

Sommaire

Remerciements	1
Résumé de la thèse.....	3
Thesis summary	5
Production scientifique.....	7
Sommaire.....	8
Liste des abréviations.....	10
1 Physiologie du sommeil et insomnie.....	11
1.1 Physiologie du sommeil.....	11
1.1.1 Cycle veille-sommeil	11
1.1.2 Principales voies neuronales impliquées dans la promotion des états de veille et de sommeil.....	12
1.1.3 Architecture du sommeil	15
1.2 Insomnie.....	18
1.2.1 Définition.....	18
1.2.2 Outils d'aide au diagnostic	20
1.2.3 Épidémiologie.....	21
1.2.4 Impact sur le fonctionnement et la santé.....	23
2 Traitement de l'insomnie.....	24
2.1 Approche non pharmacologique	24
2.2 Approche pharmacologique : les hypnotiques.....	28
2.2.1 Médicaments utilisés.....	28
2.2.2 Consommation en hypnotiques.....	34
3 Iatrogénie et recommandations de bon usage des hypnotiques chez le sujet âgé	37
3.1 Définitions.....	37
3.1.1 Bon usage du médicament.....	37
3.1.2 Iatrogénie.....	37
3.1.3 Effet indésirable médicamenteux (terme anglo-saxon : <i>adverse drug reaction</i>)	38
3.1.4 Évènement indésirable médicamenteux (terme anglo-saxon : <i>adverse drug event</i>)	38
3.1.5 Caractérisation des événements indésirables médicamenteux	39

3.2	Iatrogénie des hypnotiques chez le sujet âgé.....	39
3.2.1	Benzodiazépines et composés « z ».....	39
3.2.2	Principes actifs à propriétés antihistaminiques.....	41
3.3	Recommandations de bon usage des hypnotiques chez le sujet âgé.....	41
3.3.1	Stratégie générale.....	41
3.3.2	Particularités du sujet âgé.....	42
4	Travaux effectués dans le cadre de la thèse.....	43
4.1	Initiations de traitements hypnotiques chez le sujet âgé hospitalisé et reconduction sur l'ordonnance de sortie : étude observationnelle.....	43
4.1.1	Objectifs	43
4.1.2	Résumé de l'article	44
4.1.3	<i>Article : Sedative-hypnotic initiation and renewal at discharge in hospitalized older patients: an observational study. Bourcier E, Baptiste A, Borowik A, Zerbib L, Bonnet-Zamponi D, Tubach F, Fernandez C, Hindlet P.....</i>	46
4.1.4	Commentaires et perspectives	93
4.2	Interventions éducatives et réglementaires de promotion du bon usage des hypnotiques dans le traitement de l'insomnie : revue systématique de la littérature	100
4.2.1	Objectifs	100
4.2.2	Résumé de l'article	101
4.2.3	<i>Article : A systematic review of regulatory and educational interventions to reduce the burden associated with the prescriptions of sedative-hypnotics in adult treated for sleep disorders. Bourcier E, Korb-Savoldelli V, Hejblum G, Fernandez C, Hindlet P. PLoS ONE 2018.</i>	103
4.2.4	Commentaires et perspectives	133
5	Discussion générale.....	138
5.1	Prescriptions d'hypnotiques chez le sujet âgé hospitalisé : quelles réalités ?	138
5.2	Interventions de promotion du bon usage des hypnotiques : quelle stratégie ? ..	140
5.3	Perspectives pour la promotion du bon usage des hypnotiques chez le sujet âgé hospitalisé	142
	Conclusion.....	151
	Bibliographie	154
	Table des illustrations	166
	Table des tableaux.....	167

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BMAL 1 : *Brain and Muscle ARNT-Like 1*

CLOCK : *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*

CRH : Compte-Rendu d'Hospitalisation

DDJ : Dose Définie Journalière

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

ESPS : Enquête Santé Protection Sociale

GABA : *Gamma Amino Butyric Acid* (Acide Gamma Amino Butyrique)

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Hazard Ratio

ICSD : *International Classification of Sleep Disorders* (Classification Internationale des Troubles du Sommeil)

IQSP : Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh

IRDES : Institut de Recherche et de Documentation en Économie de la Santé

ISI : Index de Sévérité de l'Insomnie

MMSE : *Mini Mental State Examination*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

TCC : Thérapie Cognitive et Comportementale

1 Physiologie du sommeil et insomnie

1.1 Physiologie du sommeil

1.1.1 Cycle veille-sommeil

Le modèle classiquement utilisé pour expliquer l'alternance des états de veille et de sommeil et ayant servi de base pour le développement de modèles plus complexes est celui décrit par Borbély en 1982 (1,2). Selon ce modèle, deux processus interagissent : un processus homéostatique S rendant compte de la pression de sommeil et un processus circadien C. L'interaction entre ces deux processus est présentée en figure 1. La pression de sommeil s'accroît à mesure que la durée de l'éveil s'allonge puis diminue tout au long de la période de sommeil. Elle oscille ainsi entre deux seuils haut et bas selon un rythme circadien (1,2).

La genèse des rythmes circadiens repose, au niveau moléculaire, sur un système de boucles de rétrocontrôle négatif et positif régulant la production de différents facteurs de transcription sur une période de 24,2 heures chez l'être humain. Les protéines CLOCK (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) et BMAL 1 (*Brain and Muscle ARNT-Like 1*), produits des gènes « horloge », sont au centre de ces mécanismes (3,4).

Le fonctionnement de l'horloge biologique est autonome mais subit en permanence un processus de recalage de phase pour rester synchronisé sur l'alternance jour / nuit. En particulier, les signaux lumineux transmis aux noyaux suprachiasmatiques par le biais du tractus rétino-hypothalamique ont la capacité de modifier l'expression de ces gènes « horloge » (5). En réponse aux informations relatives à la présence de lumière, les noyaux suprachiasmatiques envoient des projections inhibitrices vers le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, empêchant ce dernier de stimuler l'épiphyse et donc la sécrétion de mélatonine. En l'absence de stimulation lumineuse, cette inhibition est levée et la mélatonine sécrétée inhibe à son tour l'activité des noyaux suprachiasmatiques (6,7).

L'endormissement survient lorsque la pression de sommeil atteint son seuil haut et que la pression d'éveil chute, environ deux heures après le début de la sécrétion de mélatonine. L'éveil survient lorsque la pression de sommeil atteint son seuil bas et que la pression d'éveil réaugmente, la sécrétion de mélatonine étant à ce moment retombée à son niveau minimal (1,2,7).

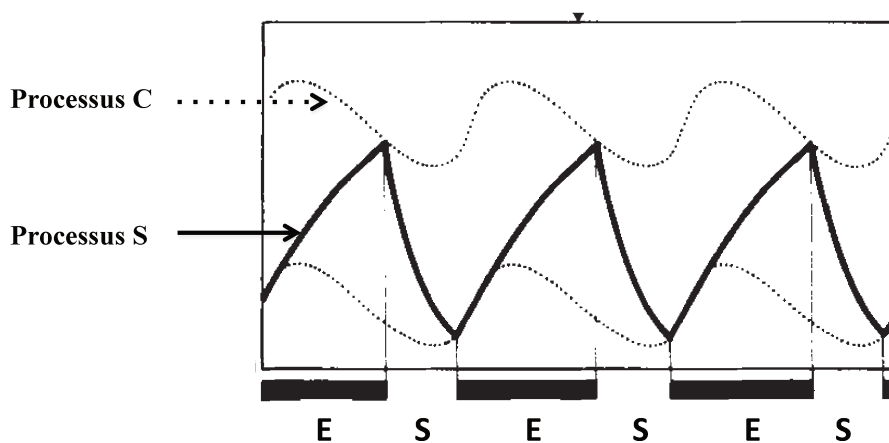


Figure 1. Modèle de régulation du sommeil à deux processus : circadien et homéostatique.
E : éveil, S : sommeil. Adapté de (1).

1.1.2 Principales voies neuronales impliquées dans la promotion des états de veille et de sommeil

Promotion de l'état de veille :

Elle sollicite différentes populations neuronales localisées au niveau du tronc cérébral, de l'hypothalamus et du télencéphale basal (8) :

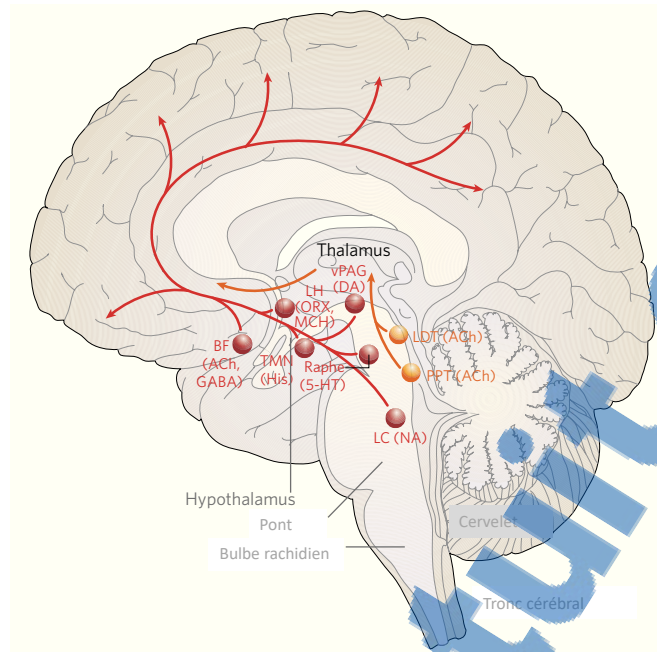
- Les neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé ;
- Les neurones noradrénergiques du locus coeruleus ;
- Les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale, de la substance noire et de la substance grise périaqueducule ;

- Les neurones cholinergiques des noyaux du tegmentum pontique et des noyaux de Meynert ;
- Les neurones histaminergiques des noyaux tubéromamillaires ;
- Les neurones à orexine de l'hypothalamus latéral ;
- Les neurones glutamatergiques de la formation réticulée.

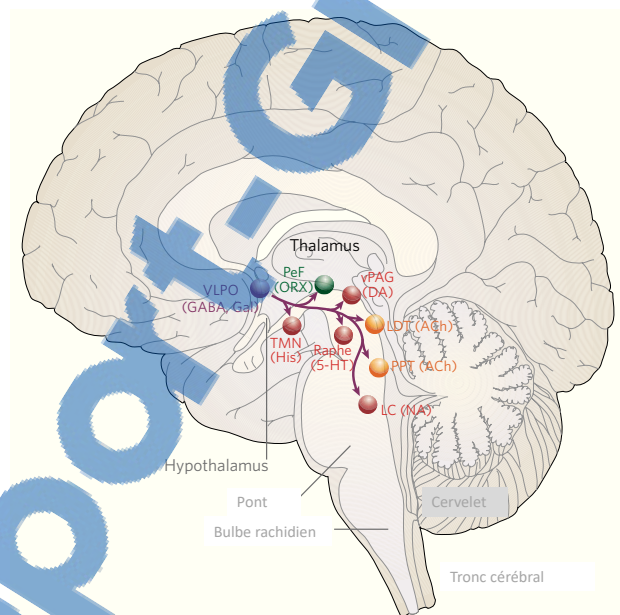
Les principales efférences cérébrales de ces neurones sont présentées en figure 2a.

Promotion de l'état de sommeil :

Elle est principalement médiée par l'activité inhibitrice des neurones GABAergiques (*Gamma Amino Butyric Acid*) et des neurones à galanine du noyau préoptique ventrolatéral sur les différentes structures impliquées dans la promotion de l'éveil (8). Les informations transmises par les projections des noyaux suprachiasmatiques et l'action de l'adénosine accumulée pendant la veille seraient, entre autres, à l'origine de l'activation des neurones du noyau préoptique ventrolatéral (8,9). Les principales efférences cérébrales de ces neurones sont présentées en figure 2b.



a.



b.

Figure 2. Efférences des structures cérébrales impliquées dans la promotion de l'état de veille (a) et dans l'induction du sommeil (b).

BF : Télencéphale basal ; vPAG : Substance grise périaqueducule ventrale ; LH : hypothalamus latéral ; LDT : tegmentum dorso-latéral ; PPT : tegmentum pontique ; TMN : noyaux tubéromamillaires ; LC : locus cœruleus ; VLPO : aire préoptique ventrale ; PeF : aire périfornicale ; ACh : acétylcholine ; ORX : orexine ; MCH : hormone de mélan-concentration ; DA : dopamine ; NA : noradrénaline ; His : histamine ; 5-HT : sérotonine ; GABA : acide gamma amino butyrique ; Ga : galanine. D'après (10).

1.1.3 Architecture du sommeil

1.1.3.1 Les différents stades de sommeil

La nomenclature proposée en 2007 par l'*American Academy of Sleep Medicine* distingue (11) :

- Le stade W (*wakefulness*) : éveil;
- Le stade N ou NREM (*Non Rapid Eye Movement*) : sommeil sans mouvement oculaire rapide correspondant au **sommeil lent**, subdivisé en stades N1, N2 et N3 ;
- Le stade R ou REM (*Rapid Eye Movement*) : sommeil avec mouvements oculaires rapides correspondant au **sommeil paradoxal**.

Chaque stade est caractérisé par un aspect typique à l'électroencéphalogramme, l'électromyogramme et l'électrooculogramme.

L'alternance des périodes passées en stade N1, N2, N3, R et W au cours du sommeil ainsi que la durée de chacune de ces périodes peuvent être représentées graphiquement. Le tracé correspondant est appelé **hypnogramme**. L'alternance des stades N et R de sommeil revêt un caractère cyclique et suit un rythme ultradien dont la période est d'environ 90 minutes chez l'être humain. L'organisation des cycles varie au cours du sommeil : en conditions normales, les deux ou trois premiers cycles sont principalement passés en stade N3 (sommeil lent profond) alors que les suivants sont marqués par l'alternance stades N1, N2 et R (sommeil lent léger et sommeil paradoxal) (9).

1.1.3.2 Paramètres descriptifs

Plusieurs paramètres utiles à la description qualitative et quantitative du sommeil d'un individu peuvent être objectivés à partir de l'observation d'un hypnogramme (12) :

- Le **délai d'endormissement** : temps écoulé entre le coucher et l'apparition du premier stade de sommeil ;
- Le **temps total de sommeil** : temps passé aux stades N1, N2, N3 et R ;
- Le **temps total d'éveil** : temps passé au stade W ;
- L'index d'**efficacité du sommeil** : temps total de sommeil rapporté au temps total passé au lit (somme du temps total de sommeil et du temps total d'éveil incluant la latence d'endormissement, les éveils intra-sommeil et le temps passé au lit après avoir dormi) ;
- L'index d'**efficience du sommeil** : temps total de sommeil rapporté à la période totale de sommeil (excluant la période de latence d'endormissement et le temps passé au lit après avoir dormi)
- Le **pourcentage de temps passé à chaque stade** par rapport au temps total de sommeil.

1.1.3.3 Évolution de l'architecture du sommeil au cours du vieillissement

Le vieillissement est associé à une évolution de l'architecture du sommeil, qui s'opère de façon physiologique, en dehors de toute composante pathologique. Les principales modifications observées sont : une augmentation du délai d'endormissement, une augmentation du nombre d'éveils nocturnes, une diminution du temps total de sommeil avec diminution du temps passé aux stades N3 et R ainsi qu'une diminution de l'index d'efficacité du sommeil. La plupart de ces changements semble intervenir avant 60 ans puis se stabiliser, à l'exception de la diminution de l'index d'efficacité du sommeil qui continuerait à diminuer au-delà. Le vieillissement est aussi marqué par l'apparition d'une avance de phase se traduisant par un

endormissement plus précoce dans la soirée et un réveil matinal plus précoce que chez le sujet jeune (13–15). Une comparaison des profils de sommeil du sujet jeune et du sujet âgé est proposée en figure 3.

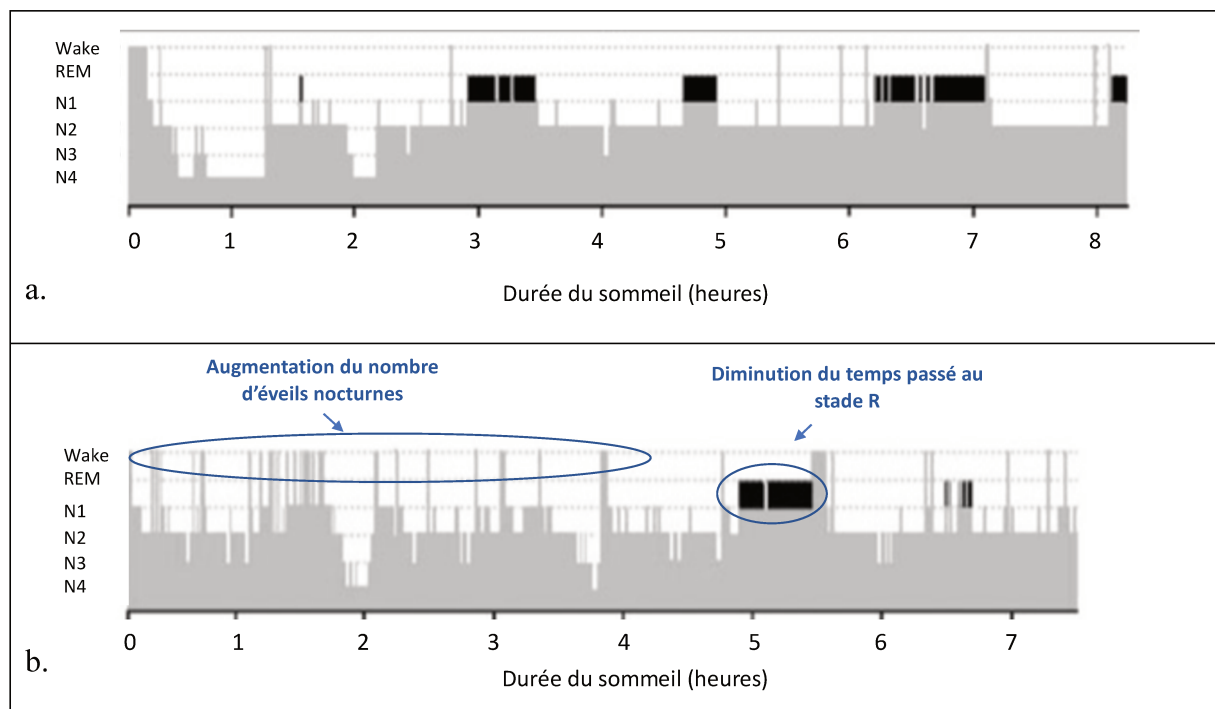


Figure 3. Hypnogramme d'un sujet jeune (a) et d'un sujet âgé (b).

Wake : éveil ; REM : *Rapid Eye Movement* ; N1 à N4 : *Non Rapid Eye Movement*. D'après (16).

1.2 Insomnie

1.2.1 Définition

Les classifications des troubles du sommeil les plus récentes sont celles du DMS-V (17) et la troisième édition de la classification internationale des troubles du sommeil ICSD-3 (table 1) (18). Selon ces deux classifications, l'insomnie correspond à une plainte du patient sur l'un ou plusieurs des éléments suivants, malgré un contexte propice au sommeil :

- Difficulté d'endormissement ;
- Difficulté à maintenir le sommeil ;
- Réveil plus précoce que celui souhaité ;
- Sommeil de mauvaise qualité (non réparateur).

Ces symptômes sont associés à des répercussions diurnes négatives telles que difficulté de concentration, irritabilité, somnolence et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble du sommeil, une autre affection somatique ou psychiatrique ou la prise de substances. Ils surviennent au moins trois fois par semaine. Le caractère chronique de l'insomnie est défini par une persistance des symptômes sur une période d'au moins trois mois.

Table 1. Définition de l'insomnie selon le DSM V (17) et l'ICSD-3 (18).

DSM-V	ICSD-3
Critère A La plainte essentielle concerne une insatisfaction liée à la quantité ou à la qualité du sommeil associée à au moins un des symptômes suivants : 1. Difficulté d'endormissement 2. Difficulté de maintien du sommeil 3. Réveil matinal précoce avec une incapacité à se rendormir	Critère A Le patient se plaint, ou l'entourage observe au moins un des éléments suivants : 1. Difficulté à s'endormir 2. Difficulté de maintien du sommeil 3. Réveil plus précoce que l'horaire désiré 4. Refus d'aller se coucher à un horaire approprié 5. Difficulté à dormir sans l'intervention d'un des parents
Critère B La perturbation du sommeil est à l'origine d'une détresse marquée ou d'une altération du fonctionnement dans les domaines social, professionnel, éducatif, scolaire ou dans d'autres domaines importants	Critère B Le patient se plaint d'au moins un des éléments suivants au cours de la journée, liée aux difficultés de sommeil nocturnes : 1. Fatigue ou mal-être 2. Troubles de l'attention, de la concentration ou de la mémoire 3. Altération de la vie sociale, familiale, professionnelle ou fléchissement des résultats scolaires 4. Troubles de l'humeur ou irritabilité 5. Somnolence diurne 6. Problèmes comportementaux 7. Diminution de la motivation, de l'énergie, des initiatives 8. Facilité à faire des erreurs ou avoir des accidents 9. Préoccupations ou insatisfaction par rapport au sommeil
Critère C Les difficultés de sommeil surviennent au moins 3 nuits par semaine	Critère C Les plaintes ne peuvent pas être expliquées exclusivement par le manque d'occasion de dormir ou par un contexte inadapté au sommeil.
Critère D Les difficultés de sommeil sont présentes depuis au moins 3 mois	Critère D Les troubles du sommeil et les symptômes diurnes associés surviennent au moins 3 fois par semaine.
Critère E Les difficultés surviennent malgré l'adéquation des conditions de sommeil	Critère E Les troubles du sommeil et les symptômes diurnes associés sont présents depuis plus de 3 mois (insomnie chronique).
Critère F L'insomnie n'est pas mieux expliquée par un autre trouble de l'alternance veille-sommeil ni ne survient exclusivement au cours de ce trouble	Critère F Les difficultés de sommeil et de veille ne sont pas mieux expliquées par une pathologie du sommeil autre que l'insomnie.
Critère G L'insomnie n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance	
Critère H La coexistence d'un trouble mental ou d'une autre affection médicale n'explique pas la prédominance des plaintes d'insomnie	

NB : en fonction des critères remplis par le patient, l'insomnie pourra être objectivée ou non et classée

1.2.2 Outils d'aide au diagnostic

L'examen clinique du patient intègre un récapitulatif de ses antécédents médicaux, indispensable pour identifier les comorbidités physiques ou psychiatriques qui pourraient expliquer le trouble du sommeil. La plainte du patient doit ensuite être caractérisée. Pour cela, plusieurs outils sont à la disposition de la pratique médicale courante, parmi lesquels :

- L'agenda du sommeil ;
- Des échelles validées d'évaluation de la qualité du sommeil telles que :
 - L'index de Sévérité de l'Insomnie (ISI) : 7 items cotés chacun de 0 à 4 points. Un score global compris entre 0 et 7 points correspond à une absence d'insomnie, un score compris entre 8 et 14 points correspond à une insomnie légère, un score compris entre 15 et 21 points correspond à une insomnie modérée et un score compris entre 22 et 28 points correspond à une insomnie sévère (19).
 - L'Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (IQSP) : 19 questions d'auto-évaluation et 5 questions à poser au partenaire. Un score global de 0 à 21 est calculé, 21 correspondant à une insomnie sévère (20).

Lorsque ces outils sont insuffisants, en cas d'échec de traitement ou dans le cadre d'un protocole de recherche, plusieurs techniques d'enregistrement peuvent être utilisées (21–25) :

- L'actigraphie : technique non invasive permettant d'objectiver le rythme veille-sommeil par enregistrement continu de l'activité du patient au moyen d'un actimètre (accéléromètre), porté au poignet.
- La polysomnographie : technique non invasive associant un électroencéphalogramme, un électro-oculogramme, un électromyogramme ainsi que la mesure de différents paramètres cardio-respiratoires.

1.2.3 Épidémiologie

L'interprétation des données épidémiologiques relatives à l'insomnie nécessite la prise en compte de plusieurs points : la multiplicité et l'évolution des définitions de l'insomnie d'une part et, d'autre part, le fait que ces données concernent essentiellement l'insomnie chronique.

1.2.3.1 En milieu communautaire

Au niveau national :

Les enquêtes épidémiologiques réalisées depuis 20 ans présentent des chiffres stables. En 2000, la prévalence de l'insomnie chronique¹ était estimée à 18,6 % (22,8 % chez les femmes et 14,0 % chez les hommes) dans une population de 12778 adultes âgés de 18 ans et plus (26). L'Enquête Santé Protection Sociale (ESPS) conduite en 2008 par l'Institut de Recherche et de Documentation en Économie de la Santé (IRDES) chez 12636 sujets âgés de 16 ans et plus a estimé la prévalence de l'insomnie chronique² à 19,0 % [IC₉₅ % : 18,2 – 19,7] (22,2 % chez les femmes et 15,4 % chez les hommes) (27). L'étude Baromètre Santé réalisée en 2010 sur un échantillon de 27653 personnes âgées de 15 à 85 ans a évalué la prévalence de l'insomnie chronique³ à 15,8 % (19,3 % chez les femmes et 11,9 % chez les hommes). Dans la tranche d'âge des 75-85 ans, 18,3 % des femmes et 8,5 % des hommes étaient concernés (28). Les données les plus récentes proviennent de l'enquête « sommeil et nutrition » réalisée auprès de 49086 personnes participant à la cohorte NutriNet-Santé. La prévalence globale de l'insomnie

¹ Définition : Au moins un des trois symptômes suivants (difficulté à l'initiation ou au maintien du sommeil, sommeil non réparateur) ≥ 3 nuits par semaine, accompagné de perturbations diurnes, depuis au moins 1 mois.

² Définition : au moins un des quatre symptômes suivants (difficulté d'endormissement / réveils nocturnes fréquents / réveil trop précoce / sommeil non réparateur) ≥ 3 nuits par semaine, accompagné de perturbations diurnes, depuis au moins 3 mois.

³ Définition : au moins un des quatre symptômes suivants (difficulté d'endormissement / réveils nocturnes fréquents / réveil trop précoce / sommeil non réparateur) ≥ 3 nuits par semaine, accompagné de perturbations diurnes, depuis au moins 1 mois.

telle que définie dans l'ICSD-3 y est de 22,0 % chez les femmes et 13,9 % chez les hommes. Elle est de 16,3 % chez les personnes de 65 ans et plus (29).

