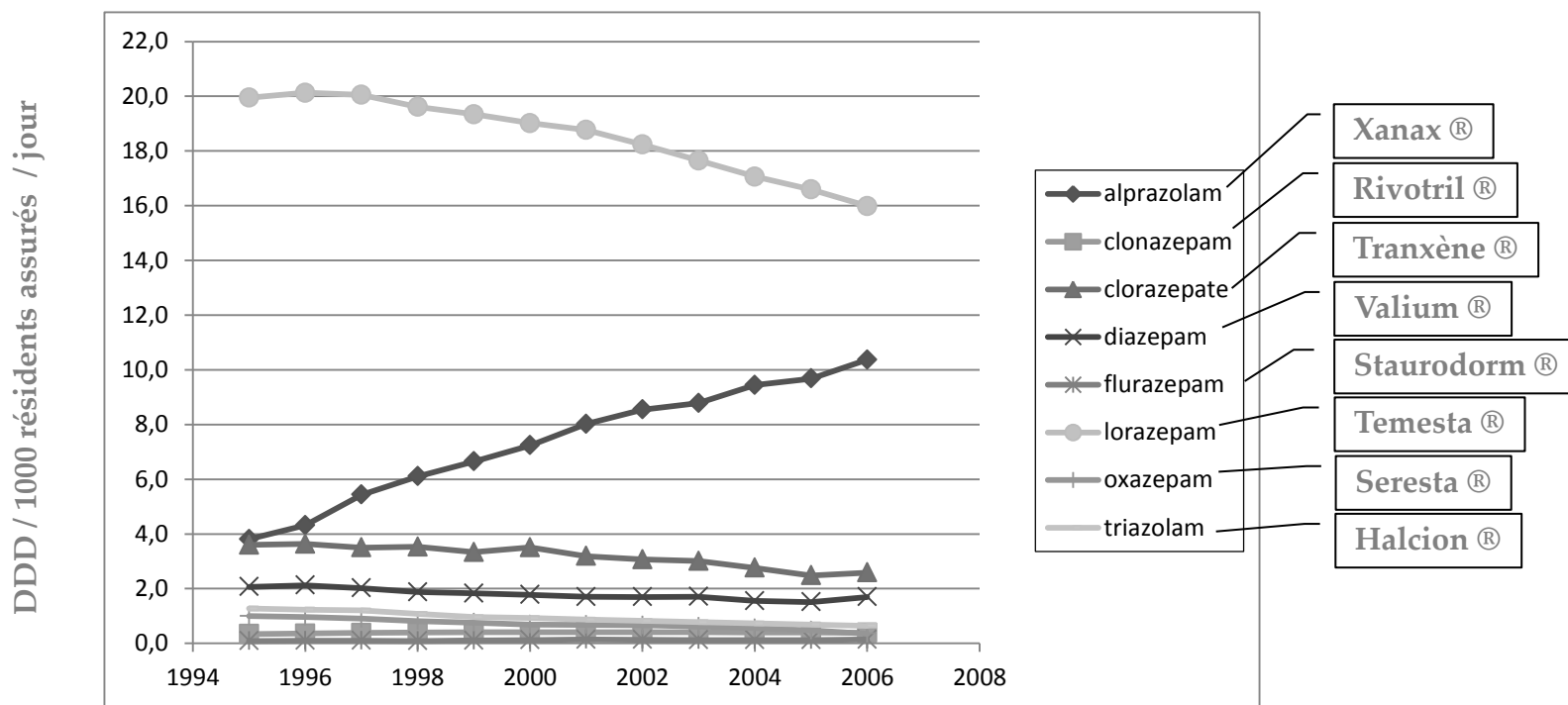


Table 1 : BZD et prévalence des UHD

Année	Prévalence de BZD	Prévalence d'UHD	Population assurée
1995	56 009 14,4%	3 570 0,9%	387 862
1996	59 601	3 637	393 113
1997	64 312	3 459	398 462
1998	65 982	3 587	403 996
1999	67 305	3 516	410 708
2000	67 871	3 487	418 182
2001	68 128	3 557	424 037
2002	69 284	3 610	428 457
2003	69 047	3 705	433 424
2004	70 255	3 709	439 628
2005	73 150	3 687	444 783
2006	73 882 16,4%	3 753 0,8%	449 972
Période	214 170	11 595 5,4% parmi les consommateurs de BZD	

Table 2. Données démographiques des prescriptions de BZD
 (n= 214,170)

	32,6%		49,0%		18,3%		Total	
	G1		G2		G3		Total	
	UHD	UHD	UHD	UHD	UHD	UHD	UHD	UHD
Sujets, N	69879	22	101339	3606	31357	7967	202575	11595
Femme, N (%)	34202 (48,9)	11 (50,0)	58324 (57,6)	2121 (58,8)	19763 (63,0)	5245 (65,8)	112289 (55,4)	7377 (63,6)
Age au 1er BZD prescrit, moy (Ecart-type)	44,5 (17,6)	60,4 (21,2)	46,8 (16,0)	54,6 (16,4)	61,1 (17,0)	62,0 (14,6)	48,2 (17,6)	59,7 (15,6)