Au niveau international :

En 2005, la prévalence de l'insomnie chronique⁴ était évaluée à 39 % aux États-Unis, 28 % en Europe (France, Allemagne, Italie, Royaume-Uni, Espagne) et 21 % au Japon selon une étude réalisée chez 10132 sujets âgés de 15 ans et plus (30). Au Canada, la prévalence de l'insomnie² a été estimée à 13,4 % [IC_{95%} : 11,9 – 14,9] dans une étude menée chez 2000 adultes âgés de 18 ans et plus (31). En Chine, la prévalence de l'insomnie a été estimée à 15,0 % [IC_{95%} : 12,1 – 18,5] dans une méta-analyse réalisée à partir de 17 études en population générale entre 1996 et 2011 (32).

La prévalence de l'insomnie aiguë⁵ a quant à elle été estimée à 9,5 % dans un échantillon de 2861 adultes âgés de 18 ans et plus aux États-Unis et 7,9 % dans un échantillon de 1095 adultes au Royaume-Uni (33).

1.2.3.2 En milieu hospitalier

La qualité du sommeil des patients hospitalisés est peu étudiée d'un point de vue épidémiologique. Entre un et deux tiers des patients seraient concernés par l'insomnie en hospitalisation aiguë. Au Japon, la prévalence de l'insomnie en milieu hospitalier a été estimée à 62,7 % (étude multicentrique, n = 421, âge moyen : 72,8 ± 12,8 ans) (34). En Italie, elle a été estimée à 36,7 % dans une population de sujets âgés hospitalisés (étude monocentrique, n = 218, âge moyen : 79,8 ± 6,5 ans) (35). Aux États-Unis, l'incidence de l'insomnie a été estimée

⁴ Définition : au moins un des quatre symptômes suivants (difficulté d'endormissement / réveils nocturnes fréquents / réveil trop précoce / sommeil non réparateur) plusieurs nuits par semaine, accompagné de perturbations diurnes, depuis plus d'un an.

⁵ Définition : Difficulté à initier ou maintenir le sommeil ≥ 3 nuits par semaines depuis moins de 3 mois

à 36,6 % (étude monocentrique, n = 205) (36). Concernant les établissements d'hébergement pour personnes âgées, une étude réalisée dans 57 établissements (7 pays européens et Israël, n = 4156) a estimé la prévalence globale de l'insomnie⁶ à 24 % (prévalence la plus faible : 13 % en Angleterre, prévalence la plus forte : 31 % aux Pays-Bas, prévalence en France : 23 %) (37).

En résumé, les données sur la prévalence de l'insomnie sont très disparates, variant selon l'âge de la population concernée, les critères de définition retenus et le cadre des études.

1.2.4 Impact sur le fonctionnement et la santé

Les répercussions les plus évidentes de l'insomnie sont celles immédiatement relatives à la somnolence diurne : accidents de la route, accidents domestiques et accidents du travail (38,39). La somnolence et les accidents engendrés ne sont cependant pas les seules répercussions néfastes de l'insomnie sur la santé. L'insomnie est également associée, entre autres, à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire (hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, diabète de type 2, obésité) (40–44), à la survenue de troubles de l'humeur tels que la dépression (45) ainsi qu'à une hyperalgésie (46).

La prise en charge de l'insomnie est donc indispensable tant d'un point de vue individuel que dans une optique de préservation de la santé publique.

En résumé :

L'alternance veille/sommeil fait appel à des processus complexes de régulation.
L'insomnie est un trouble du sommeil défini comme une plainte du patient relative à des

⁶ Définition : Difficulté à initier ou maintenir le sommeil, réveil précoce, sommeil de mauvaise qualité ou non réparateur sans notion de durée.

difficultés d'endormissement et/ou de maintien du sommeil et/ou de réveil précoce et/ou de mauvaise qualité de sommeil. Ces difficultés sont associées à des répercussions diurnes négatives. L'insomnie est ainsi associée à un risque élevé d'accidents de la route ou du travail, à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire et à la survenue de troubles de l'humeur. L'insomnie peut être « aiguë » (à court terme) ou chronique si les symptômes persistent plus de trois mois. La prise en charge de cette pathologie est donc indispensable.

2 Traitement de l'insomnie

Devant toute plainte d'insomnie, il convient en premier lieu de rechercher et traiter une éventuelle cause organique ou psychiatrique associée et d'éliminer une éventuelle composante iatrogène. Le traitement de l'insomnie peut ensuite être envisagé selon deux approches : une approche non pharmacologique basée sur l'utilisation des thérapies cognitives et comportementales et une approche pharmacologique basée sur la prescription de médicaments hypnotiques. En fonction du type d'insomnie, ces deux approches peuvent être utilisées indépendamment l'une de l'autre ou de façon complémentaire.

2.1 Approche non pharmacologique

Elle peut prendre la forme de simples rappels éducatifs sur le sommeil ou relever d'une **thérapie cognitivo-comportementale (TCC)** à proprement parler.

Les rappels éducatifs reposent essentiellement sur le rappel des règles hygiéno-diététiques relatives au sommeil, une information sur les rythmes veille-sommeil en fonction de l'âge, de conseils visant à éliminer ou maîtriser certains facteurs de risque d'insomnie environnementaux (bruit, luminosité, rythme des soins en milieu hospitalier par exemple). Si cette approche peut

s'avérer suffisante dans le cas d'une insomnie à court terme, elle ne le sera pas dans le cas d'une insomnie chronique (22,25,47–50).

L'utilisation des TCC à proprement parler repose sur un modèle tridimensionnel de l'insomnie comportant : des facteurs prédisposants, des facteurs précipitants et des facteurs perpétuants (51). Plusieurs techniques peuvent être utilisées, le plus souvent de façon combinée. Parmi elles :

- **Le contrôle du stimulus**, dont l'objectif est de réassocier de façon positive la chambre à coucher et le sommeil. Cette technique repose sur des consignes telles que : n'aller se coucher que lorsqu'une somnolence apparaît, éviter toute activité incompatible avec le sommeil dans la chambre à coucher, se lever dès lors que le temps d'endormissement ou de ré-endormissement semble dépasser 20 minutes, programmer l'heure du lever, se lever à une heure régulière.
- **La restriction de sommeil**, dont l'objectif est d'atteindre un index d'efficacité du sommeil supérieur à 85 %. Après une évaluation du temps de sommeil initial, la consigne sera de restreindre le temps passé au lit à une durée égale à celle mesurée sans passer en deçà de 5 heures de sommeil. Lorsqu'un index d'efficacité du sommeil satisfaisant est obtenu de façon stable, le patient pourra être autorisé à se coucher plus tôt de façon progressive pour augmenter le temps total de sommeil.
- **La relaxation**, dont l'objectif est de diminuer l'état d'hyperexcitabilité néfaste à la mise en place du sommeil.
- **La thérapie par intention paradoxale**, dont l'objectif est de diminuer l'anxiété générée par la peur de ne pas bien dormir, en donnant au patient la consigne de se mettre en conditions de sommeil mais de s'efforcer ne pas s'endormir.

Les programmes de TCC utilisés dans le cadre du traitement de l'insomnie se déroulent le plus souvent sur plusieurs semaines. Leur efficacité dans le traitement de l'insomnie chronique est largement étudiée dans la littérature, en particulier en ce qui concerne le délai d'endormissement, l'index d'efficacité du sommeil et les éveils nocturnes. Dans une méta-analyse réalisée sur 20 études (1162 patients ; TCC *versus* aucun traitement ou éducation minime sur l'hygiène du sommeil) Trauer *et al.* ont ainsi estimé que la TCC permettait d'obtenir une réduction du délai d'endormissement de 19,03 minutes (IC_{95%} : 14,12 – 23,93 minutes), une réduction de la durée des éveils nocturnes de 26 minutes (IC_{95%} : 15,48 – 36,52 minutes) ainsi qu'une augmentation de l'index d'efficacité du sommeil de 9,91 % (IC_{95%} : 8,09 – 11,73 %). L'augmentation du temps total de sommeil n'était en revanche pas significative (+ 7,61 minutes ; IC_{95%} : -0,51 – 15,74 minutes) (49). Des résultats similaires sont retrouvés par van Straten *et al.* dans une autre méta-analyse réalisée à partir de 87 études (6303 patients ; TCC *versus* soins courants ou éducation minime sur l'hygiène du sommeil) (52). L'efficacité des TCC a également été étudiée chez les patients souffrant d'insomnie associée (ou secondaire) à une autre pathologie somatique (douleur chronique, cancer) ou psychiatrique (épisode dépressif caractérisé). Les résultats des méta-analyses sont similaires à ceux présentés par Strauer *et al* et van Straten *et al*, à savoir une diminution du délai d'endormissement (jusqu'à 20 minutes) et une amélioration de l'index d'efficacité du sommeil de 9 % (53,54). L'impact d'un traitement par TCC sur le délai d'endormissement, le temps d'éveil au cours de la nuit et l'index d'efficacité du sommeil a également été comparé à des stratégies de traitement telles que l'association TCC – pharmacothérapie en systématique et/ou la pharmacothérapie seule, en post-traitement immédiat et à plus long terme (6 à 24 mois après traitement) (55–58). Selon les études, le bénéfice à court terme d'un traitement combiné par rapport à la TCC seule était inexistant (différences non significatives) (56), similaire (57) ou modéré (55). L'adjonction d'un hypnotique à la TCC semblait également permettre d'obtenir une amélioration du délai

d'endormissement dès la première semaine contre deux semaines dans le cas de la TCC seule, avec cependant une efficacité similaire à six semaines de traitement (57,58). À long terme, une étude a observé que l'index d'efficacité du sommeil était supérieur ($p = 0,01$) chez les patients ayant bénéficié d'un traitement combiné suivi d'une TCC associée à un programme de sevrage du traitement hypnotique ($86,9 \pm 1,3 \%$) par rapport aux autres groupes ($83,7 \pm 1,2 \%$ chez les patients ayant eu une TCC prolongée ; $81,2 \pm 1,1 \%$ chez les patients ayant eu une TCC standard ; $82,3 \pm 2,00 \%$ chez les patients ayant eu un traitement combiné avec maintien à long terme des hypnotiques à la demande) (55). Le taux de rémission (score ISI < 8) était également significativement plus élevé lorsque les patients ayant bénéficié d'un traitement combiné poursuivaient par une TCC associée à un programme de sevrage des hypnotiques que lorsqu'ils poursuivaient par une TCC associée à un traitement hypnotique à la demande ($67,8 \%$ *versus* $41,7 \%$ respectivement, $p = 0,04$) (57). L'utilisation de la TCC s'avérait également aussi, voire plus, efficace que la pharmacothérapie seule (56,59). L'efficacité de ce traitement est également démontrée pour le traitement de l'insomnie chronique associée à des comorbidités telles que douleur chronique, dépression et cancer du sein (53,54).

L'emploi des techniques de TCC dans le traitement des troubles du sommeil a été peu étudié chez le sujet âgé. La littérature rapporte une efficacité modeste et moindre que chez les adultes plus jeunes, mais non négligeable au regard des effets indésirables des traitements pharmacologiques dans cette population (60,61).

Son utilisation n'est en revanche quasiment pas étudiée dans le traitement de l'insomnie aiguë (symptômes dont la durée est inférieure à trois mois). Ellis *et al.* ont évalué l'efficacité d'une intervention unique d'une heure présentant différentes techniques cognitives et comportementales associée à la remise d'un livret explicatif chez des personnes ($n = 20$) souffrant d'insomnie aiguë (liée à des difficultés familiales, professionnelles, financières ou à la découverte d'une pathologie grave). L'amélioration de la qualité du sommeil était visible dès

la 1^{ère} semaine post-intervention et 50 % des patients étaient en rémission à 1 mois (ISI < 8) contre seulement 10 % des patients dans le groupe contrôle (n = 20, patients sur liste d'attente, $p < 0,01$) (62).

2.2 Approche pharmacologique : les hypnotiques

Plusieurs classes pharmacologiques sont actuellement utilisées au niveau international dans le traitement de l'insomnie : les benzodiazépines à visée hypnotique et principes actifs apparentés (« composés z »), les antihistaminiques H1 (antihistaminiques de première génération ayant une AMM dans le traitement de l'insomnie et utilisation hors AMM de certains antidépresseurs ayant des propriétés antihistaminiques), les agonistes des récepteurs de la mélatonine et, depuis peu, un antagoniste des récepteurs de l'orexine.

2.2.1 Médicaments utilisés

2.2.1.1 Benzodiazépines et principes actifs apparentés

Ces principes actifs exercent leur action hypnotique par modulation allostérique positive des récepteurs GABA_A (*Gamma Amino Butyric Acid A*) au niveau du système nerveux central. La prépondérance de l'action hypnotique sur les autres propriétés des benzodiazépines (anxiolytiques, anticonvulsivantes, myorelaxantes) s'explique par leur sélectivité pour la sous-unité α_1 de ces récepteurs (63–65). La liste des principales benzodiazépines utilisées à visée hypnotique et des principes actifs apparentés est présentée dans la table 2.

Les données relatives à l'efficacité des benzodiazépines et principes actifs apparentés dans le traitement de l'insomnie sont hétérogènes. Concernant les composés « z », une réduction significative du délai d'endormissement de 22 minutes (-33 à -11 minutes) en moyenne par rapport au placebo a été mise en évidence dans une méta-analyse réalisée à partir de 13 essais cliniques ; les autres paramètres observés (temps total de sommeil, nombre d'éveils intra

sommeil, efficacité du sommeil, qualité du sommeil) n'étaient pas modifiés de façon significative (66). Cette réduction du délai d'endormissement n'était pas retrouvée pour les benzodiazépines (hors composés « z ») dans une autre méta-analyse réalisée à partir de 4 essais cliniques (*versus placebo*). Le temps total de sommeil était en revanche significativement augmenté de 61 minutes en moyenne (IC_{95%} : 37,4 – 86,2 minutes) (67). Chez le sujet âgé (≥ 60 ans), une méta-analyse réalisée à partir de 8 études a montré une augmentation significative du temps total de sommeil de 34,2 minutes (IC_{95%} : 16,2 – 52,8 minutes) associée à une diminution significative du nombre d'éveils (68). Une étude réalisée chez 193 patients souffrant d'insomnie traités par zolpidem, eszopiclone ou temazépam (≥ 5 nuits par semaine pour 71 % des patients) a rapporté que 76,7 % de ces patients étaient répondeurs au traitement (diminution du score ISI de 6 points ou plus) mais que seuls 59,5 % de ces répondeurs obtenaient une rémission des symptômes (score ISI inférieur à 11 points).

Table 2. Principales propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines à visée hypnotique et principes actifs apparentés, chez l'adulte.

Principe actif (DCI)	Absorption (T _{max})	Temps de demi-vie (T _{1/2})
Loprazolam	1h	8h
Estazolam	2h	17h
Lormétazépam	3h	10h
Nitrazépam	2 à 3h	16 à 48h
Triazolam*	2h	1,5 à 5,5h
Témazépam*	1,5h	3,5 à 18,4h
Zolpidem	0,5 à 3h	2,4h
Zopiclone	1,5h à 2h	5h
Zaleplon*	1h	1h

DCI : Dénomination Commune Internationale ; *Non commercialisé en France.

2.2.1.2 Antihistaminiques H1

L'implication de l'histamine dans la promotion de l'état de veille explique l'intérêt porté aux principes actifs permettant de stabiliser les récepteurs H1 dans leur configuration inactive pour le traitement de l'insomnie. Les antihistaminiques utilisés dans le traitement de l'insomnie se distinguent par leur faible sélectivité pour les récepteurs H1 et leur capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique (69–74). L'histamine étant impliquée dans de nombreux processus, les principes actifs utilisés dans les troubles du sommeil pour leurs propriétés sédatives possèdent souvent d'autres indications thérapeutiques. Sont ainsi utilisés, dans le cadre de leur AMM ou non :

- Un principe actif dont l'unique indication est le traitement de l'insomnie occasionnelle et dont la délivrance est soumise à prescription médicale (alimémazine) ;
- Des principes actifs en vente libre (*Over The Counter*) ayant uniquement l'insomnie occasionnelle et transitoire comme indication (doxylamine) ou dont l'indication principale est le traitement du mal des transports ou du rhume (diphenhydramine) ;
- Des principes actifs également indiqués dans le traitement des manifestations allergiques et/ou de l'anxiété (prométhazine, hydroxyzine, cétirizine) ;
- Certains antidépresseurs possédant des propriétés antihistaminiques (trazodone, mirtazapine, miansérine, antidépresseurs imipraminiques tels que la doxépine).

La liste de ces principes actifs ainsi que certaines de leurs caractéristiques pharmacocinétiques est présentée en table 3. Si leurs propriétés sédatives sont largement reconnues en pratique courante, peu d'études se sont attachées à évaluer leur impact sur les paramètres du sommeil dans un contexte d'insomnie.

Les principes actifs tels que la diphenhydramine et la doxylamine n'ont pas montré à l'heure actuelle d'amélioration significative du délai d'endormissement, de l'index d'efficacité

du sommeil et du temps total de sommeil dans les études mesurant ces paramètres de façon objective (polysomnographie) (75,76).

Concernant la mirtazapine : l'interprétation des données de la littérature est rendue difficile par le *design* des études, les excluant ainsi des méta-analyses. En particulier, l'absence de comparaison à un bras contrôle, le traitement de personnes ne souffrant pas d'insomnie, l'utilisation de modèles d'insomnie transitoire provoquée en laboratoire ou encore l'absence de mesure objective des modifications des paramètres du sommeil sont les facteurs limitants avancés (76–78).

Les antidépresseurs tricycliques, notamment la doxépine, ont été plus étudiés. Les méta-analyses montrent toutes une augmentation significative de l'index d'efficacité du sommeil comprise entre 6 et 10 % (76,77). Seuls Everitt *et al.* retrouvent également une augmentation du temps total de sommeil de 22,88 minutes (IC_{95%} : 13,17 – 32,59 minutes) (77). Les autres paramètres du sommeil ne sont pas modifiés.

L'efficacité de la trazodone est également inconstante selon les études. La méta-analyse la plus récente indique une diminution significative du nombre d'éveils nocturnes rapportés par les patients, mais aucun effet significatif sur les différents paramètres du sommeil mesurés de façon objective (77).

Table 3. Principales propriétés pharmacocinétiques des antihistaminiques utilisés à visée hypnotique.

Principe actif (DCI)	Absorption (T _{max})	Temps de demi-vie (T _{1/2})
Diphenhydramine	2 à 4h	4 à 8h
Doxylamine	2h	10h
Prométhazine	1,5 à 3h	10 à 15h
Alimémazine	3,5 à 4,5h	4,8 à 8h
Hydroxyzine	2h	13 à 20h
Mirtazapine	2h	20 à 40h
Doxépine	3,5h	10 à 15,3h
Trazodone*	1h à jeun 2h non à jeun	7h

DCI : Dénomination Commune Internationale ; *Non commercialisé en France

2.2.1.3 Agonistes des récepteurs de la mélatonine

La mélatonine de synthèse et le ramelteon, dérivé tricyclique de synthèse de la mélatonine, sont les deux principaux agonistes des récepteurs MT1 et MT2 de la mélatonine utilisés dans le traitement de l'insomnie. Leurs principales caractéristiques pharmacocinétiques sont présentées en table 4. L'hétérogénéité des études évaluant leur efficacité (population, dosage du principe actif, forme galénique) rend l'interprétation des résultats difficiles. La littérature tend cependant à montrer une amélioration modeste mais significative du délai d'endormissement : diminution de 7,06 minutes en moyenne pour la mélatonine à libération prolongée (IC_{95%} : 4,37 – 9,78 minutes) (79) ; diminution de 4,30 minutes en moyenne pour le ramelteon (IC_{95%} : 7,01 – 1,58 minutes) (80). Une augmentation du temps total de sommeil de 8,25 minutes en moyenne (IC_{95%} : 1,74 – 14,75 minutes) est observée dans le cas de la mélatonine (79) ; dans le cas du ramelteon, la méta-analyse la plus importante ne rapporte pas d'amélioration de ce paramètre (80). L'efficacité de la mélatonine serait particulièrement marquée dans la population des patients âgés de 55 ans ou plus (81).

Table 4. Principales propriétés pharmacocinétiques des agonistes des récepteurs de la mélatonine.

Principe actif (DCI)	Absorption (Tmax)	Temps de demi-vie (T _{1/2})
Mélatonine (LP)	3h (après un repas)	3,5 à 4h
	0,75h (à jeun)	
Ramelteon	0,75h	2 à 5h

DCI : Dénomination Commune Internationale. LP : Libération prolongée.

2.2.1.4 Antagonistes des récepteurs à l'orexine

L'unique représentant de cette classe actuellement commercialisé (États-Unis) est le suvorexant. Ses principales caractéristiques pharmacocinétiques sont présentées en table 5. Les méta-analyses évaluant l'efficacité de ce principe actif ont toutes réalisées à partir d'études financées par l'industrie pharmaceutique. Après un mois de traitement, l'augmentation du temps total de sommeil mesurée de façon subjective serait de 20,16 minutes en moyenne par rapport au placebo (IC_{95%} : 15,30 - 25,01 minutes). Le délai d'endormissement mesuré de façon subjective serait diminué de 7,62 minutes en moyenne (IC_{95%} : -11,03 - -4,21 minutes) après 1 mois de traitement ; résultat conforté par la polysomnographie, montrant une réduction du délai d'endormissement de 10,82 minutes (IC_{95%} : -16,72 - -4,93 minutes) (82). Ce dernier résultat est retrouvé dans deux autre méta-analyses montrant une diminution significative du délai d'endormissement de 5,6 à 9,2 minutes avec un maintien des résultats à 3 mois (83,84).

Table 5. Principales propriétés pharmacocinétiques du suvorexant (antagoniste des récepteurs de l'orexine).

Principe actif (DCI)	Absorption (Tmax)	Temps de demi-vie (T _{1/2})
Suvorexant	3h30 (après un repas)	12h
	2h (à jeun)	

DCI : Dénomination Commune Internationale.

2.2.2 Consommation en hypnotiques

2.2.2.1 Données générales

Les principales données de consommation concernent les benzodiazépines et principes actifs apparentés ainsi que, dans une moindre mesure, les antihistaminiques. Les sources des données sont hétérogènes : chiffres de ventes des laboratoires pharmaceutiques, données de remboursement des systèmes d'assurance maladie à travers le monde, études épidémiologiques.

Selon le rapport technique de l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (*International Narcotics Control Board*) publié en 2017, les pays européens sont au premier rang des consommateurs d'hypnotiques pour la période 2014-2016, devant l'Océanie, le continent américain, l'Asie et l'Afrique. Toujours selon ce rapport, au cours de cette période, la consommation a diminué sur tous les continents excepté l'Europe, où elle a augmenté de 17 %. Au niveau mondial, la France se situerait en 9^{ème} position des pays consommateurs d'hypnotiques (benzodiazépines, principes actifs apparentés et barbituriques) (85).

2.2.2.2 Consommation en milieu communautaire

En France

D'après le rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) publié en 2017, **la France se situe en 3^{ème} position européenne** des

consommations de benzodiazépines hypnotiques et apparentés pour l'année 2015. L'attention est attirée ici sur le fait que ce classement ne concerne que les données de remboursement de huit pays européens et ne prend en compte ni l'automédication ni les médicaments non remboursés par un système d'assurance maladie. D'après ce rapport, 3,5 millions de français ont pris au moins un hypnotique (benzodiazépine ou apparenté) en 2015 contre 4,2 millions en 2012. Les initiations de traitements par benzodiazépines hypnotiques ont concerné 1,2 % de la population en 2015 (744 000 patients) contre 1,5 % en 2012, soit une diminution de l'incidence des initiations de 22 % sur cette période. En 2015, l'âge médian des consommateurs était de 60 ans (86).

À notre connaissance, aucune donnée n'est disponible concernant les antihistaminiques et la mélatonine. L'absence de remboursement, l'utilisation hors AMM, la multiplicité des indications ou encore le statut de complément alimentaire pourraient expliquer le manque de données.

Au niveau international

En Europe, l'ANSM classe la Suède au premier rang des pays consommateurs de benzodiazépines hypnotiques (36,8 dose définie journalière (ddj)/1000 habitants/jour) en 2015, suivie de la Norvège (35,1 ddj/1000 hab/j), de la France (32 ddj/1000 hab/j), de l'Espagne (31,3 ddj/1000hab/j), de l'Italie (18,8 ddj/1000hab/j), du Danemark (14,5 ddj/1000hab/j), du Royaume-Uni (10,3 ddj/1000 hab/j) et de l'Allemagne (8,0 ddj/1000 hab/j) (86). L'*International Narcotics Control Board* publie des résultats assez différents dans son rapport de 2017, montrant ainsi la difficulté d'obtenir les niveaux de consommation réels (usage détourné, circuits illicites...) (85).

Aux États-Unis, l'étude *National Health and Nutrition Examination* réalisée chez 32 328 sujets de 20 ans et plus a estimé à 3,50 % la prévalence globale de l'utilisation des hypnosédatifs

(benzodiazépines hypnotiques et apparentés, barbituriques, doxépine, ramelteon, quetiapine, trazodone) sur la période 2009-2010 (données de consommation du mois précédant la réponse à l'enquête) contre 2,00 % pour la période 1999-2000. Avec une prévalence de 1,23 %, les principes actifs apparentés aux benzodiazépines comptaient pour la plus grande part de la consommation devant la trazodone (0,97 %), les benzodiazépines (0,40 %) et la doxépine (0,12 %). De façon attendue, un gradient de consommation a été retrouvé dans cette étude, avec une prévalence allant de 1,03 % dans la tranche 20-29 ans à 5,26 % dans la tranche des sujets de 80 ans et plus (87).

Concernant la consommation de médicaments en vente libre dans le traitement des troubles du sommeil, une étude transversale réalisée en 2015 dans la région de Pittsburgh a montré que 16,5 % des 1025 sujets âgés (≥ 65 ans) interrogés y avaient eu recours au cours des 30 derniers jours et que dans 58,6 % des cas, il s'agissait d'un antihistaminique (doxylamine ou diphenhydramine) (88).

2.2.2.3 Consommation en milieu hospitalier

Les données de consommation en milieu hospitalier sont peu nombreuses. L'hospitalisation pourrait cependant être une période charnière pour les initiations de traitement hypnotique, puisque 8,3 % à 44,6 % des patients hospitalisés tous âges confondus sont concernés (89–96). De plus, l'initiation d'un hypnotique au cours d'une hospitalisation constitue un facteur de risque de prescription à long terme après la sortie (OR = 4,65 ; IC_{95%} : 1,95 – 11,05) (94).

En résumé :

Deux approches coexistent pour le traitement de l'insomnie : une approche non pharmacologique basée sur l'utilisation des TCC, et une approche pharmacologique

basée sur l'utilisation de médicaments hypnotiques (benzodiazépines, antihistaminiques H1, agonistes des récepteurs de la mélatonine, antagonistes des récepteurs de l'orexine).

Les données relatives à la consommation de ces traitements sont hétérogènes. Les pays européens semblent être au premier rang des consommateurs d'hypnotiques. Avec 3,5 millions de personnes ayant consommé au moins un hypnotique en 2015, la France est particulièrement touchée. Si les données concernent majoritairement le milieu communautaire, la littérature indique que 8,3 % à 44,6 % des patients hospitalisés seraient concernés par une initiation de traitement hypnotique. La littérature fait par ailleurs état d'une augmentation du risque de retrouver un traitement hypnotique à long terme lorsque celui-ci a été initié au cours d'une hospitalisation.

3 Iatrogénie et recommandations de bon usage des hypnotiques chez le sujet âgé

3.1 Définitions

3.1.1 Bon usage du médicament

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le bon usage (ou usage rationnel) du médicament comme l'utilisation, pour un patient donné, du médicament le plus approprié, à un dosage adapté à la situation du patient, pour une durée adéquate et au coût le plus bas au niveau individuel et de la collectivité (97).

3.1.2 Iatrogénie

L'iatrogénie telle que définie par le Haut Comité de la Santé Publique (désormais Haut Conseil de Santé Publique) en 1998 correspond aux « conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé » (98). Selon cette

définition, les effets et événements indésirables médicamenteux relèvent de l'iatrogénie, qui est alors qualifiée d'iatrogénie médicamenteuse.

3.1.3 Effet indésirable médicamenteux (terme anglo-saxon : *adverse drug reaction*)

La définition actuellement utilisée est celle adoptée par le Parlement européen en 2010 et traduite en droit français en 2012 : « réponse nocive et non voulue à un médicament » (99). Moins restrictive que la première définition donnée en 1969 par l'OMS (« réponse nocive et non voulue, survenant à des doses utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ») (100), cette définition permet la prise en compte des effets indésirables résultant d'une « erreur médicamenteuse⁷ ou d'une utilisation non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, y compris le mésusage⁸ et l'abus de médicament » (99). Elle répond ainsi à la volonté du rapport de mission relatif à l'iatrogénie médicamenteuse et à sa prévention adressé en 1998 au Secrétaire d'État à la Santé (101).

3.1.4 Évènement indésirable médicamenteux (terme anglo-saxon : *adverse drug event*)

La Société Française de Pharmacie Clinique définit l'évènement indésirable médicamenteux comme un « dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soins » (102). Elle rassemble ainsi, sous un même terme, les effets indésirables médicamenteux et des événements non nécessairement liés de façon directe à la prise d'un médicament (103,104).

⁷ Erreur médicamenteuse : « omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament et qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable [...]. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse, 2006.

⁸ Mésusage : « utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament [...] en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration, les indications, ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ». Décret 2012-1244 du 8 novembre 2012.

3.1.5 Caractérisation des évènements indésirables médicamenteux

Un évènement indésirable médicamenteux est considéré comme **grave** s'il conduit « au décès du patient, entraîne une menace vitale, nécessite une hospitalisation ou s'il survient pendant l'hospitalisation, prolonge le séjour ou conduit à un handicap ou une incapacité permanente persistant au-delà de la sortie » (105). Il est dit **évitable** s'il n'était pas survenu « si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme conforme au moment de la survenue » (105).

3.2 Iatrogénie des hypnotiques chez le sujet âgé

3.2.1 Benzodiazépines et composés « z »

La somnolence diurne résiduelle, les troubles de la mémoire de type amnésie antérograde, l'altération des capacités psychomotrices, les phénomènes d'insomnie rebond, de tolérance, de dépendance et la survenue d'un syndrome de sevrage à l'arrêt ont longtemps été les principaux effets et évènements indésirables décrits pour les benzodiazépines et principes actifs apparentés (86).

Cependant, depuis les années 1980, les études épidémiologiques ont mis en évidence d'autres éléments d'iatrogénie particulièrement préoccupants chez le sujet âgé. Aux États-Unis, 35,2 % des consultations aux urgences pour iatrogénie médicamenteuse imputable à un hypnotique (benzodiazépines, principes actifs apparentés et barbituriques) conduisent à une hospitalisation, selon une étude réalisée entre 2007 et 2009 (nombre de visites estimé à 265 802, sujets âgés de 65 ans ou plus) (106). Les hypnotiques représentaient ainsi 2,5 % des **causes d'hospitalisation** pour iatrogénie médicamenteuse dans cette tranche d'âge, tous médicaments confondus. Les évènements indésirables recensés étaient principalement les **troubles cognitifs** (42,2 %) et les **chutes** (14,9%) (106). Ces résultats sont confirmés par une autre étude américaine réalisée entre 2004 et 2011 qui rapporte que 25 % des consultations aux urgences

pour iatrogénie imputable à un hypnotosédatif conduisent à une hospitalisation. Parmi les patients âgés de 65 ans ou plus, le risque serait considérablement augmenté dans le cas d'un traitement associant un hypnotosédatif de type benzodiazépine et un principe actif apparenté (OR = 2,45 IC_{95%} : 1,03 – 5,79) (107).

Concernant les chutes, le risque serait multiplié par 1,4 à 2 selon les méta-analyses couvrant la période 1989-2007 (108,109). Le risque apparaît dès l'initiation du traitement et perdure dans le temps (110). L'influence du temps de demi-vie des benzodiazépines sur le risque de chute et de fracture diffère selon les études. Il semblerait cependant que ce risque soit multiplié par 1,3 à 2 quel que soit le temps de demi-vie et le type de principe actif (benzodiazépines et principes actifs apparentés) (110–112). En France, 7,4 % des fractures du col du fémur seraient imputables aux benzodiazépines (IC_{95%} : 4,5 – 10) (113).

Concernant les troubles cognitifs, outre les troubles du comportement, la confusion et les troubles de la mémoire, les études épidémiologiques menées depuis les années 2000 tendent à montrer une association entre traitement par benzodiazépine et démence. Après prise en compte du biais protopathique, le risque serait augmenté de 1,24 à 2,30 en fonction des différentes méta-analyses (113–118). Le risque serait plus important pour les principes actifs à demi-vie longue, les plus fortes posologies et en cas de consommation chronique mais la littérature n'est pas consensuelle (114,115,118,119).

En termes de balance bénéfice-risque, il a été estimé qu'une amélioration clinique de la qualité du sommeil était observée chez 1 patient traité sur 13 alors qu'un événement indésirable survenait chez 1 patient sur 6, mettant ainsi en évidence une **balance bénéfice-risque globalement défavorable**, en particulier à long terme (68).

3.2.2 Principes actifs à propriétés antihistaminiques

Peu d'études épidémiologiques se sont intéressées à l'iatrogénie des antihistaminiques dans le contexte du traitement des troubles du sommeil. Les principaux effets et événements indésirables recensés dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments sont : la somnolence diurne résiduelle, les troubles de l'équilibre, l'hypotension orthostatique et, pour certains d'entre-eux, la survenue d'effets attribuables à leurs **propriétés anticholinergiques** : sécheresse des muqueuses, rétention urinaire, constipation, troubles du rythme cardiaque, confusion. À l'instar des benzodiazépines et principes actifs apparentés, l'utilisation de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques en plus des propriétés antihistaminiques est particulièrement préoccupante. En effet, la littérature fait état d'une multiplication du risque de survenue de **troubles cognitifs** par 1,13 à 2,77 selon les études ainsi qu'une multiplication du risque de **chute** allant de 1,26 à 2,9 (120–125).

Le profil d'iatrogénie de ces deux classes de médicaments hypnotiques a ainsi conduit les groupes d'experts à les qualifier de **potentiellement inappropriés chez le sujet âgé** (critères de Beers, liste STOPP/START, liste EU(7)-PIM) (126–128).

3.3 Recommandations de bon usage des hypnotiques chez le sujet âgé

La persistance d'un niveau important de consommation en hypnotiques, ainsi que l'évolution des données relatives à l'efficacité des traitements de l'insomnie et à l'iatrogénie de certains hypnotiques ont conduit les groupes d'experts et autorités de santé à modifier les recommandations de prise en charge de l'insomnie.

3.3.1 Stratégie générale

Compte-tenu de la morbi-mortalité engendrée par l'insomnie, les recommandations actuelles rappellent toutes l'importance de la prise en charge de ce trouble du sommeil.

En présence **d'insomnie chronique**, le traitement de première ligne repose, dès que possible et quel que soit l'âge, sur la mise en place d'une TCC. Dans le cas d'une insomnie à court terme, il convient également en premier lieu de rechercher d'éventuels facteurs défavorables au sommeil (mode de vie, médicaments), d'effectuer des rappels éducatifs relatifs à la physiologie du sommeil et aux règles hygiéno-diététiques, et d'évaluer la sévérité du retentissement de l'insomnie. Dans tous les cas, le **traitement pharmacologique n'intervient qu'en deuxième intention**, après évaluation de la balance bénéfice-risque (25,129–133).

3.3.2 Particularités du sujet âgé

Seules les recommandations françaises et anglaises proposent une hiérarchisation dans l'utilisation des traitements hypnotiques chez le sujet âgé. Lorsqu'un hypnotique est nécessaire, les recommandations britanniques préconisent l'utilisation de la mélatonine à libération prolongée en première intention, puis l'utilisation de benzodiazépines à demi-vie courte ou des principes actifs apparentés (« z drugs »), sans distinction du type d'insomnie (131). En France, la Haute Autorité de Santé recommande, en cas d'insomnie à court terme, d'utiliser une benzodiazépine à demi-vie courte ou un principe actif apparenté. En cas d'insomnie chronique avec retentissement sévère, elle recommande l'utilisation des benzodiazépines à demi-vie courte, des principes actifs apparentés ou de la mélatonine (129,130). Aux États-Unis, le Collège des Médecins Américains propose l'utilisation de l'eszopiclone, du zolpidem, du suvorexant, du ramelteon et de la doxépine (dose < 6 mg), en fonction du profil d'insomnie (difficulté d'endormissement, difficulté de maintien du sommeil ou les deux) (132–134).

Dans tous les cas, la prescription d'antihistaminiques (dont les antidépresseurs) possédant des propriétés anticholinergiques n'est plus recommandée (129–134).

Si le suvorexant, le ramelteon et la mélatonine ne nécessitent pas d'adaptation posologique particulière, le RCP des benzodiazépines et apparentés ainsi que les recommandations françaises et internationales préconisent de diviser la posologie par 2 ou d'utiliser la dose la plus faible possible. La durée du traitement doit être la plus courte possible et un plan de décroissance doit être programmé dès le début du traitement (129–132,134,135).

En résumé :

Les hypnotiques, en particulier les benzodiazépines, les principes actifs apparentés et les antihistaminiques H1 sont responsables d'une iatrogénie importante : confusion, chutes, troubles cognitifs, notamment. La balance bénéfice risque de leur utilisation est globalement jugée défavorable. Des recommandations de bon usage ont été émises au niveau international pour sécuriser leur utilisation lorsque celle-ci s'avère malgré tout nécessaire. En particulier, chez le sujet âgé, il est recommandé d'utiliser prioritairement les benzodiazépines à demi-vie courte ou les principes actifs apparentés et de diviser la posologie par deux. Les agonistes des récepteurs de la mélatonine peuvent également être utilisés. Les antihistaminiques H1 de première génération ayant des propriétés anticholinergiques sont à proscrire dans cette population.

4 Travaux effectués dans le cadre de la thèse

4.1 Initiations de traitements hypnotiques chez le sujet âgé hospitalisé et reconduction sur l'ordonnance de sortie : étude observationnelle

4.1.1 Objectifs

L'étude présentée dans cette section s'inscrit dans la continuité des travaux épidémiologiques engagés en France et à l'étranger par les autorités de santé et plusieurs

équipes de recherche visant à documenter les pratiques actuelles de prescription des hypnotiques.

En particulier, l'objectif principal de cette étude était de déterminer l'incidence cumulée des initiations de médicaments hypnotiques chez le sujet âgé hospitalisé.

Ce travail s'accompagne (1) de l'évaluation de la proportion de patients pour lesquels l'hypnotique initié a été reconduit en sortie d'hospitalisation (2) de l'étude des facteurs de risque associés aux initiations de traitements hypnotiques pendant l'hospitalisation, et (3) de l'étude des facteurs de risque associés aux reconductions de traitements hypnotiques à la sortie pour les patients ayant eu une initiation au cours de leur hospitalisation.

4.1.2 Résumé de l'article

Selon le rapport 2017 de l'ANSM, la France est le troisième pays européen ayant la plus forte consommation d'hypnotiques derrière la Suède et la Norvège. L'âge médian des consommateurs est de 60 ans, deux-tiers des consommateurs sont des femmes. Avec 25,2 % de consommateurs, la tranche d'âge des 65-79 ans est la deuxième plus concernée après la tranche des 45-64 ans (38,8 %). Cependant, à notre connaissance, aucune étude ne s'est jusqu'à présent intéressée de façon spécifique à la prescription de ces médicaments chez le sujet âgé hospitalisé.

Afin de documenter cet aspect des prescriptions d'hypnotiques, nous avons conduit une **étude observationnelle multicentrique rétrospective** dans six services de médecine interne et six services de gériatrie aiguë répartis dans huit structures hospitalières en Ile de France (Centres Hospitalo-Universitaires, Centres Hospitaliers Généraux, Établissements de Santé Privés d'Intérêt Collectif, Établissements de Santé Privés à but lucratif).

Au total, **1194 patients âgés de 65 ans ou plus**, hospitalisés sur la période du 15/03/2016 au 15/06/2016 et naïfs de traitement hypnotique au moment de l'hospitalisation ont été inclus dans l'étude.

Les données nécessaires à l'étude ont été obtenues à partir des dossiers électroniques médicaux et pharmaceutiques des patients. La **mesure de l'incidence cumulée des initiations d'hypnosédatifs au cours de l'hospitalisation** a été réalisée par la méthode de Kaplan-Meier. L'étude des caractéristiques jugées comme **potentiels facteurs de risque associés** (âge, sexe, type d'admission, motif d'hospitalisation, nombre de médicaments prescrits avant l'hospitalisation, type de chambre (simple ou double), spécialité du service, structure hospitalière, nombre de patients par aide-soignant et par infirmier la nuit) a été effectuée à l'aide d'un modèle de Cox. Les caractéristiques jugées comme possibles **facteurs de risque de reconduction du traitement hypnosédatif en sortie d'hospitalisation** (âge, sexe, durée du séjour, délai entre l'admission et l'initiation de l'hypnosédatif, analyse pharmaceutique des prescriptions pendant le séjour) ont été étudiées à l'aide d'un modèle de régression logistique à effets mixtes en stratifiant sur l'orientation de sortie (domicile ou SSR).

L'**incidence cumulée** des initiations de traitements hypnosédatifs était de **9,4 % deux jours après l'admission**. Elle atteignait 11,5 % et 21,5 % après 4 et 20 jours d'hospitalisation, respectivement. Aucune initiation n'a été observée au-delà de 20 jours d'hospitalisation. Les **principes actifs apparentés aux benzodiazépines** (zopiclone, zolpidem) représentaient **62,7 %** des hypnosédatifs initiés. Parmi les facteurs de risque étudiés, ni les caractéristiques du patient ni l'organisation hospitalière n'étaient associés à l'initiation d'un hypnosédatif. Seul le nombre de médicaments prescrits avant l'hospitalisation tendait vers un risque d'initiation d'hypnosédatifs significativement augmenté (HR = 1,04 IC_{95%} [1,00-1,09], p = 0,05).

La **proportion de renouvellement** du traitement hypnosédatif sur l'ordonnance de sortie s'élevait à **44,9 %** des sujets âgés pour lesquels un tel traitement avait été initié au cours de l'hospitalisation. En stratifiant sur le mode de sortie, la proportion de reconduction du traitement hypnosédatif était de **38,7 % chez les patients sortant à domicile** et **56,0 % chez les patients sortant en SSR**. Aucun facteur de risque n'a pu être mis en évidence concernant

les patients sortant à domicile. En revanche, concernant les patients sortant en SSR, une initiation survenant au-delà des six premiers jours d'hospitalisation était associée à un moindre risque de reconduction sur l'ordonnance de sortie (OR = 0,19 IC_{95%} [0,04-0,80], p = 0,02).

Les résultats de cette étude nous conduisent ainsi à considérer l'hospitalisation comme une période « à risque » en matière d'initiation et surtout de poursuite du traitement hypnotosédatif de manière potentiellement inappropriée. Si la prescription d'un hypnotosédatif peut être nécessaire et justifiée pour traiter une insomnie aiguë induite par l'hospitalisation, la forte proportion de reconduction du traitement observée sur les ordonnances de sortie fait craindre une chronicisation du traitement pouvant être délétère au regard des données actuelles d'iatrogénie associée aux hypnotosédatifs. Dans ce contexte, la mise en place d'interventions de promotion du bon usage des hypnotosédatifs en milieu hospitalier nous semble être un élément clé de prévention du risque iatrogène médicamenteux. Une attention particulière devrait être accordée aux patients polymédiqués à l'admission, ainsi qu'aux patients orientés vers un SSR à la sortie.

4.1.3 Article : Sedative-hypnotic initiation and renewal at discharge in hospitalized older patients: an observational study. Bourcier E, Baptiste A, Borowik A, Zerbib L, Bonnet-Zamponi D, Tubach F, Fernandez C, Hindlet P.

BMC Geriatrics

**SEDATIVE-HYPNOTIC INITIATION AND RENEWAL AT DISCHARGE IN
HOSPITALIZED OLDER PATIENTS: AN OBSERVATIONAL STUDY**

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	BGTC-D-18-00154R2
Full Title:	SEDATIVE-HYPNOTIC INITIATION AND RENEWAL AT DISCHARGE IN HOSPITALIZED OLDER PATIENTS: AN OBSERVATIONAL STUDY
Article Type:	Research article
Section/Category:	Public health, nutrition and epidemiology
Funding Information:	
Abstract:	Background: Sedative-hypnotics (SHs) are widely used in France but there are no available data addressing their prescription specifically in hospitalized older patients. The objective is thus to determine the cumulative incidence of sedative-hypnotic (SH) medications initialized during a hospital stay of older patients, the proportion of SH renewal at discharge among these patients and to study associated risk factors. Methods: We conducted a retrospective observational study in six internal medicine units and six acute geriatric units in eight hospitals (France). We included 1,194 inpatients aged 65 and older without SH medications prior to hospitalization. Data were obtained from patients' electronic pharmaceutical records. Primary outcome was the cumulative incidence of SH initiation in the study units. Secondary outcomes were the proportion of SH renewal at discharge and risk factors for SH initiation and renewal at discharge (patient characteristics, hospital organization). A Cox regression model was used to study risk factors for SH initiation. A mixed effects logistic regression was used to study risk factors for SH renewal at discharge. Results: SH initiation occurred in 21.5 % of participants 20 days after admission. SH renewal at discharge occurred in 38.7 % of patients who had initiated it during their stay and were discharged home and in 56.0 % of patients discharged to rehabilitation facilities. Neither patients' characteristics nor hospital organization patterns was associated with SH initiation. SH initiation after the first six days after admission was associated with a lower risk of SH renewal in patients discharged to rehabilitation facilities (OR = 0.19, 95%CI: [0.04-0.80]).
Corresponding Author:	Elsa Bourcier, Pharm.D. Sorbonne Université INSERM Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique IPLESP UMR-S1136 FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Sorbonne Université INSERM Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique IPLESP UMR-S1136
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Elsa Bourcier
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Elsa Bourcier Amandine Baptiste Adrien Borowik Lucas Zerbib Dominique Bonnet-Zamponi Florence Tubach Christine Fernandez

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

	Patrick Hindlet
Order of Authors Secondary Information:	
Response to Reviewers:	September 4th, 2018 Dear Dr Robertson, Dear Reviewers We would like to thank you for the careful and thorough reading of our revised manuscript entitled "Sedative-hypnotic initiation and renewal at discharge in hospitalized older patients: an observational study". We also would like to thank you for the constructive comments and advice that helped us to improve its quality. We hope that you will reconsider this study for publication in BMC Geriatrics. You will find our response below. Text modifications are highlighted in yellow. Yours sincerely, Elsa Bourcier Response reviewer comments: Ryan Hansen (Reviewer 1): Thank you for the opportunity to review this revised manuscript. It appears that the authors have undertaken substantial work on the analyses and manuscript based on the review. This work appears to have improved the paper quite a bit. Reply: We thank you for this favorable assessment and for your suggestions. We tried to answer to all your comments in order to improve the quality of our manuscript. You will find our answers below. 1)The track changes version presented was a bit challenging to follow, and I would suggest a thorough grammatical review after final disposition by the editorial team. Reply: The previous major revisions led us to make several corrections and the track changes version provided became very dense. In order to ensure the quality of the English language, the manuscript was reviewed by a qualified English-speaking scientist, Stella Ghouti, who also reviewed this new revised version. 2)The authors have adequately addressed my concerns from the prior version. However, I have few comments to add. Overall, I think that the authors attempt to draw far too strong of conclusions from the analyses provided. I do still believe that stratifying the population based on discharge disposition and performing separate analyses of the risk factors for renewal would be appropriate. Discharge to a facility where the patient is closely monitored by health care providers is most certainly an effect modifier in this case. Reply: We agree that discharge to a facility where the patient is closely monitored by health care providers is an effect modifier in this analysis. Focusing on patients discharged home, the proportion of SH renewal was 38.7% whereas it was 56.0% among patients discharged in rehabilitation facilities. We thus changed the analyses: as requested: we stratified the population based on discharge disposition and performed separate analyses of the risk factors for SH renewal. In our former analysis, we concluded that when the SH initiation occurred after the first six days of hospitalization, patients were less likely to be prescribed a SH at discharge (whatever the discharge disposition). After stratifying on discharge disposition, the conclusion is that this assumption applies only for patients discharged to rehabilitation facilities. Other results remain unchanged (no other risk factor for SH renewal at discharge was observed with this new analysis). The following parts of the manuscript were thus updated: Abstract, line 91, page 4: The initial text: "SH renewal at discharge occurred in 44.9 % (n = 83) of patients who had initiated it during their stay." Was changed to: "SH renewal at discharge occurred in 38.7 % of patients who had initiated it during their stay and were discharged home and in 56.0 % of patients discharged to rehabilitation facilities."

	Abstract, line 97, page 4: The initial text: "SH initiation after the first six days after admission was associated with a lower risk of SH renewal at discharge (OR = 0.30, 95%CI: [0.12-0.77]). Being discharged to a rehabilitation structure was a risk factor for SH renewal at discharge (OR = 2.69, 95%CI: [1.30-5.57])." Was updated and changed to: "SH initiation after the first six days after admission was associated with a lower risk of SH renewal in patients discharged to rehabilitation facilities (OR = 0.19, 95%CI: [0.04-0.80])." Method section, line 255, page 11: The initial text: "Risk factors for SH renewal at discharge: bivariate analyses were performed with the Wilcoxon-Mann Whitney test or the Student test for quantitative variables and the Chi-squared test or the Fisher's exact test for categorical variables, according to validity conditions of these tests. Variables with a p value ≤ 0.20 were included in the multivariable analysis: logistic regression model with a random center effect. Important variables could be forced into the model according to their clinical significance when the p value was ≥ 0.20." Was changed to: "Risk factors for SH renewal at discharge: In all analyses, the population was stratified based on discharge disposition: home or rehabilitation facilities. Bivariate analyses were performed with the Wilcoxon-Mann Whitney test or the Student test for quantitative variables and the Chi-squared test or the Fisher's exact test for categorical variables, according to validity conditions of these tests. Variables with a p value ≤ 0.20 were included in the logistic regression model with a random center effect. To avoid convergence failure in the logistic regression model and to respect the assumption of having at least 5 to 10 events per variable, variables having a large number of categories and a very small number of cases within some categories (thus leading to complete or quasi complete separation) were re-scaled with a smaller number of categories. Important variables were forced into the model according to their clinical significance when the p value was ≥ 0.20. Results are presented as Odds Ratio (OR) and 95% Confidence Interval (CI). P values < 0.05 in the logistic regression model were considered statistically significant." Results, line 310, page 13 The initial text: "Proportion of sedative-hypnotic prescription renewal at discharge Considering the global population (n = 1,194), 7.0% of patients aged 65 and older had an initial SH prescription in the hospital and were discharged home with it. Focusing on patients aged 65 and older who initiated a SH during their hospitalization (n = 185), the proportion of SH prescription renewal at discharge was 44.9% (n = 83). It reached 46.7% (n = 63) in patients aged 80 and older (n = 135) and 43.3% (n = 26) in patients aged 90 and older (n = 60)." Was changed to: "Proportion of sedative-hypnotic prescription renewal at discharge Considering the global population (n = 1,194), 7.0% of patients aged 65 and older had an initial SH prescription in the hospital and were discharged home with it. Focusing on patients aged 65 and older who initiated a SH during their hospitalization (n = 185), the proportion of SH prescription renewal at discharge was 44.9% (n = 83). When stratifying the population based on discharge disposition, the proportion of SH renewal at discharge was 38.7% in patients discharged home (n = 37/66) and 56.0% in patients discharged to rehabilitation facilities (n = 46/119). Among patients discharged home, SH renewal reached 42.2% (n = 35/83) in patients aged 80 and older and 38.9% (n = 14/36) in patients aged 90 and older. Among patients discharged to rehabilitation facilities, SH renewal reached 53.8% (n = 28/52) in patients aged 80 and older and 50.0% (n = 12/24) in patients aged 90 and older." Results, line 320, page 14 The initial text: "Risk factors for SH prescription renewal at discharge Three variables were associated with the renewal of SH prescription at discharge in the bivariate analysis: a longer length of stay, an early initiation (during the first two days) and discharge to a rehabilitation facility (detailed results in Additional file 4). In the multivariable analysis, the risk of SH prescription renewal at discharge was higher for
--	--