Abréviations: UHD, Utilisateurs à haut dosage

Table 3 : Classe d'âge des patients BZD en 2006

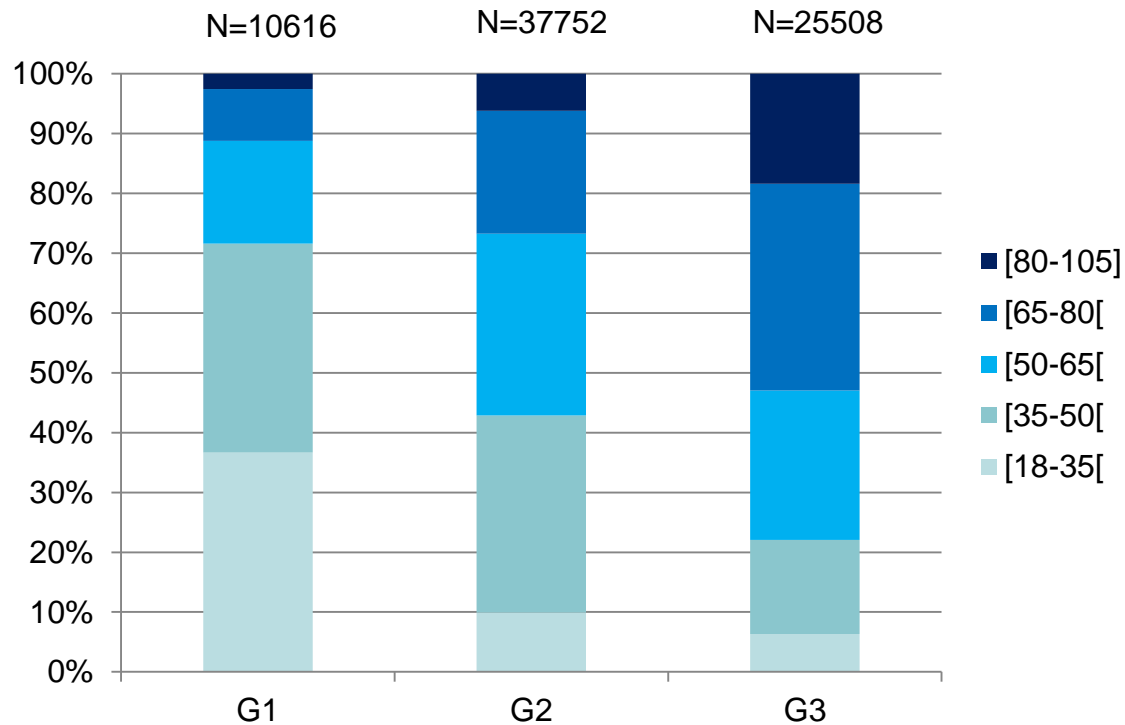


Table 4. Effet de la substance active sur le statut annuel d'UHD pour le groupe 3

<i>Substance active</i>	<i>Patient-année</i>	<i>OR ajusté [IC95%]</i>
Alprazolam	85062	Reference
Clonazepam	9077	0,44 [0,35-0,56]
Clorazepate	35381	0,87 [0,76-0,99]
Diazepam	15794	0,78 [0,65-0,94]
Flurazepam	2587	1,86 [1,09-3,18]
Lorazepam	166230	0,52 [0,47-0,58]
Oxazepam	9960	0,51 [0,40-0,64]
Triazolam	76165	140,56 [112,53-175,58]
Autres substances	435	1,53 [0,72-3,22]

* Ajustement sur l'année, le sexe, l'âge et l'âge au premier BZD

Près de 50% de la population luxembourgeoise a eu au moins une fois une prescription de BZD sur une période de 12 ans.

La prévalence de BZD ne diminue pas avec le temps au cours de la période malgré son lien avec des risques de santé publique. L'alprazolam est même en forte augmentation.

Certains types de BZD comme le triazolam sont beaucoup plus addictogènes que l'alprazolam chez des utilisateurs à long terme.

Des principes actifs associés à des probabilités très élevées d'être en haut dosage sont toujours prescrits à des utilisateurs à long terme.

References

- Liang, KY; Zeger, SL (1986) « Longitudinal Data Analysis Using Generalized Linear Models » *Biometrika*, 73(1), pp. 13-22.
- Nelson, J; Chouinard, G (1999) « Guidelines for the clinical use of benzodiazepines : pharmacokinetics, dependency, rebound and withdrawal » *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 6(2), pp. 69-83.
- Pan, W (2001) « Akaike's Information Criterion in Generalized Estimating Equations » *Biometrics*, 57: 120–125
- Shader, RI; Greenblatt, DJ (1993) « Use of Benzodiazepines in Anxiety Disorders », *New England Journal of Medicine*, 328(19), pp. 1398-501.
- Simon, GE; VonKorff, M; Barlow, W; Pabiniak, C; Wagner, E (1996) « Predictors of Chronic Benzodiazepine Use in a Health Maintenance Organization Sample », *Journal of Clinical Epidemiology*, 49(9), pp. 1067-73.
- Zandstra, SM; Furer, JW; van de Lisdonk, EH; van't, HM; Bor, JH; van Weel, C; Zitman, FG (2002) « Different study criteria affect the prevalence of benzodiazepine use », *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*; 37(3), pp. 139-44.

Je vous remercie pour votre attention

GEE modélisation

Les méthodes de sélection de modèles basés sur le maximum de vraisemblance, comme le critère largement utilisé, l'AIC (Critère d'Information d'Akaike) ne sont pas applicables directement aux GEE. Pan (2001) a proposé une méthode de sélection appelé QIC qui peut être utilisé pour sélectionner la meilleure structure de corrélation et la meilleure sous-série de variables explicatives.