	patients discharged to rehabilitation facilities (adjusted OR = 2.69, 95%CI: [1.30-5.57], p = 0.01). Conversely, when the SH was initiated after the first six days of hospitalization, patients were less likely to be prescribed a SH at discharge (adjusted OR = 0.30, 95%CI: [0.12-0.77], p = 0.01). A length of stay longer than 14 days tends towards a higher risk of SH renewal at discharge but this was not statistically significant (adjusted OR = 2.61, 95%CI: [0.96-7.06], p = 0.06). Detailed results are presented in Table 2." Was changed to: "Risk factors for SH prescription renewal at discharge Patients discharged home The length of stay was the only variable associated with the renewal of SH prescription at discharge in the bivariate analysis (p = 0.10) (detailed results in Additional file 4). In the logistic regression with random center effect, this variable was not associated anymore with the renewal of SH prescription at discharge. Detailed results are presented in table 2. Patients discharged to rehabilitation facilities In this population, the time between admission and SH initiation was the only variable associated with the renewal of SH prescription at discharge in the bivariate analysis (detailed results in Additional file 4). The main result of the logistic regression with random center effect is that when the SH was initiated after the first six days of hospitalization, patients were less likely to be prescribed a SH at discharge (OR = 0.19, 95%CI: [0.04-0.80], p = 0.02). Detailed results are presented in table 3." Discussion, line 367, page 16: The initial text: "The proportion of SH prescription renewal at discharge achieved 44.9%." Was changed to: "The proportion of SH prescription renewal at discharge achieved 38.7% in patients discharged home and 56.0% in patients discharged to rehabilitation facilities." Discussion, line 396, page 17: The initial text: "Regarding the risk of SH prescription renewal at discharge, an initiation of this medication after the first six days of hospitalization was protective (OR = 0.30, 95%CI [0.12-0.77], p = 0.01). One hypothesis is that, compared to prescriptions occurring during the first two days, the benefit/risk ratio of a SH prescription occurring after the first six days has been well weighed and prescribers are more aware of proper use rules of these medications. Another hypothesis is that the initiation occurred so close to discharge that it was a very punctual prescription and that renewal at discharge was unnecessary. Conversely, patients discharged into rehabilitation facilities are at higher risk for SH prescription renewal at discharge (OR = 2.61, 95%CI [1.30-5.57], p = 0.01). This could be explained by the fact that prescriptions may not be as carefully revised as for patients discharged to home. This could also be explained by the fact that unlike patients discharged to home that are supposed to recover normal sleep conditions, factors responsible for sleep disorders may persist in patients discharged to rehabilitation structures [30]." Was updated and changed to: "Regarding the risk of SH prescription renewal at discharge, a specific attention should be paid to patients discharged to rehabilitation facilities. In this population, the proportion of SH renewal at discharge reached 56.0% whereas it was 38.7% in patients discharged home. This could be explained by the fact that prescriptions may not be as carefully revised as for patients discharged to home. This could also be explained by the fact that unlike patients discharged home that are supposed to recover normal sleep conditions, factors responsible for sleep disorders are expected to persist in patients discharged to rehabilitation facilities [30]. If no specific risk factor could be highlighted for SH renewal at discharge in patients discharged home, an initiation of SH occurring after the first six days of hospitalization was protective (OR = 0.19, 95%CI [0.04-0.80], p = 0.02) in patients discharged to rehabilitation facilities. One hypothesis is that, compared to prescriptions occurring during the first two days, the benefit/risk ratio of a SH prescription occurring after the first six days has been well weighed and prescribers are more aware of proper use rules of these medications. Another hypothesis is that the initiation occurred so close to discharge that it was a very punctual prescription and that renewal at discharge was unnecessary. Further
--	--

	prospective studies are needed to underpin these hypotheses.” 3)It is difficult to assess the results of the Cox model, but it appears that none of the variables were associated with initiation, is that correct? Reply: The results of the Cox model showed, indeed, that none of the variables were associated with SH initiation. In order to make it clearer and separate the results of the bivariate analysis from the results of the multivariate analysis, we changed the initial text as follows: Result section, line 298, page 13: The initial text: “Two variables were associated ($p \leq 0.20$) with the initiation of a SH during the stay: number of medications before admission (HR = 1.04, 95%CI[1.00 – 1.08], $p = 0.06$) and number of patients per nursing assistant at night (HR21-40 patients = 1.23, 95%CI[0.90 – 1.68], $p = 0.20$). Neither the number of medications before admission (HR = 1.04, 95%CI[1.00 – 1.09], $p = 0.05$) nor the number of patients per nursing assistant (HR = 1.25, 95%CI [0.91 – 1.70], $p = 0.17$) remained significantly associated with SH initiation in the multivariable Cox model regression.” Was changed to: “Two variables were associated ($p \leq 0.20$) with the initiation of a SH during the stay: number of medications before admission (HR = 1.04, 95%CI[1.00 – 1.08], $p = 0.06$) and number of patients per nursing assistant at night (HR21-40 patients = 1.23, 95%CI[0.90 – 1.68], $p = 0.20$). However, in the multivariable Cox model regression, neither the number of medications before admission (HR = 1.04, 95%CI[1.00 – 1.09], $p = 0.05$) nor the number of patients per nursing assistant (HR = 1.25, 95%CI [0.91 – 1.70], $p = 0.17$) remained significantly associated with SH initiation.” 4)The conclusion of “long term consumption” is not supported by the data source and is acknowledged just above in the limitations section. How do the authors know that sedatives weren’t discontinued when the patients were discharged from rehab? This should be revised. Reply: We agree that this conclusion is not supported by the data source. As discussed in the limitation section, the study design prevented us to investigate the impact of SH renewal at discharge on long term consumption. We thus modified this part from the conclusion: The initial text (line 459, page 20): “This study highlighted that hospitalization is a period at risk for SH initiation in older patients and can potentially lead to long term consumption since the renewal of SHs on discharge prescriptions affected nearly half of the patients who initiated this medication during their stay.” Was changed to: “This study highlighted that hospitalization is a period at risk for SH initiation in older patients and that the renewal of SHs on discharge prescriptions affected more than half of the patients who initiated this medication during their stay and were discharged to rehabilitation facilities and more than one third of patients discharged home.” 5)Within the conclusion, it seems inaccurate to mention “inappropriate initiation” when the authors did not accurately assess the indication for use. This statement suggests that some or all of the use observed in the study was not clinically needed. Reply: We fully agree that this statement could cause confusion. As discussed in the manuscript, the study design did not allow us to assess if the SH was needed or not. We thus modified this part of the conclusion: The initial text (line 462, page 20): “As recommended by the FHA, the promotion of SH good use is thus first to prevent their inappropriate initiation during hospitalization and renewal at discharge.” Was changed to: “As recommended by the FHA, the promotion of SH good use should thus be implemented first in hospital setting and at the time of discharge.” 6)Final sentence of the conclusion needs to be revised Reply: We apologize for the lack of clarity of this last sentence. We modified it as follows: The initial text (line 465, page 20): “If this study did not lead to the detection of specific
--	---

	risk factors regarding SH initiation during hospitalization (except for the number of medications taken before admission) it did however highlighted that a specific attention should be paid to patients discharged into rehabilitation structures.” Was changed to: “If this study did not lead to the detection of specific risk factors regarding SH initiation during hospitalization, it did however highlight that a specific attention should be paid to patients discharged to rehabilitation facilities”. 7) There seems to be a discrepancy in the p-value for the number of medications pre-admission between the text and abstract. The abstract says 0.05 but the test and supplemental table 3 say 0.06. Either way, this is not a significant finding with the lower part of the confidence interval at 1.00. It is also not clear why those bivariate results are presented in the abstract. It would be more appropriate in my opinion to present the multivariable regression results. Reply: The results presented in the abstract for the number of medication pre-admission are the multivariable regression results (HR = 1.04 [1.00-1.09] p = 0.05). These results are indeed close to bivariate regression results (HR = 1.04 [1.00-1.08] p = 0.06). However, we agree that this result is not significant and should not appear in the abstract. We thus removed it to avoid confusion. The initial text (Abstract, line 94, page 4): “Neither patients’ characteristics nor hospital organization patterns was associated with SH initiation except the number of medications taken before admission that tended to be significantly associated with an increased risk of SH initiation (HR = 1.04 95%CI [1.00 – 1.09], p = 0.05).” Was changed to: “Neither patients’ characteristics nor hospital organization patterns was associated with SH initiation”. 8) In supplemental table 4, the percentages seem to jump between row and column percentages, though column percentages would be the most appropriate for all variables. Reply: We apologize for this mistake. The supplemental table 4 was updated according to the new analysis requested in comment 2 (stratification based on discharge disposition) and we carefully checked that presented percentages were column percentages. Jennifer S. Albrecht (Reviewer 2): The authors have done a nice job responding to my prior comments. I have a few additional minor suggestions. Reply: We thank you for your favorable assessment of our revised manuscript and for your recommendations. We carefully answered to each point and hope this will improve the quality of our manuscript. 1) The authors stated that they are calculating the rate of SH initiation, but they use the words rate and proportion interchangeably (in abstract, results and discussion). If the authors want to report rate of SH initiation, then they should have person-time in the denominator and report #SH initiations/hospital-days. The authors normally have this information since they conducted a time to event analysis which requires time “at risk of receiving an SH” in the model. However, despite the author’s response that they are reporting rates, they continue to report proportion (#initiations/#hospitalized patients). Typically, a confidence interval wouldn’t be reported as part of the proportion or the rate since the authors are calculating based on the entire population of individuals admitted to the hospitals and meeting criteria. If this had been only a sample of individuals meeting criteria, then the confidence interval would be more appropriate. Reply: We apologize for this mistake. As presented in the method section, we indeed present cumulative incidence of SH initiation, which is a proportion, and not SH initiation rate. We thus removed the word “rate” which is inappropriate in the whole manuscript. We also removed confidence intervals for presented cumulative incidence of SH initiation since, as mentioned in this comment, we are calculating based on the entire population of individuals admitted to the units and meeting criteria. Abstract, line 79, page 4: The initial text: “The objective is thus to determine the proportion of sedative-hypnotic
--	--

	(SH)" Was changed to: "The objective is thus to determine the cumulative incidence of sedative-hypnotic (SH)" Abstract, line 85, page 4: The initial text: "Primary outcome was the rate of SH initiation in the study units." Was changed to: "Primary outcome was the cumulative incidence of SH initiation in the study units." Background, line 127, page 6: The initial text: "The primary objective of our study was thus to estimate the rate of patients who initiated a SH among older hospitalized patients in a French hospital setting" Was changed to: "The primary objective of our study was thus to estimate the cumulative incidence of SH initiation among older hospitalized patients in a French hospital setting" Results, line 287, page 13: The initial text: "Two days after admission, 9.4% (95%CI: [7.7-11]) of the patients had a SH initiation. This rate raised to 11.5% (95%CI: [9.6-13.3]) 4 days after admission and 21.5% (95%CI: [17.7-25.1]) 20 days after admission." Was changed to: "The cumulative incidence of SH initiation two days after admission was 9.4%. It raised to 11.5% 4 days after admission and 21.5% 20 days after admission." Discussion, line 351, page 15: The initial text: "Four days after admission, the rate of SH initiation was 11.5% (95%CI: [9.6-13.3]). This rate raised to 21.5% (95%CI: [17.7-25.1]) 20 days after admission." Was changed to: "Four days after admission, the cumulative incidence of SH initiation was 11.5%. It raised to 21.5% 20 days after admission." Discussion, line 377, page 16: The initial text: "This makes our results even more alarming, considering the high rate of SH initiation during hospital stay". Was changed to: "This makes our results even more alarming, considering the high cumulative incidence of SH initiation during hospital stay." Discussion, line 421, page 18: The initial text: "To our knowledge, this is the first multicenter study to specifically address the rate of SH initiation and the proportion of prescription renewal at discharge in hospitalized older patients in France." Was changed to: "To our knowledge, this is the first multicenter study to specifically address the cumulative incidence of SH initiation and the proportion of prescription renewal at discharge in hospitalized older patients in France." Discussion, line 430, page 19: The initial text: "The lack of comorbidity reporting and precise reason for SH prescription could have led us to overestimate the rate of SH initiation since bedtime SHs may have been prescribed to treat anxiety or agitation more than insomnia itself in some cases." Was changed to: "The lack of comorbidity reporting and precise reason for SH prescription could have led us to overestimate the cumulative incidence of SH initiation since bedtime SHs may have been prescribed to treat anxiety or agitation more than insomnia itself in some cases." Discussion, line 447, page 19: The initial text: "Similarly, the fact that 42.2 % of SHs initiated were prescribed "as needed" (thus maybe never administered) is potentially another source of overstatement of the actual SH initiation rate". Was changed to: "Similarly, the fact that 42.2 % of SHs initiated were prescribed "as needed" (thus maybe never administered) is potentially another source of overstatement of the actual SH initiation cumulative incidence". 2)Abstract – The word "structure" instead of "facility" is still used.
--	--

	Reply: We apologize for this mistake. The word "structure" was changed to "rehabilitation facilities" in the whole document. 3)Introduction -last paragraph- wording. "The primary objective of our study was thus to estimate the rate of patients who initiated a SH among older hospitalized patients in a French hospital setting". We don't estimate the rate of patients. We estimate the rate of SH initiation among older hospitalized patients. Reply: We thank you for your comment. According also to your previous comment, we changed the sentence as follows: Background, line 127, page 6: The initial text: "The primary objective of our study was thus to estimate the rate of patients who initiated a SH among older hospitalized patients in a French hospital setting." Was changed to: "The primary objective of our study was thus to estimate the cumulative incidence of SH initiation among older hospitalized patients in a French hospital setting" 4)Discussion – the authors use the word confounded when combined would be more appropriate. They could just eliminate the word (e.g. all ages). Reply: We apologize for this mistake. As requested, we eliminate the word "confounded". Discussion, line 371 and 372, page 16: The initial text "all ages confounded" was changed to "all ages".
--	---

1 **SEDATIVE-HYPNOTIC INITIATION AND RENEWAL AT DISCHARGE IN**
2 **HOSPITALIZED OLDER PATIENTS: AN OBSERVATIONAL STUDY**

3
4
5
6
7 **Authors**

8
9
10 Elsa Bourcier

11 ¹Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé
12
13 Publique, IPLESP UMR-S1136, F-75012, Paris, France

14
15 ²Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Service de
16
17 Pharmacie, 184, rue du Faubourg Saint Antoine, Paris, F-75012, France

18
19 ³Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, 5, rue Jean-Baptiste Clément,
20
21 Chatenay-Malabry, F-92296, France

22 elsa.bourcier@aphp.fr

23
24
25
26
27 Amandine Baptiste

28
29 ¹AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département Biostatistique Santé Publique et
30
31 Information Médicale, Centre de pharmacoépidémiologie (Céphépi), INSERM, CIC-P
32
33 1421, Paris, France

34 Amandine.baptiste@aphp.fr

35
36
37 Adrien Borowik

38
39 ¹Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Service de
40
41 Pharmacie, 184, rue du Faubourg Saint Antoine, Paris, F-75012, France

42 adrien.borowik@gmail.com

43
44
45
46
47 24

48
49
50
51
52 25

1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65

26 Lucas Zerbib
 27 ¹Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Service de
 28 Pharmacie, 184, rue du Faubourg Saint Antoine, Paris, F-75012, France
 29 lucas.zerbib@gmail.com
 30
 31 Dominique Bonnet-Zamponi
 32 ¹AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Centre de pharmacoépidémiologie (Céphépi),
 33 INSERM, UMR 1123, CIC-P 1421, Paris, France
 34 ²Observatoire du Médicament des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation
 35 Thérapeutique Ile de France, Paris, France
 36 dombonnet@yahoo.fr
 37
 38 Florence Tubach
 39 ¹Sorbonne Université, Faculté de médecine Sorbonne Université, AP-HP, Hôpital
 40 Pitié-Salpêtrière, Département Biostatistique Santé Publique et Information
 41 Médicale, Centre de pharmacoépidémiologie (Céphépi), INSERM, UMR 1123, CIC-P
 42 1421, Paris, France
 43 florence.tubach@aphp.fr
 44
 45 Christine Fernandez
 46 ¹Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé
 47 Publique, IPLESP UMR-S1136, F-75012, Paris, France
 48 ²Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Service de
 49 Pharmacie, 184, rue du Faubourg Saint Antoine, Paris, F-75012, France

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

50 ³Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, 5, rue Jean-Baptiste Clément,
51 Chatenay-Malabry, F-92296, France
52 christine.fernandez@aphp.fr
53
54 Patrick Hindlet
55 ¹Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé
56 Publique, IPLESP UMR-S1136, F-75012, Paris, France
57 ²Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Service de
58 Pharmacie, 184, rue du Faubourg Saint Antoine, Paris, F-75012, France
59 ³Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, 5, rue Jean-Baptiste Clément,
60 Chatenay-Malabry, F-92296, France
61 patrick.hindlet@aphp.fr
62
63 **Corresponding author:** Elsa Bourcier
64
65

75

76 **Abstract:**

77 **Background:** Sedative-hypnotics (SHs) are widely used in France but there are no
78 available data addressing their prescription specifically in hospitalized older patients.

79 The objective is thus to determine the cumulative incidence of sedative-hypnotic (SH)
80 medications initialized during a hospital stay of older patients, the proportion of SH
81 renewal at discharge among these patients and to study associated risk factors.

82 **Methods:** We conducted a retrospective observational study in six internal medicine
83 units and six acute geriatric units in eight hospitals (France). We included 1,194
84 inpatients aged 65 and older without SH medications prior to hospitalization. Data
85 were obtained from patients' electronic pharmaceutical records. Primary outcome was
86 the cumulative incidence of SH initiation in the study units. Secondary outcomes were
87 the proportion of SH renewal at discharge and risk factors for SH initiation and renewal
88 at discharge (patient characteristics, hospital organization). A Cox regression model
89 was used to study risk factors for SH initiation. A mixed effects logistic regression was
90 used to study risk factors for SH renewal at discharge.

91 **Results:** SH initiation occurred in 21.5 % of participants 20 days after admission. SH
92 renewal at discharge occurred in 38.7 % of patients who had initiated it during their
93 stay and were discharged home and in 56.0 % of patients discharged to rehabilitation
94 facilities. Neither patients' characteristics nor hospital organization patterns was
95 associated with SH initiation. SH initiation after the first six days after admission was
96 associated with a lower risk of SH renewal in patients discharged to rehabilitation
97 facilities (OR = 0.19, 95%CI: [0.04-0.80]).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

98 **Conclusions:** Hospitalization is a period at risk for SH initiation. The implementation
99 of interventions promoting good use of SHs is thus of first importance in hospitals.
100 Specific attention should be paid to patients discharged to rehabilitation facilities.

101 **Keywords:** Sedative-hypnotics; Initiation; Older adults; Hospitalization; Risk factors

102

103 **Background**

104 According to the International Narcotics Control Board, France ranked 6th for Sedative-
105 Hypnotic (SH) consumption worldwide in 2015 [1]. According to the French National
106 Agency for Medicines Safety, France ranked 3rd in Europe for SH consumption in 2015
107 with 3.5 million people exposed at least once to hypnotic benzodiazepines (BZDs) or
108 z-drugs (zolpidem, zopiclone) [2]. Regarding the consumption of these drugs in older
109 people, most recent data indicate that 18% of French women and 11% of French men
110 aged 65 and older were prescribed a hypnotic BZD or a z-drug in 2012 [3]. There are
111 no data specifically addressing the consumption of first-generation antihistamines as
112 insomnia medications apart from the consumption of the other SHs. This situation is
113 particularly worrying since hypnotic BZDs, z-drugs and first-generation antihistamines
114 are associated with serious adverse drug events (ADE) in this population, such as falls
115 and cognitive impairment, with an unfavorable benefit-risk balance [4-9]. Importantly,
116 these drugs are cited in several tools as Potentially Inappropriate Medications (Beers,
117 STOPP/START, EU (7)-PIM list) [10-12].

118 Very few studies addressed SH consumption in the hospital setting. During
119 hospitalization, the prevalence of sleep disorders increases and is reported by 36.7%
120 to 62.7% of hospitalized older patients [13, 14]. Hospitalization could thus be a period
121 at risk for SH initiation. Studies published from 1996 to 2014 report an initiation of SHs
122 for 8.3% to 44.6% of hospitalized patients, all ages combined [15-22]. Moreover,

123 initiation of SHs during hospitalization has been shown to be a risk factor for long-term
124 SH prescription after discharge (OR = 4.65, 95% confidence interval: [1.95-11.09])
125 [20]. There are no available data specifically about hospitalized older patients in
126 France.

127 The primary objective of our study was thus to estimate the cumulative incidence of
128 SH initiation among older hospitalized patients in a French hospital setting. Secondary
129 objectives were (1) to estimate the proportion of SH prescription renewal at discharge
130 among patients who initiated it during their stay (2) to study risk factors for SH initiation
131 during hospitalization and (3) to study risk factors for SH prescription renewal at
132 discharge among older patients who initiated it during their hospitalization.

133

134 **Methods**

135 **Study design**

136 We conducted a retrospective observational multicenter cohort study.

137 **Setting**

138 This study retrospectively addressed the period 2016/03/15 to 2016/06/15 in six
139 internal medicine units and six acute geriatric units of eight hospitals located in Paris
140 and its suburbs (France). All types of hospitals were represented: teaching hospitals
141 (n = 4), general public hospitals (n = 2), non-profit private hospitals (n = 1), private
142 clinics (n = 1).

143 **Participants**

144 All patients admitted into participating units during the study period were screened for
145 eligibility. Eligible patients were patients aged 65 and older, with no mention of SH in
146 the “medications taken before hospitalization” section of their hospitalization report
147 and discharged to home or into rehabilitation facilities. Patients transferred to another

148 acute care unit or enrolled in a clinical trial involving SHs were excluded. Patients for
149 whom the prescriptions or the medical chart were unavailable were also excluded.

150 **Data sources**

151 All data were obtained retrospectively.

152 Data related to SH prescription during the stay were obtained from the Computerized
153 Physician Order Entry.

154 Data related to patient characteristics (age, gender), medications taken before
155 hospitalization, reason for admission, length of stay, SH prescription at discharge and
156 type of discharge were obtained from the hospitalization report which is a mandatory
157 document that contains all these data and is inserted in the medical chart at the end
158 of the stay. These data were collected by a trained pharmacist in each center, using a
159 standardized collection grid (Additional file 1).

160 Data related to hospital organization were collected by a trained pharmacist in each
161 center and obtained from the head nurse of each unit, using a standardized collection
162 grid (Additional file 2).

163

164 **Bias related to data sources**

165 This mainly concerns the “medications taken before admission” part of the
166 hospitalization report which is the main data source used for this retrospective study.

167 To guarantee the accuracy of this part of the hospitalization report, we ensured that
168 physicians of the twelve study units used at least three sources of information (patient
169 interview, call to the general practitioner, call to the community pharmacist for
170 example) to complete it. We also conducted an independent pilot study on 50 patients
171 hospitalized in study units: the list of medications taken before admission as written in
172 their hospitalization report was compared to the list of medications taken before

173 admission obtained from these 50 patients' community pharmacists. The agreement
174 between these two data sources was assessed through the Cohen's kappa coefficient.
175 With a coefficient of 0.66 the degree of agreement was considered as intermediate,
176 with a tendency for physicians to underestimate medications taken before
177 hospitalization in the hospitalization report [24].

178

179 Variables

180 Primary outcome:

181 The primary outcome was SH initiation.

182 SH definition: prescription of any bedtime medications cited in the following list of SH
183 medications established by the French Health Authority (FHA):

- 184 • Long half-life BZD (≥ 20 h as defined by the National French Health insurance
185 system) (Anatomical Therapeutic Chemical classification): Diazepam
186 (N05BA01), Clorazepate (N05BA05), Bromazepam (N05BA08), Clobazam
187 (N05BA09), Prazepam (N05BA11), Nordazepam (N05BA16), Loflazepate
188 (N05BA18), Nitrazepam (N05CD02), Triazolam (N05CD05).
- 189 • Short half-life BZD (< 20 h as defined by the National French Health insurance
190 system) (Anatomical Therapeutic Chemical classification): Oxazepam
191 (N05BA04), Lorazepam (N05BA06), Alprazolam (N05BA12), Clotiazepam
192 (N05BA21), Estazolam (N05CD04), Lormetazepam (N05CD06), Loprazolam
193 (N05CD11).
- 194 • Z-drugs (ATC classification): Zopiclone (N05CF01), Zolpidem (N05CF02).
- 195 • Other (ATC classification): Hydroxyzine (N05BB01), Captodiame (N05BB02),
196 Buspirone (N05BE01), Etifoxine (N05BX03), Alimemazine (R06AD01),
197 Doxylamine (R06AA09), Promethazine (R06AD02).

198 SH initiation: prescription (systematic or “as needed”) of at least one SH of the
199 above-mentioned list in patients for whom there was no mention of SH in the list of
200 “medications taken before hospitalization” section of their hospitalization report
201 (this section being completed by the physician based on the latest available
202 prescription from primary care before hospitalization).

203

204 Secondary outcomes:

- 205 • SH prescription renewal at discharge among patients who had initiated this
206 medication during their stay.

207 SH prescription renewal was defined as the mention of prescription of any
208 bedtime SH at discharge on the hospitalization report (either the same as
209 the one prescribed during the stay or another, either systematic or as
210 needed).

- 211 • Potential risk factors for SH initiation:

212 *Risk factors related to patient characteristics:* age, gender, patients’ type of
213 admission (from home, emergency unit or transfer from another acute care
214 unit), reason for admission as indicated by the physician in the
215 hospitalization report, number of medications taken before hospitalization
216 (total number of active ingredients, including oral, parenteral and topical
217 route, over-the-counter medication, excluding homeopathy and
218 phytotherapy), type of room (single or double) during the stay, medical
219 specialty (internal medicine or geriatric unit).

220 *Risk factors related to hospital organization:* type of hospital (general
221 hospital, teaching hospital, non-profit private hospital, private clinic), number

222 of patients per nurse at night, number of patients per nursing assistant at
223 night.

- 224 • Potential risk factors for SH prescription renewal at discharge among
225 patients who initiated this medication during their stay:

226 *Risk factors related to patients' characteristics:* age, gender, length of stay,
227 main reason for admission, time between admission and SH initiation, type
228 of discharge (to home, nursing home, rehabilitation facilities).

229 *Risk factors related to hospital organization:* pharmaceutical review of prescriptions
230 during the stay (pharmaceutical review defined as technical review of the list of
231 patient's medications (level 1) or review of medications with patient's full note (level 2)
232 by the pharmacist [23]).

233 **Statistical analysis**

234 Descriptive analysis: results are presented as mean and standard deviation (sd) or
235 median with interquartile range [IQR] for continuous variables and as absolute number
236 and percentage (%) for categorical variables.

237 The graphical representation of SH initiation cumulative incidence was performed with
238 the Kaplan Meier approach.

239 Risk factors for SH initiation: a time to event analysis was performed. Time to event
240 was defined as the duration between hospital admission and the date of SH initiation
241 or date of discharge if no SH initiation. The log-linearity of continuous variables was
242 checked; covariates violating this assumption were transformed into categorical
243 covariates. Proportional hazards assumption was checked plotting the scaled
244 Schoenfeld residuals. Bivariable relationship between each potential risk factor and
245 time to SH initiation was analyzed using a Cox model. Results are presented as
246 Hazard Ratio (HR) and 95% Confidence Interval (CI). Covariates with a p value ≤ 0.20

1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65

247 (log rank test) were entered in the multivariate Cox regression model. A p value < 0.05
 248 (likelihood ratio test) in the multivariate model was considered significant.
 249 Risk factors for SH renewal at discharge: In all analyses, the population was stratified
 250 based on discharge disposition: home or rehabilitation facilities. Bivariate analyses
 251 were performed with the Wilcoxon-Mann Whitney test or the Student test for
 252 quantitative variables and the Chi-squared test or the Fisher's exact test for categorical
 253 variables, according to validity conditions of these tests. Variables with a p value
 254 ≤ 0.20 were included in the logistic regression model with a random center effect. To
 255 avoid convergence failure in the logistic regression model and to respect the
 256 assumption of having at least 5 to 10 events per variable, variables having a large
 257 number of categories and a very small number of cases within some categories (thus
 258 leading to complete or quasi complete separation) were re-scaled with a smaller
 259 number of categories. Important variables were forced into the model according to
 260 their clinical significance when the p value was ≥ 0.20 . Results are presented as Odds
 261 Ratio (OR) and 95% Confidence Interval (CI). P values < 0.05 in the logistic regression
 262 model were considered statistically significant.
 263 All analyses were performed using R software (version 3.1.2).

264

265 **Results**

266 **Study population**

267 Major baseline characteristics of patients are presented in Table 1. Among the 3,202
 268 patients admitted to the twelve units during the study period, 2,315 were aged 65 and
 269 older and 1,194 were included in the study. The flowchart with reasons for exclusion
 270 is presented in Figure 1. The mean age of patients was 83.8 ± 8.3 years, 702 were
 271 women (58.8%). The mean length of stay was 11.4 ± 7.7 days. The mean number of

272 medications taken before hospitalization was 6.0 ± 3.4 . Regarding psychotropic
 273 medications taken before hospitalization other than SHs, 19.4 % of patients had an
 274 antidepressant (n = 232), 3.8 % had a medication indicated in Alzheimer's disease
 275 (n = 45), 2.6 % had an antipsychotic (n = 31) and 1.9 % (n = 23) had a major opioid
 276 analgesic (morphine, oxycodone, fentanyl).

277
 278

279 **Table 1** Patients' baseline characteristics (n = 1,194)

Characteristics	Value	280
Demographic		
Age, mean $\pm$ standard deviation (years)	83.8 $\pm$ 8.3	
80-89 years old, n (%)	522 (43.7)	
≥ 90 years old, n (%)	351 (29.4)	
Women, n (%)	702 (58.8)	
Type of health facility, n (%)		
Teaching hospital	618 (51.8)	
General hospital	262 (21.9)	
Non-profit private hospital	228 (19.1)	
Private clinic	86 (7.2)	
Type of hospitalization unit, n (%)		
Geriatric unit	588 (49.2)	
Internal medicine unit	606 (50.8)	
Reason for admission, n (%)		
Cardiopulmonary disease	238 (19.9)	
Fall	192 (16.1)	
Infectious disease	161 (13.5)	
Altered General state	139 (11.6)	
Neurological disorder	133 (11.1)	
Other	331 (27.7)	

281
 282

283 **Sedative-hypnotic initiation**

284 The median hospitalization duration was 10 days [9-10]. The cumulative incidence of
 285 SH initiation is presented in Figure 2 with a focus on day 0 to day 20 of hospitalization
 286 since no initiation occurred after 20 days (maximum duration of hospitalization = 77

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

287 days). The cumulative incidence of SH initiation two days after admission was 9.4%.
288 It raised to 11.5% 4 days after admission and 21.5% 20 days after admission. The
289 most commonly prescribed SHs were z-drugs (n = 116, 62.7%), short half-life BZDs
290 (n = 38, 20.5%), hydroxyzine (n = 24, 13.0%) and long half-life BZDs (n = 7, 3.8%).
291 The SH was prescribed as needed in 42.2% of cases (n = 78).

292

293 ***Risk factors for SH initiation during hospitalization***

294 Bivariate relationship between each potential risk factor and time to initiation is
295 presented in Additional file 3. Two variables were associated ($p \leq 0.20$) with the
296 initiation of a SH during the stay: number of medications before admission (HR = 1.04,
297 95%CI[1.00 – 1.08], $p = 0.06$) and number of patients per nursing assistant at night
298 (HR_{21-40 patients} = 1.23, 95%CI[0.90 – 1.68], $p = 0.20$). However, in the multivariable Cox
299 model regression, neither the number of medications before admission (HR = 1.04,
300 95%CI[1.00 – 1.09], $p = 0.05$) nor the number of patients per nursing assistant (HR =
301 1.25, 95%CI [0.91 – 1.70], $p = 0.17$) remained significantly associated with SH
302 initiation.

303

304 ***Sedative-hypnotic renewal at discharge***

305 ***Proportion of sedative-hypnotic prescription renewal at discharge***

306 Considering the global population (n = 1,194), 7.0% of patients aged 65 and older had
307 an initial SH prescription in the hospital and were discharged home with it. Focusing
308 on patients aged 65 and older who initiated a SH during their hospitalization (n = 185),
309 the proportion of SH prescription renewal at discharge was 44.9% (n = 83). When
310 stratifying the population based on discharge disposition, the proportion of SH renewal
311 at discharge was 38.7% in patients discharged home (n=37/66) and 56.0% in patients

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

312 discharged to rehabilitation facilities (n=46/119). Among patients discharged home,
313 SH renewal reached 42.2% (n = 35/83) in patients aged 80 and older and 38.9%
314 (n = 14/36) in patients aged 90 and older. Among patients discharged to rehabilitation
315 facilities, SH renewal reached 53.8% (n = 28/52) in patients aged 80 and older and
316 50.0% (n = 12/24) in patients aged 90 and older.

317

318 ***Risk factors for SH prescription renewal at discharge***

319 ***Patients discharged home***

320 The length of stay was the only variable associated with the renewal of SH prescription
321 at discharge in the bivariate analysis (p = 0.10) (detailed results in Additional file 4). In
322 the logistic regression with random center effect, this variable was not associated
323 anymore with the renewal of SH prescription at discharge. Detailed results are
324 presented in table 2.

325 ***Patients discharged to rehabilitation facilities***

326 In this population, the time between admission and SH initiation was the only variable
327 associated with the renewal of SH prescription at discharge in the bivariate analysis
328 (detailed results in Additional file 4). The main result of the logistic regression with
329 random center effect is that when the SH was initiated after the first six days of
330 hospitalization, patients were less likely to be prescribed a SH at discharge (OR =
331 0.19, 95%CI: [0.04-0.80], p = 0.02). Detailed results are presented in table 3.

332

333

334

335

Table 2 Risk factors for SH prescription renewal among older patients who had an initiation and were discharged home.

Variable	OR [95 % CI]	P value
Length of stay		
≤ 7days [†]	1	
8-14 days	1.30 [0.49-3.46]	0.59
> 14 days	2.33 [0.84-6.50]	0.10

OR: Odds Ratio (logistic regression with random effect at the center level); CI: Confidence Interval; [†]Reference category; SH: Sedative-hypnotics.

Table 3 Risk factors for SH prescription renewal among older patients who had an initiation and were to rehabilitation facilities.

Variable	OR [95 % CI]	P value
Time between admission and SH initiation		
≤ 2 days [†]	1	
3-6 days	0.28 [0.05-1.55]	0.14
> 6 days	0.19 [0.04-0.80]	0.02

OR: Odds Ratio (logistic regression with random effect at the center level); CI: Confidence Interval; [†]Reference category; SH: Sedative-hypnotics.

Discussion

Key results

This multicenter study assessed SH initiation and prescription renewal at discharge among older adults hospitalized in six geriatric units and six internal medicine units in France. Four days after admission, the cumulative incidence of SH initiation was 11.5%. It raised to 21.5% 20 days after admission. This is in the range of findings from other studies reporting an initiation of SH for 8.3% to 44.6% of hospitalized patients, all ages combined between 1996 and 2014 in Australia, Belgium, Canada, France,

1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65

355 Israel and the USA [15-21]. In 83.2% of cases, the SH initiated was a z-drug or a short
 356 half-life benzodiazepine, thus in agreement with international guidelines [25, 26]. This
 357 is only partly reassuring since these drugs also have a high potential for ADE such as
 358 falls[27-29]. The persistence of hydroxyzine and long half-life benzodiazepine
 359 prescriptions for 16.8% of patients is also a matter of concern, reflecting a misreading
 360 of recommendations and potential ADE related to these drugs.
 361 Another important finding of this study is that the initiation occurred during the first 48
 362 hours of hospitalization for 50% of patients, with only 42.2% of prescriptions with the
 363 mention "as needed", suggesting systematic prescriptions at the acute phase of the
 364 hospitalization rather than rational prescriptions after non-pharmacological options
 365 attempts (e.g. noise and pain control).
 366 This study also addressed the crucial point of SH prescription management at
 367 discharge for older patients who initiated this medication during hospitalization. The
 368 proportion of SH prescription renewal at discharge achieved 38.7% in patients
 369 discharged home and 56.0% in patients discharged to rehabilitation facilities. This is
 370 a particularly high proportion compared to two other French studies (population: adult
 371 inpatients all ages), one Australian study (population: adult inpatients all ages) and
 372 one Canadian study (population: adult aged 65 and over) who reported a proportion
 373 of renewal at discharge comprised between 10.1 % and 35.7% [16, 18, 19, 22].
 374 According to Zisberg et al., about one third of post-discharge new SH users had the
 375 first prescription of it during hospital stay, making hospitalization a turning point for
 376 new SH use in older people [20]. This makes our results even more alarming,
 377 considering the high cumulative incidence of SH initiation during hospital stay.
 378 Moreover, our results show that the final proportion of patients discharged with a new
 379 SH prescription comes to 7%, which is considerable compared to the proportion of SH

1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65

380 initiation reported by the National French Health Insurance for the community in 2015
 381 that was 1.2 % [2].
 382 Beyond these results, identifying specific risk factors for SH initiation and renewal
 383 prescription at discharge was of first importance to understand the situation and
 384 propose targeted actions to improve it. In our study, the number of medications taken
 385 before hospitalization was not significantly associated with an increased risk of SH
 386 initiation. However, the HR was 1.04 with a 95% CI comprised between 1.00 and 1.09
 387 ($p = 0.05$). This tends to be in agreement with literature data that report polypharmacy
 388 as a risk factor for SH initiation during hospitalization [15, 18]. However, this is of
 389 particular concern since these patients are the most at risk for severe ADE. On the
 390 contrary, we found no effect of gender, patient type of hospitalization, whereas two
 391 studies found an increased risk for women and for patients not coming from home [15,
 392 18].
 393 Surprisingly, none of the following parameters: type of room, number of patients per
 394 nurse or per nursing assistant or type of unit (geriatric vs internal medicine) influenced
 395 the risk of SH initiation.
 396 Regarding the risk of SH prescription renewal at discharge, a specific attention should
 397 be paid to patients discharged to rehabilitation facilities. In this population, the
 398 proportion of SH renewal at discharge reached 56.0% whereas it was 38.7% in
 399 patients discharged home. This could be explained by the fact that prescriptions may
 400 not be as carefully revised as for patients discharged to home. This could also be
 401 explained by the fact that unlike patients discharged home that are supposed to
 402 recover normal sleep conditions, factors responsible for sleep disorders are expected
 403 to persist in patients discharged to rehabilitation facilities [30]. If no specific risk factor
 404 could be highlighted for SH renewal at discharge in patients discharged home, an

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

405 initiation of SH occurring after the first six days of hospitalization was protective (OR
406 = 0.19, 95%CI [0.04-0.80], p = 0.02) in patients discharged to rehabilitation facilities.
407 One hypothesis is that, compared to prescriptions occurring during the first two days,
408 the benefit/risk ratio of a SH prescription occurring after the first six days has been
409 well weighed and prescribers are more aware of proper use rules of these
410 medications. Another hypothesis is that the initiation occurred so close to discharge
411 that it was a very punctual prescription and that renewal at discharge was
412 unnecessary. Further prospective studies are needed to underpin these hypotheses.
413 Pharmaceutical review of prescriptions had no influence on renewal at discharge. This
414 may be due to the fact that it only addressed prescriptions during the stay and was not
415 followed up with discharge medication reconciliation by the pharmacist to alert on the
416 risk of SH renewal at discharge.

417 **Strengths, generalizability and limitations**

418 This study has several strengths: in addition to the large sample size, it addressed
419 different types of hospitals and was implemented in a large geographical area,
420 reflecting an important socio-economic diversity. To our knowledge, this is the first
421 multicenter study to specifically address the cumulative incidence of SH initiation and
422 the proportion of prescription renewal at discharge in hospitalized older patients in
423 France. At the international level, this is also one of the first studies to address risk
424 factors related to hospital organization for SH initiation and renewal at discharge.
425 However, some limitations must be discussed. First, the retrospective design
426 prevented us from collecting data such as more precise socio-economic
427 characteristics of patients, comorbidities, degree of insomnia, number of SH intakes
428 for patients with “as needed” prescriptions, grade of the prescriber (junior/senior), and
429 precise reason for SH prescription. The lack of comorbidity reporting and precise

1 430 reason for SH prescription could have led us to overestimate the cumulative incidence
2 431 of SH initiation since bedtime SHs may have been prescribed to treat anxiety or
3
4 432 agitation more than insomnia itself in some cases. However, 62.7 % of SHs initiated
5
6
7 433 were z-drugs which are exclusively prescribed in insomnia disorders. Regarding
8
9 434 benzodiazepines and antihistamines that can have two indications, the fact that we
10
11 435 only considered the one that were prescribed at bedtime exclusively should have
12
13 436 limited the risk of classification bias. The fact that 300 potentially eligible patients could
14
15
16 437 not be included due to missing hospitalization report is also a limitation but it is unlikely
17
18 438 that the fact that the report was missing was associated with the initiation of SH. The
19
20
21 439 use of the hospitalization report, which is known to slightly underestimate medications
22
23 440 taken, to collect history of SH medication before hospitalization could also have led us
24
25
26 441 to overestimate the proportion of patients considered as formerly free from SHs,
27
28 442 depending on the quality of charts and patients' accuracy regarding self-medication
29
30
31 443 reporting. However, as mentioned in the method, the pilot study allowed us to assess
32
33 444 this point and showed that the quality of hospitalization reports was sufficient to
34
35
36 445 consider these reports as data sources. Similarly, the fact that 42.2 % of SHs initiated
37
38 446 were prescribed "as needed" (thus maybe never administered) is potentially another
39
40
41 447 source of overstatement of the actual SH initiation cumulative incidence. Further
42
43 448 prospective studies monitoring all these factors are thus needed to confirm our results.
44
45
46 449 Regarding SH renewal at discharge, our objective was to explore risk factors related
47
48 450 to patients' characteristics and hospital organization that were associated with it.
49
50
51 451 Therefore, we did not investigate the impact of these discharge prescriptions on long
52
53 452 term consumption of SH: number of refills, adverse events, re-hospitalization for
54
55
56 453 example. Further studies based on the French Health Insurance databases should
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 454 help us to obtain these data that address the period post discharge and to provide
2 455 more detailed results.
3
4

5 456
6

7 457 **Conclusions** 8 9

10 458 This study highlighted that hospitalization is a period at risk for SH initiation in older
11
12 459 patients and that the renewal of SHs on discharge prescriptions affected more than
13
14 460 half of the patients who initiated this medication during their stay and were discharged
15
16 461 to rehabilitation facilities and more than one third of patients discharged home. As
17
18 462 recommended by the FHA, the promotion of SH good use should thus be implemented
19
20 463 in hospital setting and at the time of discharge. In addition to awareness campaigns
21
22 464 directed towards general practitioners in the community, interventions should be
23
24 465 implemented in hospitals to reduce both SH initiation and prescription renewal at
25
26 466 discharge. If this study did not lead to the detection of specific risk factors regarding
27
28 467 SH initiation during hospitalization, it did however highlight that a specific attention
29
30 468 should be paid to patients discharged to rehabilitation facilities.
31
32 469
33
34
35
36
37
38

39 470 **List of abbreviations** 40 41

42 471 ADE: Adverse Drug Event
43
44 472 ATC: Anatomical Therapeutic Chemical classification
45
46 473 BZD: Benzodiazepine
47
48 474 CI: Confidence Interval
49
50 475 FHA: French Health Authority
51
52 476 HR: Hazard Ratio
53
54 477 IQR: Interquartile Range
55
56 478 OR: Odds ratio
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65

479 Sd: Standard deviation
 480 SH: Sedative-Hypnotic
 481
 482 **Declarations**
 483 **Ethics approval and consent to participate**
 484 The study was performed in accordance with the ethical guidelines stated in the
 485 Helsinki Declaration and the Swedish Act Concerning the Ethical Review of Research
 486 Involving Humans. The study protocol was approved by an independent ethics
 487 committee (Ile-de France X ethics committee, registered number: NI-2015-12-02).
 488 Written consent was not necessary for this retrospective study.
 489
 490 **Consent for publication**
 491 Not applicable.
 492
 493 **Availability of data and material**
 494 The anonymized datasets used and analyzed during this study are available from the
 495 corresponding author on reasonable request.
 496
 497 **Competing interests**
 498 The authors declare that they have no competing interests.
 499
 500 **Funding**
 501 No funding was received for this study. This study had no sponsor.
 502
 503 **Authors' contributions**

21

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

504 EBR: study concept and design, analysis and interpretation of data, drafted the article.
505 ABK and LZB: data analysis. PHT, CFZ, ABE, DBZ, FTH: study concept and design,
506 interpretation of data, revision of the manuscript for important intellectual content. All
507 authors read and approved the final manuscript.

508

509 **Acknowledgments**

510 We gratefully acknowledge pharmacists, physicians and head nurses from the twelve
511 centers for their participation to this study. The kind assistance of Stella Ghouti,
512 qualified translator is gratefully acknowledged.

513

514

515

516

517

518

519

520

521

522 **References**

- 523 1. International Narcotics Control Board: Psychotropic Substances. Statistics for 2015.
524 2016.[https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technicalpublications/2016/T](https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technicalpublications/2016/Technical_Publication_2016_English.pdf)
525 [echnical Publication 2016 English.pdf](https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technicalpublications/2016/Technical_Publication_2016_English.pdf). Accessed 24 Nov 2017.
526 2. ANSM: État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France.
527 2017.<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d->

- 528 [information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-](#)
529 [Information](#). Accessed 4 Jan 2018.
- 530 3. ANSM: Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France (online).
531 2013.[http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e06749ae5a](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e06749ae5a50cb7ae80fb655dee103a.pdf)
532 [50cb7ae80fb655dee103a.pdf](#). Accessed 4 jan 2018.
- 533 4. Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older
534 people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. BMJ. 2005; 331(7526):1169.
- 535 5. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallee M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in
536 the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. Curr Psychiatry Rep.
537 2016;18(10):89.
- 538 6. Billioti de Gage S, Pariente A, Begaud B. Is there really a link between benzodiazepine
539 use and the risk of dementia? Expert Opin Drug Saf. 2015;14(5):733-747.
- 540 7. Kaufmann CN, Spira AP, Alexander GC, Rutkow L, Mojtabai R. Emergency department
541 visits involving benzodiazepines and non-benzodiazepine receptor agonists. Am J of
542 Emerg Med. 2017;35(10):1414-1419.
- 543 8. Shash D, Kurth T, Bertrand M, Dufouil C, Barberger-Gateau P, Berr C, et al.
544 Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: A population-based cohort
545 study. Alzheimers Dement. 2015;12(5):604-613.
- 546 9. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al.
547 Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. BMJ. 2014;
548 349:g5205.
- 549 10. American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria
550 for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. JAGS. 2015;63(11):2227-
551 2246.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- 552 11. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START
553 criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age
554 Ageing. 2015;44(2):213-218.
- 555 12. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thurmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially
556 inappropriate medications for older people consented by experts from seven
557 European countries. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(7):861-875.
- 558 13. Isaia G, Corsinovi L, Bo M, Santos-Pereira P, Michelis G, Aimonino N, et al. Insomnia
559 among hospitalized elderly patients: Prevalence, clinical characteristics and risk
560 factors. Arch Gerontol Geriatr. 2011;52(2):133-137.
- 561 14. Enomoto M, Tsutsui T, Higashino S, Otaga M, Higuchi S, Aritake S, et al. Sleep-related
562 problems and use of hypnotics in inpatients of acute hospital wards. Gen Hosp
563 Psychiatry. 2010;32(3):276-283.
- 564 15. Somers A, Robays H, Audenaert K, Van Maele G, Bogaert M, Petrovic M: The use of
565 hypnotic drugs in a university hospital: has anything changed in 10 years? Eur J
566 Clin Pharmacol. 2011;67(7):723-729.
- 567 16. Fagnoni P, Limat S, Haffen E, Henon T, Jacquet M, Sechter D, et al. Does hospitalisation
568 affect hypnotic and anxiolytic drug prescribing? Pharm World Sci. 2007;29(6):611-618.
- 569 17. Frighetto L, Marra C, Bandali S, Wilbur K, Naumann T, Jewesson P. An assessment of
570 quality of sleep and the use of drugs with sedating properties in hospitalized adult
571 patients. Health Qual Life Outcomes. 2004;2:17.
- 572 18. Lagnaoui R, Moore N, Longy-Boursier M, Baumevieuille M, Begaud B. Benzodiazepine
573 use in patients hospitalized in a department of internal medicine: frequency and
574 clinical correlates. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2001;10(6):531-535.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

575 19. Howes JB, Ryan J, Fairbrother G, O'Neill K, Howes LG. Benzodiazepine prescribing in a
576 Sydney teaching hospital. *Med J Aust.* 1996;165(6):305-308.

577 20. Zisberg A, Shadmi E, Sinoff G, Gur-Yaish N, Srulovici E, Shochat T. Hospitalization as a
578 turning point for sleep medication use in older adults: prospective cohort study. *Drugs*
579 *Aging.* 2012;29(7):565-576.

580 21. Gillis CM, Poyant JO, Degrado JR, Ye L, Anger KE, Owens RL. Inpatient pharmacological
581 sleep aid utilization is common at a tertiary medical center. *J Hosp Med.*
582 2014;9(10):652-657.

583 22. Pek EA, Remfry A, Pendrith C, Fan-Lun C, Bhatia RS, Soong C. High Prevalence of
584 Inappropriate Benzodiazepine and Sedative Hypnotic Prescriptions among
585 Hospitalized Older Adults. *J Hosp Med.* 2017;12(5):310-316.

586 23. Geurts MM, Talsma J, Brouwers JR, de Gier JJ. Medication review and reconciliation
587 with cooperation between pharmacist and general practitioner and the benefit for the
588 patient: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(1):16-33.

589 24. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas.*
590 1960;20(1):37-46.

591 25. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European
592 guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675-
593 700.

594 26. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline
595 for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American
596 Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.*
597 2017;13(2):307-349.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

598 27. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Hazardous benzodiazepine regimens
599 in the elderly: Effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. Am J
600 Psychiatry. 2001;158(6):892-898.

601 28. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Zolpidem use and hip fractures in older
602 people. JAGS. 2001; 49(12):1685-1690.

603 29. Landi F, Onder G, Cesari M, Barillaro C, Russo A, Bernabei R. Psychotropic medications
604 and risk for falls among community-dwelling frail older people: An observational
605 study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005;60(5):622-626.

606 30. Martin JL, Jouldjian S, Mitchell MN, Josephson KR, Alessi CA. A longitudinal study of
607 poor sleep after inpatient post-acute rehabilitation: the role of depression and pre-
608 illness sleep quality. Am J Geriatr Psychiatry. 2012;20(6):477-484.

609
610 **Figure title and legend**

611 **Figure 1** Study flowchart

612 Legend: SH: Sedative-Hypnotic

613

614 **Figure 2** Kaplan Meier graphical representation of SH initiation cumulative incidence

615 Legend: SH: Sedative-Hypnotic

616 **Additional Files**

617 **Additional file 1**

618 File format: Additional documentation PDF (Adobe Acrobat)

619 Additional file 1.pdf

620 Title of data: Data collection grid (patient characteristics)

1 621 Description of data: Collection grid for data related to patient characteristics and
 2 622 medications taken before, during and after hospitalization.
 3
 4 623 **File Additional file 2**
 5
 6 624 File format: Additional documentation PDF (Adobe Acrobat)
 7
 8 625 Additional file 2.pdf
 9
 10 626 Title of data: Data collection grid (hospital organization)
 11
 12 627 Description of data: Collection grid for data related to hospital organization.
 13
 14 628 **Additional file 3**
 15
 16 629 File format: Additional documentation PDF (Adobe Acrobat)
 17
 18 630 Additional file 3.pdf
 19
 20 631 Title of data: Risk factors for sedative-hypnotic initiation among hospitalized patients
 21
 22 632 aged 65 and older: bivariate analysis (Cox regression model)
 23
 24 633 Description of data: Risk factors for sedative-hypnotic initiation among hospitalized
 25
 26 634 patients aged 65 and older: bivariate analysis (Cox regression model)
 27
 28 635 **Additional file 4**
 29
 30 636 File format: Additional documentation PDF (Adobe Acrobat)
 31
 32 637 Additional file 4.pdf
 33
 34 638 Title of data: Risk factors for sedative-hypnotic prescription renewal at discharge
 35
 36 639 among hospitalized patients aged 65 and older who initiated a SH during their stay:
 37
 38 640 bivariate analysis
 39
 40 641 Description of data: Risk factors for sedative-hypnotic prescription renewal at
 41
 42 642 discharge among hospitalized patients aged 65 and older who initiated a SH during
 43
 44 643 their stay: bivariate analysis.
 45
 46 644
 47 645
 48 646
 49 647
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65

648
1 649
2 650
3 651
4 652
5 653
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure 1

[Click here to access/download;Figure;figure 1.pdf](#)

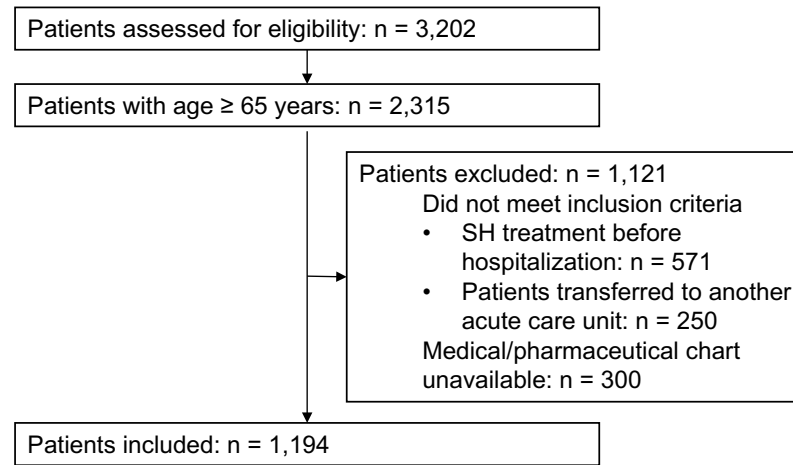
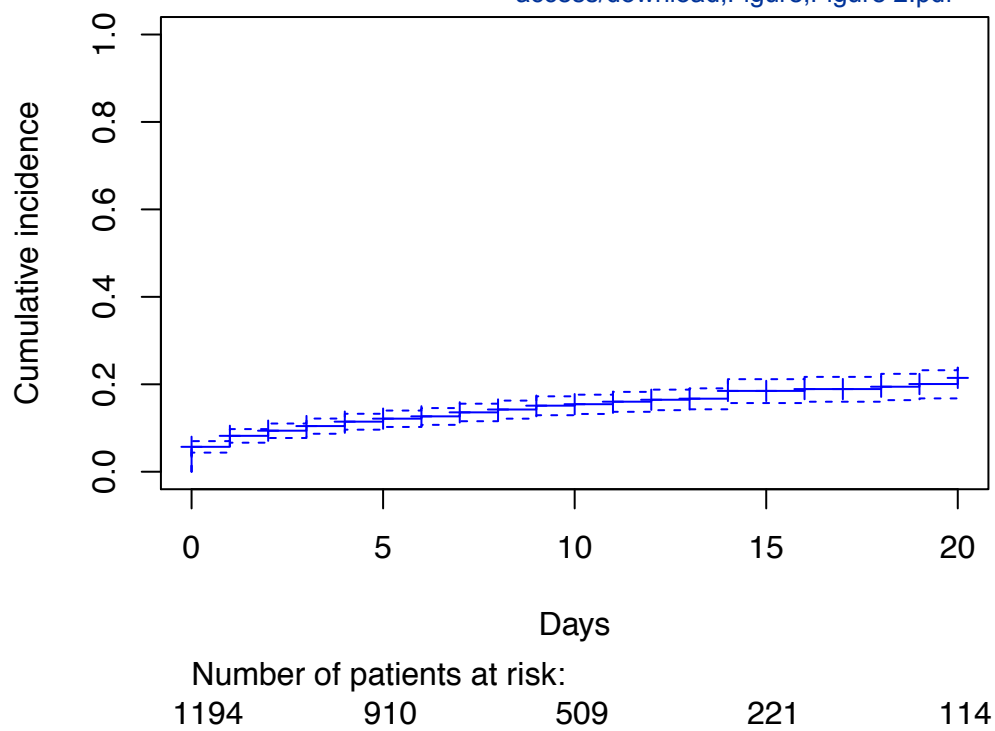


Figure 2

[Click here to access/download;Figure;Figure 2.pdf](#)



Additional File 1. Collection grid for data related to patient characteristics and treatment before, during and after hospitalization

HOSPITAL: **UNIT:**

Inclusion number:

I. Patient characteristics

Age (date of birth):

Gender: Male ☐ Female ☐

Length of stay in the unit: Days

Hospitalization (dd/mm/yyyy): **Discharge (dd/mm/yyyy):**

Type of room: Single ☐ Double ☐

Patient hospitalized from: Home ☐ Emergency unit ☐ Transfer from another acute care unit ☐

Patient discharged to: Home ☐ Nursing home ☐ Rehabilitation structure ☐

Reason for hospital admission:

II. Medications taken prior to admission

	International Non-proprietary Name		International Non-proprietary Name
1		13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	

III. Sedative-hypnotic initiation during hospitalization (bedtime only)

No ☐

Yes ☐

If yes :

Sedative-hypnotic (SH)treatments prescribed

SH n°1

International Non-proprietary Name:

Day of prescription:

Length of the prescription:

Type of prescription: as needed ☐ systematic ☐

Prescription renewal at discharge: Yes ☐ No ☐

SH n°2 (if applicable)

International Non-proprietary Name:

Day of prescription:

Length of the prescription:

Type of prescription: as needed ☐ systematic ☐

Prescription renewal at discharge: Yes ☐ No ☐

SH n°3 (if applicable)

International Non-proprietary Name:

Day of prescription:

Length of the prescription:

Type of prescription: as needed ☐ systematic ☐

Prescription renewal at discharge: Yes ☐ No ☐

Additional file 2. Collection grid for data related to hospital organization.

I. Data related to the hospital:

Name of the hospital :

Type of hospital: ☐ Teaching hospital ☐ General hospital
☐ non-profit private hospital ☐ private clinic

Number of beds in the hospital:

Type of unit: ☐ Internal medicine ☐ Geriatric ward

II. Data related to the medical unit:

Number of beds :

Occupation rate during the study:

Junior prescribers : ☐ Yes ☐ No

Number of nurses during the night:

Number of nursing assistant during the night:

Number of patients per nurse during the night:

Number of patients per nursing assistant during the night:

III. Data related to pharmaceutical review of prescriptions

Pharmaceutical review of prescriptions ☐ Yes ☐ No

Additional file 3 Risk factors for sedative-hypnotic initiation among hospitalized patients aged 65 and older: bivariate analysis (Cox regression model)

Variables	HR ^a	CI 95 % ^a	P value ^b
Age	1.00	0.98 - 1.02	0.95
Gender			
Male [†]	1		
Female	0.84	0.62 - 1.13	0.25
Hospitalized from			
Home [†]	1		
Nursing home	0.46	0.14 - 1.50	
Transfer from another unit	1.22	0.76 - 1.95	
Emergency unit	0.93	0.65 - 1.33	0.31
Reason for admission			
Cardiopulmonary disease [†]	1		
Fall	1.55	0.96 – 2.51	
Infectious disease	1.12	0.64 – 1.93	
Altered general state	1.37	0.80 – 2.32	
Neurological disorder	1.17	0.67 – 2.04	
Other	1.25	0.79 – 1.97	0.57
Number of medications before admission	1.04	1.00 – 1.08	0.06 [‡]
Type of health facility			
General hospital [†]	1		
Teaching hospital	1.34	0.91 – 1.99	
Non-profit private hospital	1.43	0.90 – 2.27	
Private clinic	1.64	0.88 – 3.07	0.31
Medical specialty			
Geriatric unit [†]	1		
Internal medicine unit	0.96	0.72 – 1.28	0.77
Number of patients per nurse at night			
6-15	1		
16-25	1.12	0.78 – 1.60	
26-35	1.34	0.94 – 1.91	0.25
Number of patients per nursing assistant at night			
0-20	1		
21-40	1.23	0.90 – 1.68	0.20 [‡]
Type of room			
Single room [†]	1		
Double room	0.85	0.63 – 1.14	0.27

HR: Hazard ratio; [†]Reference category; ^aCox regression model; ^bLog rank test; [‡]Variables selected for the multivariate Cox regression model.

1 **Additional file 4** Risk factors for sedative-hypnotic prescription renewal at discharge
2 among hospitalized patients aged 65 and older who initiated a SH during their stay:
3 bivariate analysis
4

Variables	Patients discharged home			Patients discharged to rehabilitation facilities		
	SH renewal			SH renewal		
	No (n = 73)	Yes (n = 46)	P value	No (n = 29)	Yes (n = 37)	P value
Age (years), median [IQR]	83.8 [12.5]	85.9 [10.3]	0.28 ^a	87.0 [7.9]	86.9 [11.7]	0.48 ^a
Gender , n (%)						
Male	28 (38.4%)	18 (39.1%)	0.93 ^b	9 (31.0%)	13 (35.1%)	0.73 ^b
Female	45 (61.6%)	28 (60.9%)		20 (69.0%)	24 (64.9%)	
Length of stay (days), median [IQR]	10.0 [7.0]	12.0 [8.0]	0.10 ^{a†}	15.0 [9.0]	12.0 [11]	0.48 ^a
Reason for admission , n (%)						
Fall	10 (13.7%)	8 (17.4%)	0.91 ^c	9 (31.0%)	11 (29.7%)	0.57 ^c
Altered general state	10 (13.7%)	7 (15.2%)		4 (13.8%)	4 (10.8%)	
Neurological disorder	6 (8.2%)	3 (6.5%)		7 (24.1%)	5 (13.5%)	
Other	47 (64.4%)	28 (60.9%)		9 (31.0%)	17 (45.9%)	
Medical specialty , n (%)						
Geriatric unit	33 (45.2%)	21 (45.7%)	0.96 ^b	20 (69.0%)	25 (67.6%)	0.90 ^b
Internal medicine unit	40 (54.8%)	25 (54.3%)		9 (31.0%)	12 (32.4%)	
Time between admission and treatment initiation (days), median [IQR]	1.0 [4.0]	1.0 [3.0]	0.65 ^a	5.0 [9.0]	1.0 [4.0]	0.05 ^{a†}
Pharmaceutical analysis of prescriptions , n (%)						
Yes	56 (76.7%)	34 (73.9%)	0.73 ^b	19 (65.5%)	23 (62.2%)	0.78 ^b
No	17 (23.3%)	12 (26.1%)		10 (34.5%)	14 (37.8%)	

5
6 ^aWilcoxon-Mann Whitney test; ^bChi-squared test; ^cFisher exact test. IQR: interquartile
7 range; SH: Sedative-Hypnotics; [†]Variables selected for the multivariate analysis.
8
9
10
11
12
13
14
15

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No.	Recommendation	Page No.	Relevant text from manuscript
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	1	"[...] an observational study
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	4	"background" "methods" "results" "conclusion"
Introduction				
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	5	"background [...]"
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	6	"The primary objective [...]"
Methods				
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	6	"Study design: [...]"
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	6	"Setting: [...]"
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	6-7	"Participants [...]" "eligible patients were [...]"
		<i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls		
		<i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants		
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	NA	
		<i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case		
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	8-9-10	"Variables:[...]" "Primary outcome [...]" "Secondary outcomes [...]"
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	7	"Data sources [...]"
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	7	"Bias related to [...]"
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	NA (cohort)	

Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	10	“Results are presented as [...]”
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	10-11	“Statistical analysis [...]”
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	NA	
		(c) Explain how missing data were addressed	NA	
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	NA	
		(e) Describe any sensitivity analyses	NA	
Results				
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	11	“Study population [...]”
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	11	Figure 1
		(c) Consider use of a flow diagram	11	Figure 1
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	11-12	“Study population” Table 1 “patients’ baseline characteristics”
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	NA	
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	12	“The median hospitalization duration [...] maximum duration of hospitalization [...]”
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	13	“the cumulative incidence of SH initiation [...]”
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	NA	
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	NA	
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	13-14-15	“Hazard ratio = [...]” “OR=[...]” Table 2 Additional file 3 Additional file 4
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	13-14-15	Table 2 Table 3 Additional file 3 Additional file 4

		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	NA	
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	NA	
Discussion				
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	15-16-17	“Key results”
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	18	“some limitations must be discussed [...]”
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	15-16-17-18	“this is in the range of findings of other studies [...]” “reflecting a misreading [...]” “suggesting [...]” “Compared to [...]” “this makes our results [...]” ...
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	18	“Strengths, generalizability: [...]”
Other information				
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	21	“Funding”

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

4.1.4 Commentaires et perspectives

Cette étude rétrospective avait pour objectif de contribuer à la documentation des conditions de prescription des hypnotiques en France dans la population des sujets âgés hospitalisés. Le choix des centres – six services de médecine interne et six services de gériatrie aiguë – devait permettre l’observation d’un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour mettre en évidence l’événement recherché (initiation d’un traitement hypnotique).

L’incidence cumulée des initiations d’hypnotiques s’élevait à 9,4 % deux jours après l’admission, 11,5 % après 4 jours et atteignait 21,5 % après 20 jours d’hospitalisation. Ces résultats se situent dans l’intervalle des données présentées dans la littérature entre 1996 et 2014 rapportant une initiation de traitement hypnotique pour 8,3 % à 44,6 % des patients adultes hospitalisés, tous âges confondus (89–95).

Dans notre étude, 84,2 % des hypnotiques initiés étaient des principes actifs apparentés aux benzodiazépines ou des benzodiazépines à demi-vie courte, conformément aux recommandations françaises et internationales (129,131,134,135). Bien que ne permettant pas de s’affranchir du risque iatrogène potentiel de ces médicaments, notamment de la survenue de chutes (110,111,136), cette observation permet de constater la bonne diffusion des recommandations en matière de prescription d’hypnotiques chez le sujet âgé et leur prise en compte par les professionnels de santé exerçant en médecine interne et en gériatrie. L’étude des différentes voies empruntées pour la diffusion de ces recommandations et de celles plébiscitées par les professionnels de santé (formation initiale/continue, lecture d’article, formation par les pairs...) permettrait de préciser le(s) mode(s) de diffusion le(s) plus efficaces.

Plusieurs observations soulignent cependant la **nécessité de poursuivre les efforts de promotion du bon usage des hypnotiques en milieu hospitalier**. Tout d’abord, la persistance des prescriptions d’hydroxyzine et de benzodiazépines à longue demi-vie dans 16,8 % des cas, exposant les patients à un risque iatrogène particulièrement important (chutes,

troubles cognitifs, auxquels s'ajoutent les effets indésirables anticholinergiques dans le cas particulier de l'hydroxyzine). Ensuite, l'initiation a eu lieu au cours des 48 premières heures d'hospitalisation pour 50 % des patients concernés et la mention « si besoin » est présente sur seulement 42,2 % des prescriptions. Ceci suggère en effet une pratique de prescription systématique à la phase aiguë de l'hospitalisation aux dépends de la mise en place, dans un premier temps, d'options non pharmacologiques telles qu'une meilleure prise en charge de la douleur ou la maîtrise du bruit environnant.

Un autre aspect particulièrement important de l'étude concernait l'évaluation des pratiques en matière de **reconduction sur l'ordonnance de sortie** des traitement hypnotiques initiés pendant l'hospitalisation. Nous avons ainsi observé que 44,9 % des patients étaient concernés. Il s'agit d'une proportion particulièrement élevée au regard des données de la littérature qui rapportent une proportion de reconduction comprise entre 10,1 % et 35,7 % (90,92,93,96). Après stratification sur le mode de sortie, cette proportion était de 38,7% chez les patients sortant à domicile et 56,0 % chez les patients sortant en SSR. Ceci pourrait s'expliquer par un phénomène de simple transfert de l'ordonnance en cours sans réelle réévaluation pour les patients dirigés en SSR, structure proche d'une hospitalisation aiguë, par rapport aux patients sortant à domicile, pour lesquels la nécessité de rédiger une ordonnance de sortie inciterait à une réévaluation plus approfondie des traitements. La forte proportion de renouvellement du traitement hypnotique à la sortie pour les patients rentrant à domicile est particulièrement alarmante, la littérature faisant état d'un risque de traitement au long cours multiplié par 4,65 lorsque celui-ci était instauré pendant une hospitalisation (94). Ce résultat est également à mettre en perspective du risque important d'hospitalisations itératives dans cette population pouvant faire craindre un risque cumulatif d'instauration d'un hypnotique. Il serait enfin intéressant d'élargir l'étude de façon à obtenir des données nationales d'incidence des instaurations de traitements hypnotiques chez le sujet âgé hospitalisé, de façon à permettre la

comparaison avec les données disponibles pour le milieu communautaire et ainsi mesurer la part de l'hospitalisation dans la génération des prescriptions d'hypnosédatifs.

Si l'évaluation de la part de l'hospitalisation dans les initiations de traitements hypnosédatifs était le principal objectif de notre travail, l'étude des facteurs de risque associés à ces initiations de traitement et à leur reconduction à la sortie nous semblait également fondamentale et s'inscrit dans une démarche plus globale visant à proposer des orientations en matière de promotion du bon usage des hypnosédatifs. Deux types de facteurs de risque ont été distingués : des facteurs individuels (caractéristiques du patient, nombre de médicaments pris avant l'hospitalisation, motif d'hospitalisation, type d'admission, hospitalisation en chambre simple ou double, hospitalisation en médecine interne ou en gériatrie) et des facteurs organisationnels (structure d'hospitalisation, nombre de patients par aide-soignant et par infirmier la nuit dans le service).

Avec un HR égal à 1,04 et un IC_{95%} compris entre 1,00 et 1,09 ($p = 0,05$), le nombre de médicaments pris avant l'hospitalisation tend à être associé à un risque accru d'initiation de traitement hypnosédatif, allant ainsi dans le sens de la littérature, ayant déjà établi une **association entre polymédication et risque accru d'initiation de traitement hypnosédatif** en milieu hospitalier (89,92). Ce constat pose question dans la mesure où il est reconnu que les patients polymédiqués sont les plus à risque de survenue d'interactions et d'évènements indésirables médicamenteux.

Alors que plusieurs études ont observé un risque accru d'initiation d'hypnosédatifs chez les femmes et les patients non admis de façon directe (89,92), le genre et le parcours d'entrée (domicile, urgences, transfert) du patient ne sont pas apparus comme facteurs de risque d'initiation de traitements hypnosédatifs dans notre étude.

Contre toute attente, le type de chambre (simple ou double) et le nombre de patients par aide-soignant et par infirmier de nuit ne modifiaient pas le risque d'initiation de traitements

hypnosédatifs dans notre étude. À notre connaissance, aucune donnée de comparaison n'est disponible dans la littérature, rendant difficile l'interprétation de ce résultat. Le bruit, le manque d'intimité potentiellement subis par les patients hospitalisés en chambre double ainsi que la difficulté à mettre en place des mesures non pharmacologiques d'amélioration des conditions de sommeil, dans les structures où le nombre de patients par infirmier ou par aide-soignant de nuit est élevé, nous semblaient pourtant être des hypothèses de premier plan et relativement intuitives pour expliquer la prescription d'hypnotiques en milieu hospitalier aigu. Plusieurs études menées dans des services de réanimation / soins intensifs ont par exemple montré que le bruit était associé à une iatrogénie importante (sur les plans cardiovasculaires, cognitifs, immunitaires) et que la mise en place de mesures simples telles que le port de bouchons d'oreilles pouvait améliorer la qualité de certains paramètres du sommeil et diminuer la consommation d'antalgiques opioïdes (137,138). De futures études à plus grande échelle pourraient permettre de ré-évaluer l'impact des variables associées au bruit (chambre double) sur la qualité du sommeil et la consommation d'hypnosédatifs, et d'évaluer l'impact de mesures non pharmacologiques de réduction du bruit sur cette consommation.

La précocité d'instauration du traitement hypnosédatif après l'admission (délai médian de 48 heures) va dans le sens d'une dégradation du sommeil liée à l'environnement. La reconduction du traitement sur l'ordonnance de sortie semble donc paradoxale. La connaissance des facteurs de risque associés à la reconduction du traitement hypnosédatif sur l'ordonnance de sortie est un élément clé pour connaître le profil des patients et cibler les actions à mener pour éviter la chronicisation de traitements dont le potentiel iatrogène à long terme est connu. Parmi les éléments étudiés, aucun facteur de risque n'a pu être mis en évidence concernant les reconductions de sortie chez les patients sortant à domicile. En revanche, notre étude a montré que la proportion de reconduction de traitement hypnosédatif était particulièrement élevée chez les patients sortant en SSR. Là encore, aucun facteur de risque n'a pu être mis en évidence mais

cette observation pourrait s'expliquer par les modalités d'organisation de la sortie. En effet, s'agissant d'un transfert vers une autre structure de soins, l'ordonnance de sortie pourrait en réalité être une copie de la dernière prescription en vigueur dans le service, n'ayant pas fait l'objet de révision. À l'inverse, lors du retour à domicile, les bonnes pratiques exigent que le médecin revoie sa prescription en réintégrant si nécessaire les traitements antérieurs à l'hospitalisation et en supprimant les médicaments introduits pendant l'hospitalisation et devenus inutiles. Les données de la littérature relatives à la faible qualité du sommeil des patients âgés hospitalisés en SSR (139) tendent cependant à proposer l'hypothèse suivante : alors qu'un retour à la normale des conditions de sommeil peut être envisagé dans le cas des patients repartant à leur domicile, ceci ne serait pas le cas pour les patients transférés en SSR (patients non suffisamment rétablis, organisation proche de celle de l'hôpital) et conduirait les prescripteurs à maintenir l'hypnosédatif. Là encore, en l'absence de donnée de comparaison dans la littérature, une étude prospective intégrant le recueil du motif de reconduction du traitement hypnosédatif sur l'ordonnance de sortie serait nécessaire.

Si aucun facteur de risque n'a pu être mis en évidence, notre étude a cependant montré qu'une initiation tardive, survenant au-delà de la première semaine d'hospitalisation constituait un facteur protecteur de reconduction de traitement chez les patients sortant en SSR. Notre principale hypothèse est que, contrairement aux prescriptions survenant au cours des 48 premières heures d'hospitalisation, ces prescriptions tardives pourraient faire suite à une évaluation plus approfondie de la balance bénéfice-risque et à la mise en place de dispositions non-pharmacologiques par des prescripteurs mieux sensibilisés au bon usage des hypnosédatifs et donc à la nécessité de ré-évaluer l'indication de ce traitement au moment de la sortie. La méthodologie utilisée pour notre étude et l'absence de donnée de comparaison dans la littérature ne nous permettent cependant pas de vérifier cette hypothèse. Des études prospectives permettant de déterminer précisément le contexte de la prescription initiale (indication, mesures

non pharmacologiques envisagées, etc.) seront ainsi nécessaires pour aller plus loin dans l'interprétation de ces données.

Enfin, notre étude n'a pas montré d'influence de l'analyse pharmaceutique des prescriptions sur les reconductions de traitement en sortie d'hospitalisation. Ce résultat n'est pas surprenant dans la mesure où l'analyse pharmaceutique concernait les prescriptions pendant le séjour et non au moment de la sortie. La conciliation médicamenteuse de sortie n'étant pas encore mise en œuvre dans les centres participant à l'étude, son influence n'a pas pu être étudiée. Il s'agit cependant d'une opération dont l'objectif est de rapprocher les traitements pris par le patient avant et pendant son séjour des traitements prescrits sur l'ordonnance de sortie. La conciliation de sortie peut, par conséquent, être l'occasion de supprimer des traitements instaurés pendant l'hospitalisation et devenus superflus de par une amélioration de l'état du patient et/ou la disparition des causes ayant motivé la prescription. Les hypnotiques pourraient s'inscrire dans cette dernière catégorie.

À notre connaissance, l'étude que nous avons menée est la première étude multicentrique française à s'intéresser de façon spécifique aux initiations de traitements hypnotiques chez le sujet âgé hospitalisé et à leur reconduction sur l'ordonnance de sortie. Au niveau international, elle est également l'une des premières à s'intéresser aux facteurs de risque liés à l'organisation hospitalière concernant les initiations et reconductions de traitements hypnotiques.

Notre étude présente cependant plusieurs limites liées en particulier aux restrictions imposées par le caractère rétrospectif du recueil des données.

L'impossibilité de vérifier l'indication précise du traitement hypnotique initié peut nous avoir conduits à une surestimation du taux d'initiation, dans la mesure où certains hypnotiques prescrits à l'heure du coucher auraient pu avoir pour indication le traitement d'une anxiété ou d'une agitation plutôt que d'une insomnie. Cependant, 62,7 % des hypnotiques prescrits étant

des principes actifs apparentés aux benzodiazépines indiqués exclusivement dans le traitement de l'insomnie, le biais de classement devrait donc être limité. L'impossibilité de vérifier le nombre de prises réelles pour les hypnotiques prescrits en « si besoin » pourrait être une autre source de surestimation du taux d'initiation. Le relevé rétrospectif des données n'a en effet pas permis de connaître la part de médicaments prescrits en « si besoin » et effectivement administrés. Toutefois, même si le médicament n'est pas administré systématiquement, la prescription en « si besoin » constitue un risque d'exposition du patient aux hypnotiques avec un éventuel risque de reconduction à la sortie. L'utilisation de la rubrique « traitement d'entrée » du compte-rendu d'hospitalisation (CRH) pour déterminer le caractère naïf d'hypnotique ou non des patients à l'entrée pourrait également nous avoir conduit à surestimer le nombre de patients naïfs et donc le taux d'initiation. Cette source d'information pour connaître le traitement du patient avant son admission a cependant été évaluée et jugée satisfaisante au cours d'une étude pilote prospective comparant les données du CRH à la conciliation d'entrée réalisée par le pharmacien (coefficient kappa de Cohen : 0,66).

Concernant les reconductions de traitement sur l'ordonnance de sortie, les motivations du prescripteur et le devenir de la prescription à long terme (nombre de renouvellements, effets indésirables, ré-hospitalisations) sont autant de données n'ayant pu être étudiées mais qui permettraient de mesurer l'impact et d'affiner la recherche des facteurs de risque de reconduction.

Enfin, l'étude des facteurs de risque organisationnels associés à l'initiation des hypnotiques constituait un élément particulièrement original de notre travail. À ce titre, nous avons souhaité mener l'étude dans des hôpitaux de statuts juridiques différents de façon à étudier la réalité et l'impact de certaines idées souvent véhiculées telles que des moyens en personnel soignant plus importants dans le secteur privé à but lucratif, une exigence peut-être plus importante des patients. Malheureusement, la participation d'un seul hôpital privé à but

lucratif a rendu difficile l'étude de cette éventuelle différence public/privé par manque de représentativité. Si certains hôpitaux privés n'ont pu participer car le dossier patient n'était pas totalement informatisé, les raisons de la non-participation de la plupart d'entre-eux sont inconnues. Dans l'unique service d'une structure privée participant, le nombre de patients par infirmier de nuit était de 16. À titre de comparaison, dans le secteur public, le nombre de patients par infirmier de nuit allait de 11,5 à 20.

En résumé, la mise en place d'études prospectives plus puissantes d'un point de vue statistique, le croisement avec les données de l'Assurance Maladie et l'extension à de plus nombreux hôpitaux privés à but lucratif devraient permettre d'affiner nos résultats, d'améliorer l'étude des différents facteurs de risque et de tester nos hypothèses afin de documenter le sujet de façon plus précise et de mieux orienter les actions de santé publique en matière de promotion du bon usage des hypnotiques.

4.2 Interventions éducatives et réglementaires de promotion du bon usage des hypnotiques dans le traitement de l'insomnie : revue systématique de la littérature

4.2.1 Objectifs

Après avoir exploré la part de l'hospitalisation dans les initiations de traitements hypnotiques et en avoir précisé les facteurs de risque, le second volet des travaux que nous présentons avait pour objectif **d'identifier et d'évaluer les interventions éducatives et réglementaires** visant à promouvoir le bon usage des hypnotiques dans le traitement de l'insomnie.

4.2.2 Résumé de l'article

Bien que les alertes en matière d'iatrogénie des hypnotiques aient été lancées dès les années 1980, leur consommation reste élevée.

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature portant sur les interventions éducatives et réglementaires de promotion du bon usage des hypnotiques, publiées sur la période 1980-2015 dans quatre bases de données : Medline, Web of Science, Embase et PsycInfo. La méthodologie adoptée était celle proposée par les recommandations PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*).

Les critères d'inclusion étaient les suivants : études originales, sans restriction de *design*, publiées en anglais ou en français sur la période observée et rapportant la mise en place d'interventions éducatives ou réglementaires visant à promouvoir le bon usage des hypnotiques, spécifiquement dans le traitement de l'insomnie. Ces études pouvaient être destinées à des professionnels de santé et/ou des patients et avoir été menées en milieu communautaire, hospitalier ou en maison de retraite. Les interventions pouvaient être mono-facette (un seul support) ou multi-facettes (plusieurs supports d'intervention utilisés de façon simultanée ou échelonnée). Elles devaient présenter au moins l'un des éléments suivants : modification de la proportion de prescription ou de la consommation des hypnotiques, report de prescription vers un autre hypnotique non recommandé (sur la base de l'état des connaissances à l'époque de l'étude), modification du recours au système de santé ou survenue d'événements indésirables en lien avec l'intervention. Les comparaisons devaient être réalisées avant/après l'intervention ou entre un groupe intervention et un groupe contrôle.

Le risque de biais a été évalué à l'aide de l'outil *Quality Assessment Tool for Quantitative Studies*, proposé par le groupe de recherche canadien EPHPP (*Effective Public Health Practice Project*). Cet outil permet l'évaluation du risque de biais d'une étude, quel que soit son *design*.

Le *screening* de la littérature, la sélection des articles et l'évaluation du risque de biais ont été réalisés par deux évaluateurs indépendants. Un troisième évaluateur pouvait être sollicité en cas de désaccord.

Au total, 31 études ont été incluses dans la revue. Sur ces 31 études, 12 ont été conduites en Europe, 11 aux États-Unis, 7 en Océanie et une en Asie. Tous les milieux étaient concernés : milieu hospitalier, milieu communautaire, maisons de retraite. Les interventions ciblaient les benzodiazépines et principes actifs apparentés, les antihistaminiques de première génération et certains antidépresseurs utilisés comme sédatifs. Sur les 31 études, 8 évaluaient des interventions d'ordre réglementaire (restriction des règles de prescription, déremboursement) et 23 évaluaient des interventions éducatives (recommandations par courrier ou courriel, réunions d'information, campagnes médiatiques, envoi de leur profil de prescription aux médecins). L'intervention la plus récente date de 2009.

Concernant les interventions réglementaires : le principal résultat est que la restriction des règles de prescription est efficace pour réduire la consommation des hypnotiques ciblés mais qu'elle entraîne un report de prescription vers des principes actifs non recommandés dans le traitement de l'insomnie avec un potentiel iatrogène similaire, voire plus important.

Concernant les interventions éducatives : 10 ciblaient uniquement les prescripteurs, 7 ciblaient de façon concomitante les prescripteurs et d'autres professionnels de santé (pharmaciens, infirmiers), 2 ciblaient uniquement les patients et 4 ciblaient à la fois les patients et les professionnels de santé. Seules 3 des 7 interventions mono-facettes ont rapporté un résultat positif alors que 13 des 16 interventions multi-facettes étaient considérées comme efficaces, en particulier lorsque les professionnels de santé et les patients étaient intégrés de façon active à la démarche et lorsque les médias de masse étaient utilisés comme support.

L'hétérogénéité des études ainsi que le risque de biais élevé pour 24 des 31 études (principalement du fait du *design* utilisé) n'ont pas permis de poursuivre la revue par une méta-

analyse, constituant ainsi une limite dans l'interprétation des résultats. De nouvelles études au *design* expérimental (essais randomisés contrôlés) ou quasi expérimental (séries interrompues) sont nécessaires pour obtenir des résultats plus précis et généralisables.

4.2.3 Article : A systematic review of regulatory and educational interventions to reduce the burden associated with the prescriptions of sedative-hypnotics in adult treated for sleep disorders. Bourcier E, Korb-Savoldelli V, Hejblum G, Fernandez C, Hindlet P. PLoS ONE 2018.

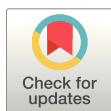
RESEARCH ARTICLE

A systematic review of regulatory and educational interventions to reduce the burden associated with the prescriptions of sedative-hypnotics in adults treated for sleep disorders

Elsa Bourcier^{1,2,3*}, Virginie Korb-Savoldelli^{3,4}, Gilles Hejblum¹, Christine Fernandez^{1,2,3}, Patrick Hindlet^{1,2,3}

1 Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique, IPLESP UMR-S1136, Paris, France, **2** Service de pharmacie, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France, **3** Faculté de pharmacie, Université Paris-Sud, Châtenay-Malabry, France, **4** Service de pharmacie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France

* elsa.bourcier@aphp.fr



OPEN ACCESS

Citation: Bourcier E, Korb-Savoldelli V, Hejblum G, Fernandez C, Hindlet P (2018) A systematic review of regulatory and educational interventions to reduce the burden associated with the prescriptions of sedative-hypnotics in adults treated for sleep disorders. PLoS ONE 13(1): e0191211. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191211>

Editor: Thomas Penzel, Charité - Universitätsmedizin Berlin, GERMANY

Received: August 9, 2017

Accepted: December 29, 2017

Published: January 22, 2018

Copyright: © 2018 Bourcier et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: CF received a grant from the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé), grant number: AAP-2016-005, ansm.sante.fr. The funder had no role in study design, data collection and

Abstract

Background

The burden of Sedative-Hypnotics (SHs) has been known since the 1980s. Yet, their consumption remains high. A systematic review of the literature should help to assess efficient interventions to improve the appropriate use of SHs in sleep disorders.

Objectives

To identify and assess regulatory and educational interventions designed to improve the appropriate use of SHs for insomnia treatment.

Methods

We conducted a systematic review of the literature according to PRISMA guidelines. A systematic search covering the period 1980–2015 was carried out in Medline, Web of Science, Embase and PsycInfo. We included studies reporting the implementation of regulatory or educational strategies directed towards patients and/or healthcare professionals to improve the appropriate use of SHs to treat insomnia in the community, hospitals and nursing homes.

Results

Thirty-one studies were included: 23 assessed educational interventions (recommendations by mail/email, computer alerts, meetings, mass media campaigns, prescription profile), 8 assessed regulatory interventions (prescription rule restriction, end of reimbursement). The most recent was implemented in 2009. Restrictive prescription rules were effective to reduce the consumption of targeted SHs but led to a switch to other non-recommended

analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: CF, GH, PH and EB received a grant from the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) for a previous study: HYPAGE – Impact of the Decrease of Exposure to Hypnotic Sedative Drugs in the Elderly Through the Discontinuation of Hospital-initiated Prescription (grant number: AAP-2013-095). The description of this study is available at ClinicalTrials.gov, identifier: NCT02296957. The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript. This previous study had no influence on the present review. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

SHs. Among educational interventions, only 3 studies out of 7 reported positive results of mono-faceted interventions; whereas, 13 out of the 16 multi-faceted interventions were reported as efficient: particularly, the active involvement of healthcare professionals and patients and the spread of information through mass media were successful. The risk of bias was high for 24 studies (mainly due to the design), moderate for 3 studies and weak for 4 studies.

Conclusion

Educational multifaceted studies are presented as the most efficient. But further better designed studies are needed to make evidence-based results more generalizable.

Introduction

Sedative-hypnotics (SHs) are drugs used to treat insomnia: benzodiazepines (BZDs), z-drugs, first generation antihistamines, antidepressants being the most commonly used. These drugs were first considered as an innovation for the treatment of insomnia, but their place in the therapeutic strategy has evolved, concurrently with new findings on their efficacy and safety profile. The World Health Organization (WHO) defines the appropriate use of a drug as the ‘appropriate medicine, in doses that meet patients’ individual requirements, for an adequate period of time, and at the lowest cost both to them and the community’[1]. Yet, since the 1980s, many studies have shown that SHs were not only associated with numerous Adverse Drug Events (ADEs) but also that they had a similar or lower efficacy than non-pharmacological therapeutic strategies:

- Regarding ADEs, (defined as ‘any untoward medical occurrence that may present during treatment with a medicine but which does not necessarily have a relationship with this treatment’[2]) benzodiazepines were found to be associated, among others, with: an increased risk of falls leading to emergency visits, cognitive impairment and recently, with the onset of dementia [3–9]. According to recent studies, short half-life BZDs, z-drugs and long half-life BZDs were associated with a similar risk of falls in the elderly [10–12]. In addition, a recent report alerted to the dramatic increase in the number of zolpidem-related emergency visits for Adverse Drug Reactions (ADRs, defined as ‘a response to a drug which is noxious and unintended and occurs at doses normally used in man [...]’[13]) in the USA, between 2005 and 2010 (+ 13,376 visits), challenging the fact that z-drugs were safer than other SHs [14]. Benzodiazepines and z-drugs are not the only matters of concern: first generation first generation antihistamines are also responsible for serious ADRs and ADEs such as cognitive impairment, confusion, dizziness and muscarinic effects. Their use is thus considered potentially inappropriate, especially in the elderly [15–17].
- Regarding SHs efficacy, it was found to be as or less effective than Cognitive and Behavioural Therapies (CBTs) to improve sleep parameters such as sleep onset latency, total sleep time and sleep efficiency, but inefficient at retaining therapeutic gain in the long term [18–20].

Considering these data, the current international guidelines recommend using SHs as second line treatment, when CBTs are ineffective or inappropriate. If prescribed, benzodiazepines with short half-lives, z-drugs or melatonin receptor agonists should be preferred to other drugs and prescribed at the lowest effective dosage for the shortest duration of time[21–23].

However, SH consumption remains high. Data are mainly related to community dwelling consumption. In the USA, approximately 5% of adults are treated with BZDs, with an upward trend between 2000 and 2010 [24, 25]. In France 5.6% of adults are treated with SHs [26]. In hospitals data are sparse but an initiation of SH treatment is reported for 8.2% to 33% of patients formerly untreated [27–30]. This clearly shows that the development of guidelines is insufficient and must be supported by other actions to promote the appropriate use of SHs.

To date, literature reviews addressed the global consumption of benzodiazepines without distinction as to indication. In particular, Gould *et al.* assessed interventions implemented to reduce the use of benzodiazepines in the elderly and Smith *et al.* assessed interventions to reduce the use of benzodiazepines in long term users (non-systematic review). These two reviews evaluated exclusively educational interventions [31, 32]. To our knowledge, there is no systematic review of the literature integrating:

- interventions to improve the use of sedative-hypnotics in the specific context of insomnia although this disorder and anxiety are two distinct conditions, with distinct treatment strategies;
- not only benzodiazepines but also all other drugs used in insomnia: first generation antihistamines and antidepressants are widely used despite their potential for ADE;
- regulatory interventions, since educational interventions are not the only way to improve the appropriate use of SH in the specific context of sleep disorders;
- interventions occurring as early as possible in the care pathway (instead of targeting long term users only) thus avoiding the development of addiction, especially with benzodiazepines.

The objective of this systematic review is thus to identify and assess regulatory and educational interventions directed toward patients and/or healthcare professionals to improve the appropriate use of SHs in sleep disorders.

Methods

Review protocol

This systematic review was conducted according to PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) guidelines [33]. Methods used to screen the literature, select studies of interest, extract data, analyse the risk of bias and summarize findings are described below.

Eligibility criteria

Studies meeting the following criteria were included: original articles, published in English or French language from 01/01/1980 to 10/07/2015, reporting the implementation of regulatory or educational strategies directed toward patients and/or healthcare professionals in the community, hospitals or nursing homes in view to improving the appropriate use of SHs in insomnia treatment.

Studies had to address at least one of the following outcomes: changes in prescription and/or consumption rate of SH, switch to another non-recommended medication (based on state of knowledge at the time of the study and as reported by authors), changes in healthcare resource use, clinical adverse events due to the intervention. The assessment of the intervention had to be performed: before/after the intervention and/or comparing a group that received the intervention and a control group.

Interventions reported by studies had to be compared to usual care or, in the case of multifaceted interventions to usual care or to only one intervention.

Since the objective was to have an exhaustive overview of interventions implemented between 1980 and 2015, all study designs were considered.

Interventions studied:

- Regulatory interventions: interventions led by policy makers, including ending or modification of medication reimbursement (cost sharing), formulary restrictions, specific authorization for prescribers, limited prescription duration, specific forms for prescription, pay for performance strategies and medication withdrawal from the market.
- Educational interventions: written or oral recommendations on the appropriate use of SH directed towards healthcare givers or patients or both. They could be carried out in different ways: mail or email (printed educational material), computer alerts (automatic warning sent by the computerized physician order entry for each SH prescribed), meetings, feedback after preliminary audit, prescription profile (mail with descriptive characteristics of physician's prescriptions), visit to prescriber's surgery (educational outreach visit) and/or mass media (television, radio...). They could be monofaceted (a single element composing the intervention) or multifaceted (interventions composed with two elements or more), tailored or not. They could be delivered by pharmacists, physicians or other healthcare givers.

Studies were excluded if interventions:

- did not focus on sleep disorders
- did not provide enough details to determine if targeted drugs were used for the treatment of insomnia
- addressed paediatric patients, psychiatric patients or prisoners.

Information sources

On July 10th, 2015 we conducted a combined search in four databases: The Web of Science[®], Medline[®] (Pubmed), Embase[®] and PsycINFO[®]. The reference lists of selected studies as well as articles citing selected studies were hand-screened through an iterative process, to identify potential additional studies.

Search strategy

Our electronic search strategy combined, for each database, controlled terms (MeSH, Emtree, PsycINFO thesaurus) and natural language. Terms searched were related to interventions and sedative-hypnotic drugs. Queries for the four databases are presented in [S1 Table](#). The strategy was approved by two librarians expert in scientific database search.

Study selection

Eligibility of retrieved studies was independently assessed by two reviewers (EB and PH) on the basis of title, abstract and full text reading if title and abstract were not informative enough. In the case of disagreement, it was *a priori* decided that a third reviewer (CF) would be consulted to decide whether or not the study should be included. The degree of agreement between the two reviewers was assessed through the Cohen's kappa coefficient and was considered as good if comprised between 0.60 and 0.74 and very good if equal or superior to 0.75 [34, 35]. The software RStudio[®] version 0.98.1091 was used for this analysis.

Data collection process

A standardized data collection grid was elaborated by EB and PH. For each selected study, EB extracted the data and completed the grid. Independently, PH checked all the data collected in the grid. In the case of disagreement, it was decided *a priori* that a third reviewer (CF) would be consulted.

Data items

The list of data items collected for each study included in the review is presented in [Table 1](#).

Review update

Automated alerts were used all along the study process in order to keep the review up to date. A final update was made by one of the authors (EB) in November 2017 to cover the period 10/07/2015–20/11/2017. No supplementary article was retrieved. Therefore, results are presented according to the initial searches (period 01/01/1980–10/07/2015).

Risk of bias in individual studies

The risk of bias in individual studies was independently assessed by two reviewers (EB and PH) using the Quality Assessment Tool for Quantitative Studies (QATQS) developed by the Effective Public Health Practice Project (EPHPP) [36]. In the case of disagreement it was decided *a priori* that a third reviewer would be solicited to reach a consensus. This tool is recommended to assess the risk of bias in studies whether they are randomized and controlled or not, which was expected to be the case in the context of this review [37]. This tool evaluates eight sources of bias: (A) selection bias, study design (B), confounders (C), blinding (D), data collection method (E), withdrawal and drop-outs (F), intervention integrity and statistical analyses (G). The risk of bias is individually rated for components A to G (strong, moderate or weak risk). Then a global rating is assigned to each study (strong, moderate or weak risk of bias).

Summary measures

The summary of measures depends on the results reported by selected studies: when possible (more than two studies assessing the same intervention and sharing the same outcome, the

Table 1. Data items collected for studies included in the review.

General information	Journal name, title, authors' names, year of publication, country
Study characteristics	Design ^a and settings
Intervention characteristics	Type of intervention, intervention manager, target population, target drugs, number of components of the intervention, description of each component, timing of the intervention, intervention duration, integrity of the intervention ^a
Participant characteristics	Number of participants ^a , sex ^a , age ^a , baseline characteristics ^a , lost to follow up ^a , drop-outs ^a , participation rate ^a
Outcomes	Changes in prescription and/or consumption rates of SH (regardless the unit of analysis used: percentages, defined daily doses. . .) Switch to another non-recommended medication (based on state of knowledge at the time of the study and as reported by authors) Changes in healthcare resource use, clinical adverse events related to the intervention
Data collection	Method for outcome assessment (eg. standardized or not, blinding) ^a
Other	Ethical committee, funding sources

^aData items collected in order to proceed to the evaluation of the risk of bias.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191211.t001>

same population and the same presentation of results) a meta-analysis would be performed. Otherwise, the summary of measures was presented as a descriptive synthesis.

Risk of bias across studies

The risk of bias across studies was assessed through a graphical representation of the percentage of studies with a strong, moderate or weak risk of bias for each source of bias considered in the QATQS tool (selection bias, study design, confounders, blinding, data collection method, withdrawals and drop-outs) [36].

Results

Study selection

Our search strategy in the four databases of interest resulted in the identification of 10,854 records. After the first round of screening, 125 records were assessed for eligibility on the basis of full-text reading. This resulted in the selection of 29 articles. The degree of agreement between the two reviewers was good (Cohen's kappa coefficient: 0.66 [IC_{95%}: 0.51–0.81]). Hand search yielded 2 additional articles. After the whole process, 31 articles were selected for the review. Details of the selection process and reasons for exclusion are presented in Fig 1.

Study characteristics

Study characteristics are presented in S2 Table. Twenty-five studies were based on a Before-After (BA) design. The six remaining studies were multicentre Randomized Controlled Trials (RCTs) [38–43].

Twelve studies out of the 31 selected for the review were conducted in Europe (6 different countries) [29, 39, 44–53] and 11 were conducted in the United States of America [40, 42, 43, 54–61]. With 7 studies conducted in Australia and New Zealand, Oceania was also strongly involved in combating SH misuse [38, 41, 62–66]. Only 1 study was conducted in Asia [67].

All settings were represented: community, hospitals and nursing homes.

The impact of educational interventions was assessed in 23 studies: they were based on the diffusion of information about sleep hygiene and insomnia and on therapeutic recommendations through written documents, electronic supports, meetings, audio, video and poster campaigns. They targeted hypnotic benzodiazepines, z-drugs, antihistamines and antidepressants used as SHs. These interventions were developed by pharmacists and/or physicians. Seventeen studies out of 23 were directed toward health care professionals only: 10 were directed toward prescribers only [38, 39, 41, 44, 46, 54, 57, 59, 60, 66] and 7 were directed towards 2 or more different health care professionals (pharmacists, physicians, nurses) [29, 40, 42, 43, 51, 52, 63]. Two studies directly targeted patients [49, 61] and 4 targeted both health care professionals and patients [48, 62, 64, 65].

The impact of regulatory interventions such as restriction of SH prescription conditions was assessed in 8 studies [45, 47, 50, 53, 55, 56, 58, 67]. Regulatory strategies were managed by national or local authorities and were directed toward physicians. They targeted hypnotic benzodiazepines, z-drugs and antihistamines.

Risk of bias within studies

Considering the 25 studies with a BA design, a strong, moderate, and weak risk of bias was assigned to 22, 1 and 2 studies, respectively, a distribution significantly different ($P = 0.017$, Fisher exact test) from that resulting from the corresponding assignments in the 6 studies

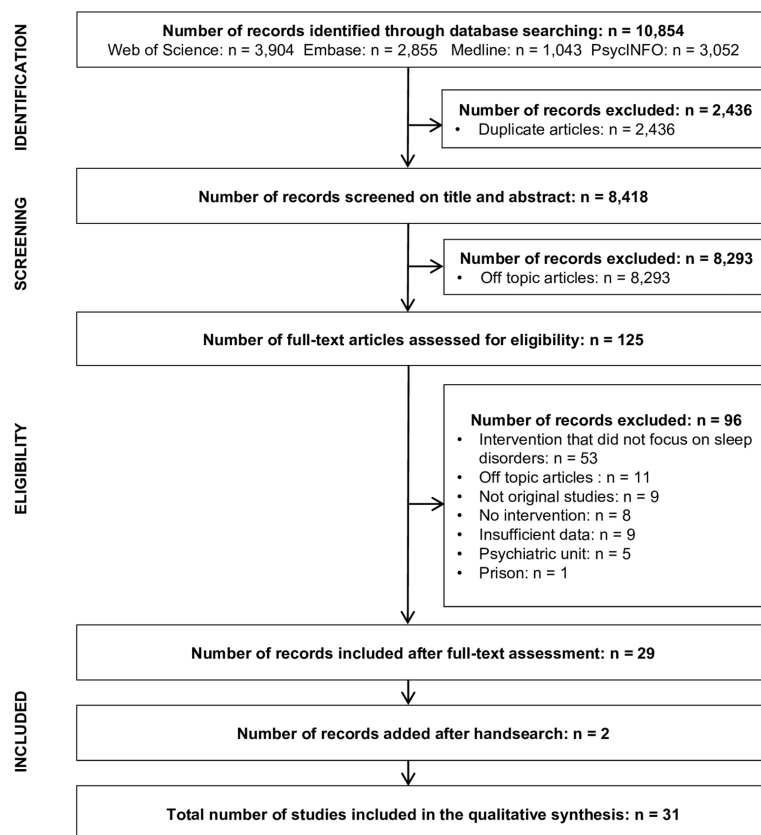


Fig 1. PRISMA flow diagram for the systematic review of regulatory and educational interventions to reduce the burden associated with the prescriptions of sedative-hypnotics in adults treated for sleep disorders.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191211.g001>

based on RCTs which were 2, 2, and 2, respectively. The risk of bias assigned to each study together with the main results are shown in [S3 Table](#).

Results of individual studies

The heterogeneity in outcomes, interventions and results made meta-analysis impossible. Results are thus presented as a descriptive synthesis.

Regulatory interventions ([S3 Table](#)). Positive results were reported in 7 out of the 8 studies assessing regulatory interventions [45, 47, 50, 55, 56, 58, 67]. Ending of reimbursement and restriction of prescription rules were presented as effective strategies to reduce the prescription and/or the consumption of targeted SHs (up to 85%). Only 2 studies assessed the onset of adverse events or switching to other non-recommended drugs that could be related to the

intervention [56, 58]. Both reported a switch to other non-recommended sleep medication (histamine H1 antagonists, barbiturates).

Educational interventions (S3 Table). Among the 23 studies assessing educational interventions, 7 were monofaceted and 16 were multifaceted.

Recommendations by mail or email were the most frequent strategy studied in monofaceted interventions: three studies reported negative results [59, 60, 62] and one reported negative results on prescription rates but a significant decrease of the rate of SH initiation (15.5% of hospitalised patients after the intervention vs 28.6% before, $p < 0.001$) [29]. One study assessed the impact of training seminars on the rate of prescription change by physicians: a modification was suggested for 68.4% of SH prescriptions for insomnia ($n = 1045$) and led to treatment cessation and dosage decrease in 5.4% and 22.8% of cases, respectively [44]. In the hospital setting, computer alerts were reported as effective for decreasing overall consumption of SHs (15% of patients after the intervention compared to 18% before, $p < 0.001$) but not all targeted drugs were impacted [54]. Implementation of non-pharmacologic protocols based on relaxation were also reported as effective (31% of patients treated with SHs during the intervention compared to 54% before the intervention period, $p < 0.002$) [61].

Multifaceted interventions assessed combinations of two or three interventions. Among the 9 interventions based on written recommendations or computer alerts combined with multidisciplinary training seminars or direct contact with healthcare givers, 5 reported significant positive results [38, 43, 51, 63, 66], one reported positive results but no statistical test supports this result [52], and 3 reported no significant change [41, 42, 64]. Among the 3 multifaceted interventions with at least one component based on recommendations through mass media, 2 reported significant positive results [49, 65] and 1 reported positive results but no statistical test supports their findings [48]. Results of studies assessing the combination of the prescription profile of the physician and written recommendations are contradictory with two negative results [39, 46] and one positive result (number of prescriptions decreased by 26.5% in the intervention group vs 2.9% in the control group, $p = 0.004$) [40].

Only 4 studies out of the 23 assessing educational interventions assessed the onset of adverse events or the switch to other non-recommended drugs related to the intervention [40, 43, 48, 65]. A worsening of sleep quality was effectively reported by one multifaceted educational intervention in a nursing home [43].

Detailed results are presented in S3 Table.

A graphical representation of study results as a function of study design, type of intervention and risk of bias is given in Fig 2. Most studies assessing regulatory interventions reported positive results but globally, the studies on regulatory interventions had a high risk of bias. Among educational interventions, no study with low risk of bias can assert the positive results of studies assessing mass media interventions. Regarding interventions assessing the combination of written recommendations by mail with prescription profile of physicians, results are contradictory with two low risk of bias studies reporting negative results [39, 46] and one low risk of bias study reporting positive results [40].

Risk of bias across studies

Considering the QATQS, the global risk of bias is strong (high) for 77.4% of studies, moderate or uncertain for 9.7% of studies and weak for 12.9% of studies. When assessed separately, 1/3 of RCTs has a strong (high) global risk of bias, 1/3 has a moderate or uncertain risk of bias and 1/3 has a weak global risk of bias. The global risk of bias is higher in BA studies: 88% are at high risk, 4% have a moderate or uncertain risk of bias and 8% have a weak risk. Main

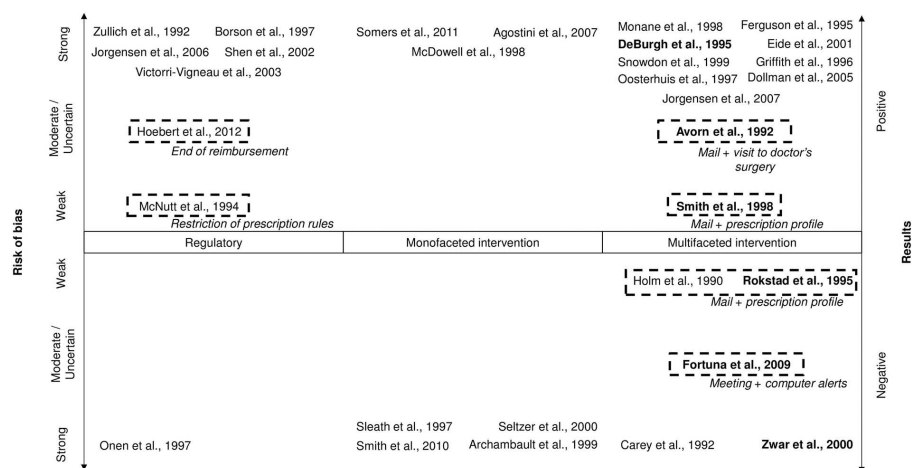


Fig 2. Representation of study results as a function of study design, type of intervention and risk of bias. Bold text: Randomized Controlled Trials. Italics: type of intervention.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191211.g002>

concerns are: the presence of confounders or the absence of information regarding potential confounders, the study design and the selection bias. Details are shown in Fig 3.

Discussion

Summary of evidence

The objective of this systematic review was to identify and assess interventions directed toward patients and/or healthcare professionals and aimed to improve the appropriate use of SHs in sleep disorders. At the end of the screening process, 31 studies reporting interventions implemented between 1988 and 2009 were selected. Among retrieved studies, 23 assessed educational interventions and 8 assessed regulatory interventions. Regulatory interventions were based on the restriction of prescription rules and the end of reimbursement for targeted SHs. Educational interventions assessed were mono or multifaceted and were based on the diffusion of recommendations through mail or emails, computer alerts, meetings, mass media campaigns but also audit and prescription profiles.

Regarding regulatory interventions, the implementation of restrictive rules was presented as an effective way to control the consumption of SHs. However, interventions often targeted only one pharmacological class of SHs (eg. benzodiazepines), allowing prescribers and patients to switch to other classes of SHs. Only two studies assessed this phenomenon. Interestingly, both of them observed it, suggesting that the problem was displaced but not solved [56, 58]. The end of BZDs and z-drugs reimbursement implemented in the Netherlands led to a slight reduction of treatment initiation but only for new diagnosis of insomnia [45]. As suggested in a pharmaco-economic study [68], these disappointing results could be explained by the fact that in the Netherlands alternatives to BZDs are not reimbursed.

Regarding educational interventions, multifaceted interventions actively involving healthcare professionals and patients (written recommendations, phone calls, computer alerts, prescription profile associated with interactive meetings or visits to a doctor's surgery) are the

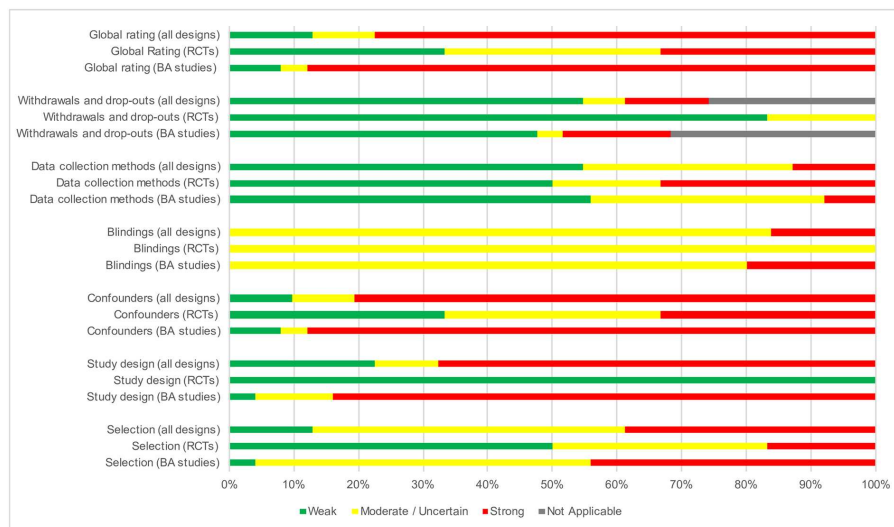


Fig 3. Risk of bias across studies (all designs confounded, among RCTs only and among BA studies only) according to the Quality Assessment Tool for Quantitative Studies.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191211.g003>

most successful strategies with 13 out of 16 studies reporting positive results. Conversely, passive monofaceted interventions (mails or emails alone) were insufficient: only 3 studies out of 7 reported positive results. The involvement of pharmacists in half of the intervention teams corroborates their central educational role at the interface of physicians/nurses and patients.

One of the particularities of these interventions is that for 22 of them (5 regulatory and 17 educational interventions) the first line target was healthcare professionals. Yet, in a context of chronic SH consumption and/or difficult access to CBTs, involving patients and getting their adherence is of prime importance for a successful outcome: two studies reported patients' reluctance [44, 60]; whereas, when interventions targeting healthcare professionals were supported by the use of media to diffuse the information to potential patients or consumers, an improvement of the appropriate use of SHs was reported [48, 65]. This phenomenon has been observed in other healthcare domains i.e., an interrupted time series study observed that repeated large-scale TV, radio and press campaigns deployed at national level and aiming at decreasing the inappropriate use of antibiotics achieved a 26.5% reduction in prescriptions (CI_{95%}: -33.5% to -19.6%).

Limitations

The results of our systematic review should be interpreted with caution and some critical points should be taken into account. When evaluating public health actions, it is of prime importance to collect outcomes allowing the assessment of health benefits, but outcomes on potential negative consequences of the intervention must also be explored. Yet, 80% of included studies did not investigate the onset of potential negative consequences of their intervention (e.g. withdrawal syndrome, switch to other non-recommended medications), and interestingly, 3 out of the 6 studies exploring unfavourable outcomes observed negative

consequences [43, 56, 58]. Furthermore one-third of included studies targeted only one or two SHs, preventing the generalisation of the results on the global SH consumption in the context of insomnia treatment [40, 42, 43, 50, 52, 54–57, 62, 63, 66, 67].

In order to have an exhaustive overview, we included studies whatever the year of publication. Studies included in this review were thus conducted over a large period of time 1988–2009 and published between 1990 and 2012. This point challenges the generalisability and the transferability of results: in particular, short duration BZDs and z-drugs were considered as safer in 3 studies, and the recommendation was thus to switch long duration BZDs to short duration drugs [51, 54, 66]. Currently, considering new safety and epidemiological data, this practice is strongly discouraged, especially in the elderly [4, 11, 17, 69]. Results considered as positive in these studies could thus no longer be considered to be so. Another element that could affect the transferability of interventions assessed in this review is the lack of economic data regarding the cost of the interventions. Interventions must, indeed be cost effective so that healthcare systems can afford them. Among the 31 studies, only one indicated an extra cost of the intervention, that was planned and accepted by the local healthcare system [48].

The potential risk of bias affecting results of retrieved studies should be taken into account. The risk was rated as high for 24 studies out of 31, limiting the interpretation of three-quarters of the studies. The question of the integrity of interventions was raised for almost all studies and 2 of them actually reported a failure of the implementation of the intervention [57, 60]. In the others, data about the context and potential contamination by concomitant interventions was lacking, thus rating the risk as moderate or uncertain by the EPHP tool, and under- or over-estimating the reality. The bias of selection present in monocentric studies, in studies based on volunteer participation or on private insurance data is also a limiting factor for the interpretation of results. Finally, since the aim of the present review was to have an overview of all interventions implemented to improve the appropriate use of SHs in insomnia, we made the choice to include studies whatever their design. Hence, 77% of the resulting studies on this subject included in this review had a non-controlled before-after design with a corresponding strong risk of bias, preventing the association of the outcome evolution observed with a specific role of the intervention under study. Experimental (RCTs) or quasi experimental designs (interrupted time series, in the case of national or regulatory interventions) with a follow-up period long enough to study the sustainability of results should be preferred.

Conclusion

This systematic review addresses interventions aiming at improving the appropriate use of SHs in the treatment of insomnia. Despite methodological bias, multi-faceted interventions, involving healthcare professionals and patients and including health promotion initiatives through mass media are presented as the most successful strategies in retrieved studies. Difficulties encountered, especially in the interpretation of results, constitute a limiting element, but this review constitutes a useful tool for outlining some priority topics for a potential future research agenda in the domain addressed in this review. Future studies should globally be based on better designs: experimental (RCTs) or quasi experimental designs (interrupted time series, in the case of national or regulatory interventions) with a follow-up long enough to study the sustainability of results. This should enable the use of evidence-based results that are more generalizable and that can be scaled up. We also need more studies about the role of knowledge of the prescribing physician. We need more knowledge on the regulatory regulations and limitations and their particular influence on insomnia management. We need more knowledge on the role of the Internet, which has become a major information tool in many health domains but is not always well used. Importantly, several outcomes, specific to the

domain investigated and yet insufficiently or not at all taken into account, should be considered in future studies: we need more information about the specific kind and phenotype of insomnia that is addressed by the interventions. We also need more knowledge on the kind and duration of SH therapy in these studies. The rates of switching to alternative non-recommended drugs, health nomadism, use of counterfeit drugs bought on the Internet, and onset of withdrawal syndrome also constitute, in our view, interesting outcomes which merit attention in future investigations.

Supporting information

S1 Table. Detailed search criteria for the Web of Science[®], Medline[®], Embase[®] and PsycINFO[®].

(PDF)

S2 Table. Characteristics of studies included in the review.

(PDF)

S3 Table. Results of individual studies and risk of bias within studies.

(PDF)

S1 File. PRISMA check-list.

(PDF)

Acknowledgments

The kind assistance of Catherine Weil and David Benoist, librarians, is gratefully acknowledged. The kind assistance of Stella Ghouti, qualified translator is gratefully acknowledged.

Author Contributions

Conceptualization: Elsa Bourcier, Virginie Korb-Savoldelli, Patrick Hindlet.

Data curation: Elsa Bourcier, Patrick Hindlet.

Methodology: Elsa Bourcier, Virginie Korb-Savoldelli, Patrick Hindlet.

Supervision: Patrick Hindlet.

Writing – original draft: Elsa Bourcier, Patrick Hindlet.

Writing – review & editing: Elsa Bourcier, Gilles Hejblum, Christine Fernandez, Patrick Hindlet.

References

1. Holloway K, van Dijk L. Rational use of medicines. The world medicines situation 2011. 3rd ed. Geneva, World Health Organization ed, 2011:1–22.
2. World Health Organization. Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. Uppsala Monitoring Centre—WHO collaboration Centre for International Drug Monitoring, EQUUS, London, 2000:1–28.
3. Chang CM, Wu EC, Chen CY, Wu KY, Liang HY, Chau YL, et al. Psychotropic drugs and risk of motor vehicle accidents: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75(4):1125–33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04410.x> PMID: 22971090
4. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med*. 2011; 365(21):2002–12. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1103053> PMID: 22111719

5. Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012; 345:e6231. <https://doi.org/10.1136/bmj.e6231> PMID: 23045258
6. Billioti de Gage S, Pariente A, Begaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(5):733–47. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1014796> PMID: 25691075
7. Shash D, Kurth T, Bertrand M, Dufouil C, Barberger-Gateau P, Berr C, et al. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement*. 2015; 12(5):604–13. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.10.006> PMID: 26602630
8. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Weckbecker K, et al. Regular Benzodiazepine and Z-Substance Use and Risk of Dementia: An Analysis of German Claims Data. *J Alzheimers Dis*. 2016; 54(2):801–8. <https://doi.org/10.3233/JAD-151006> PMID: 27567804
9. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons. *Arch Intern Med* 2009; 169(21):1952–60. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.357> PMID: 19933955
10. de Vries OJ, Peeters G, Elders P, Sonnenberg G, Muller M, Deeg DJH, et al. The elimination half-life of benzodiazepines and fall risk: two prospective observational studies. *Age Ageing* 2013; 42(6):764–70. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu089> PMID: 23900130
11. Landi F, Onder G, Cesari M, Barillaro C, Russo A, Bernabei R. Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: An observational study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60(5):622–26. PMID: 15972615
12. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: Effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(6):892–98. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.892> PMID: 11384896
13. World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centres. WHO Technical report series n°498. Geneva: WHO 1972:1–48.
14. Bush DM. Emergency Department Visits for Adverse Reactions Involving the Insomnia Medication Zolpidem. The CBHSQ Report. Rockville MD, 2013.
15. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010; 65(4):459–66. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x> PMID: 20146728
16. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *New Engl J Med*. 2004; 351(21):2203–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMra033121> PMID: 15548781
17. American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63(11):2227–46. <https://doi.org/10.1111/jgs.13702> PMID: 26446832
18. Montgomery P, Dennis Jane A. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1): CD003161. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003161> PMID: 12535460
19. Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med*. 2004; 164(17):1888–96. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.17.1888> PMID: 15451764
20. Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: A review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med Rev*. 2009; 13(3):205–14. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2008.06.001> PMID: 19201632
21. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2008; 4(5):487–504
22. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017 <https://doi.org/10.1111/jsr.12594> PMID: 28875581
23. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13(2):307–49. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6470> PMID: 27998379
24. Olsson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine Use in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72(2):136–42. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1763> PMID: 25517224
25. Bertisch SM, Herzog SJ, Winkelman JW, Buettner C. National Use of Prescription Medications for Insomnia: NHANES 1999–2010. *Sleep*. 2014; 37(2):343–49. <https://doi.org/10.5665/sleep.3410> PMID: 24497662

26. ANSM. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France 2017; <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-Information>. Accessed July 2017.
27. Lagnaoui R, Moore N, Longy-Boursier M, Baumevielle M, Begaud B. Benzodiazepine use in patients hospitalized in a department of internal medicine: frequency and clinical correlates. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001; 10(6):531–5. <https://doi.org/10.1002/pds.621> PMID: 11828836
28. Zisberg A, Shadmi E, Sinoff G, Gur-Yaish N, Srulovici E, Shochat T. Hospitalization as a turning point for sleep medication use in older adults: prospective cohort study. *Drugs Aging.* 2012; 29(7):565–76. <https://doi.org/10.2165/11632350-000000000-00000> PMID: 22715863
29. Somers A, Robays H, Audenaert K, Van Maele G, Bogaert M, Petrovic M. The use of hypnosedative drugs in a university hospital: has anything changed in 10 years? *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67(7):723–9. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0983-2> PMID: 21279338
30. Fagnoni P, Limat S, Haffen E, Henon T, Jacquet M, Sechter D, et al. Does hospitalisation affect hypnotic and anxiolytic drug prescribing? *Pharm World Sci.* 2007; 29(6):611–8. <https://doi.org/10.1007/s11096-007-9097-z> PMID: 17370138
31. Gould RL, Coulson MC, Patel N, Highton-Williamson E, Howard RJ. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2014; 204(2):98–107. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.126003> PMID: 24493654
32. Smith AJ, Tett SE. Improving the use of benzodiazepines—is it possible? A non-systematic review of interventions tried in the last 20 years. *BMC Health Serv Res.* 2010; 10:321. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-321> PMID: 21118575
33. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62(10):e1–34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006> PMID: 19631507
34. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement.* 1960; 20(1):37–46.
35. Higgins J, Deeks J. Selecting studies and collecting data. In: G SH Ja, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Wiley-Blackwell 2012:151–85.
36. Thomas BH, Ciliska D, Dobbins M, Micucci S. A process for systematically reviewing the literature: providing the research evidence for public health nursing interventions. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2004; 1(3):176–84. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2004.04006.x> PMID: 17163895
37. Jackson N, Waters E. Criteria for the systematic review of health promotion and public health interventions. *Health Promot Int.* 2005; 20(4):367–74. <https://doi.org/10.1093/heapro/dai022> PMID: 16169885
38. Deburgh S, Mant A, Mattick RP, Donnelly N, Hall W, Bridgeswebb C. A Controlled Trial Educational Visiting to Improve Benzodiazepine Prescribing in General-Practice. *Aust J Public Health.* 1995; 19(2):142–48. PMID: 7786939
39. Rokstad K, Straand J, Fugelli P. Can drug treatment be improved by feedback on prescribing profiles combined with therapeutic recommendations? A prospective, controlled trial in general practice. *J Clin Epidemiol.* 1995; 48(8):1061–8. PMID: 775993
40. Smith DH, Christensen DB, Stergachis A, Holmes G. A randomized controlled trial of a drug use review intervention for sedative hypnotic medications. *Med Care.* 1998; 36(7):1013–21. PMID: 9674619
41. Zwar NA, Wolk J, Gordon JJ, Sanson-Fisher RW. Benzodiazepine prescribing by GP registrars. A trial of educational outreach. *Aust Fam Physician.* 2000; 29(11):1104–7. PMID: 11127075
42. Fortuna RJ, Zhang F, Ross-Degnan D, Campion FX, Finkelstein JA, Kotch JB, et al. Reducing the Prescribing of Heavily Marketed Medications: A Randomized Controlled Trial. *J Gen Intern Med.* 2009; 24(8):897–903. <https://doi.org/10.1007/s11606-009-1013-x> PMID: 19475459
43. Avorn J, Soumerai SB, Everitt DE, Ross-Degnan D, Beers MH, Sherman D, et al. A randomized trial of a program to reduce the use of psychoactive drugs in nursing homes. *New Engl J Med.* 1992; 327(3):168–73. <https://doi.org/10.1056/NEJM199207163270306> PMID: 1608408
44. Archambault P, Boyer P, Crappier JJ. Reducing hypnosedative prescribing in general practice on France: A longitudinal study. *La Revue du Praticien—Médecine Generale.* 1999; 13(453):495–500.
45. Hoebert JM, Souverein PC, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, van Dijk L. Reimbursement Restriction and Moderate Decrease in Benzodiazepine Use in General Practice. *Ann Fam Med.* 2012; 10(1):42–49. <https://doi.org/10.1370/afm.1319> PMID: 22230829
46. Holm M. Intervention against long-term use of hypnotics/sedatives in general practice. *Scand J Prim Health Care.* 1990; 8(2):113–17. PMID: 2218150
47. Jorgensen VR, Toft BS, Fogh M. Reducing the use of benzodiazepines and cyclopyrrolones in clinical practice. *Pharm Pract* 2006; 4(2):74–8.

48. Jorgensen VR. An approach to reduce benzodiazepine and cyclopyrrolone use in general practice: a study based on a Danish population. *CNS Drugs*. 2007; 21(11):947–55. PMID: [17927298](#)
49. Oosterhuis A, Klip EC. The treatment of insomnia through mass media: The results of a televised behavioural training programme. *Soc Sci Med*. 1997; 45(8):1223–29. PMID: [9381235](#)
50. Victorri-Vigneau C, Basset G, Bourin M, Joliet P. Is hypnotic use influenced by legislation? *Therapie*. 2003; 58(5):425–30.
51. Eide E, Schjot J. Assessing the effects of an intervention by a pharmacist on prescribing and administration of hypnotics in nursing homes. *Pharm World Sci*. 2001; 23(6):227–31. PMID: [11826512](#)
52. Griffith DNW, Robinson M. Prescribing practice and policy for hypnotics: A model of pharmacy audit. *Age Ageing*. 1996; 25(6):490–92. PMID: [9003887](#)
53. Onen F, Bleyzac N, Maire P, Ogier J, Courpron PH. Increased hypnotics consumption in geriatrics despite the decree dated October 1991. *La Revue de Geriatrie*. 1997; 22(7):443–46.
54. Agostini JV, Zhang Y, Inouye SK. Use of a computer-based reminder to improve sedative-hypnotic prescribing in older hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55(1):43–48. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.01006.x> PMID: [17233684](#)
55. Borson S, Doane K. The impact of OBRA-87 on psychotropic drug prescribing in skilled nursing facilities. *Psychiatr Serv*. 1997; 48(10):1289–96. <https://doi.org/10.1176/ps.48.10.1289> PMID: [9323748](#)
56. McNutt LA, Coles FB, McAuliffe T, Baird S, Morse DL, Strogatz DS, et al. Impact of regulation on benzodiazepine prescribing to a low income elderly population, New York State. *J Clin Epidemiol*. 1994; 47(6):613–25. PMID: [7722574](#)
57. Monane M, Matthias DM, Nagle BA, Kelly MA. Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review intervention: a system linking the physician, pharmacist, and computer. *JAMA*. 1998; 280(14):1249–52. PMID: [9786375](#)
58. Zullich SG, Grasela TH, Fiedlerkelly JB, Gengo FM. Impact of Triplicate Prescription Program on Psychotropic Prescribing Patterns in Long-Term Care Facilities. *Ann Pharmacother*. 1992; 26(4):539–46. <https://doi.org/10.1177/106002809202600417> PMID: [1576393](#)
59. Seltzer JK, Kurt TL, Knodel LC, Dean B, Burch C, Barr R, et al. Drug utilization review of sedative/hypnotic agents in Texas Medicaid patients. Texas Medicaid Vendor Drug Program Drug Utilization Review Board. *J Am Pharm Assoc*. 2000; 40(4):495–9.
60. Sleath B, Collins T. Physician responses to an educational intervention on improving their long-term prescribing of sedatives. *Patient Educ Couns*. 1997; 31(3):215–22. PMID: [9277244](#)
61. McDowell JA, Mion LC, Lydon TJ, Inouye SK. A nonpharmacologic sleep protocol for hospitalized older patients. *J Am Geriatr Soc*. 1998; 46(6):700–5. PMID: [9625184](#)
62. Smith AJ, Tett SE. An intervention to improve benzodiazepine use—A new approach. *Fam Pract*. 2010; 27(3):320–27. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmq007> PMID: [20237108](#)
63. Snowden J. A follow-up survey of psychotropic drug use in Sydney nursing homes. *Med J Aust*. 1999; 170(7):299–301. PMID: [10327969](#)
64. Carey DL, Day RO, Cairns DR, Pearce GA, Wodak AD, Lauchlan RL. An attempt to influence hypnotic and sedative drug use. *Med J Aust*. 1992; 156(6):389–92, 96. PMID: [1545745](#)
65. Dollman WB, LeBlanc VT, Stevens L, O'Connor PJ, Roughead EE, Gilbert AL. Achieving a sustained reduction in benzodiazepine use through implementation of an area-wide multi-strategic approach. *J Clin Pharm Ther*. 2005; 30(5):425–32. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2005.00674.x> PMID: [16164487](#)
66. Ferguson RI, Salmond CE, Maling JB. The Nelson Prescribing Project—a Programmed Intervention in General-Practice in New-Zealand. *Pharmacoeconomics*. 1995; 7(6):555–61. PMID: [10155340](#)
67. Shen WW, Chang C, Hsieh WC, Yeh CJ, Chiu FY, Chuang YC. The flunitrazepam abuse prevention program at a general hospital in Taiwan: A descriptive study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2002; 56(4):425–30. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2002.01032.x> PMID: [12109961](#)
68. Clay E, Falissard B, Moore N, Toumi M. Contribution of prolonged-release melatonin and anti-benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and z-drugs consumption in nine European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(4):1–10. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1424-1> PMID: [23114457](#)
69. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Zolpidem use and hip fractures in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49(12):1685–90. PMID: [11844004](#)

Supporting Table 1. Detailed search criteria for the Web of Science®.

Query number	Queries	Query number	Queries
1	Hypnotic*	9	Educat*
2	Sedative*	10	Prescri*
3	Antihistaminic*	11	« program evaluation »
4	Benzodiazepine*	12	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8
5	zopiclone	13	9 OR 10 OR 11
6	eszopiclone	14	12 AND 13 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years
7	zolpidem	15 = final request	12 AND 13 Refined by: LANGUAGES: (ENGLISH OR FRENCH) AND PUBLICATION YEARS: (2014 OR 2003 OR 1995 OR 1981 OR 2012 OR 2005 OR 1992 OR 1987 OR 2013 OR 2002 OR 1991 OR 1985 OR 2011 OR 1998 OR 1993 OR 1984 OR 2010 OR 1999 OR 1990 OR 1980 OR 2009 OR 1994 OR 1989 OR 2008 OR 2000 OR 1986 OR 2007 OR 2001 OR 1988 OR 2006 OR 1996 OR 1982 OR 2004 OR 1997 OR 1983 OR 2015) Timespan: All years. Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH.
8	zaleplon		

SCI-EXPANDED: *Science Citation Index Expanded*; SSCI: *Social Science Citation Index*; A&HCI: *Art and Humanities Citation Index*; CPCI-S: *Conference Proceedings Citation Index-Science*; CPCI-SSH: *Conference Proceedings Citation Index-Social Sciences & Humanities*; « * »: truncation.

Supporting Table 1 (continued). Detailed search criteria for Medline® (Pubmed).

Query number	Queries
1	"Hypnotics and Sedatives"[Mesh]
2	"Histamine H1 Antagonists"[Mesh]
3	"Benzodiazepines"[Mesh]
4	"zaleplon" [Supplementary Concept]
5	"zolpidem" [Supplementary Concept]
6	"zopiclone" [Supplementary Concept]
7	"eszopiclone" [Supplementary Concept]
8	hypnotic*[tw]
9	sedative*[tw]
10	antihistaminic*[tw]
11	benzodiazepine*[tw]
12	zaleplon [tw]
13	zolpidem [tw]
14	zopiclone [tw]
15	eszopiclone [tw]
16	"Education, Professional"[Mesh]
17	"Physician's Practice Patterns"[Mesh]
18	"Program Evaluation"[Mesh]
19	"Drug Utilization Review"[Mesh]
20	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15
21	16 OR 17 OR 18 OR 19
22	20 AND 21
23 = final query	20 AND 21 Filters: Publication date from 1980/01/01 to 2015/12/31; English; French

Mesh: *Medical Subject Headings* (controlled terms, in green); tw: *Text Word* (natural language, in violet);
Supplementary concept: controlled terms for chemicals; « * »: truncation.

Supporting Table 1 (continued). Detailed search criteria for Embase®.

Query number	Queries	Query number	Queries
1	'hypnotic sedative agent'/exp/mj AND [embase]/lim	6	educat* AND [embase]/lim
2	'histamine h1 receptor antagonist'/exp/mj AND [embase]/lim	7	1 OR 2
3	'clinical practice'/exp AND [embase]/lim	8	3 OR 4 OR 5 OR 6
4	'prescription'/exp AND [embase]/lim	9 = final query	7 AND 8 AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND [1980-2015]/py
5	'program evaluation'/exp AND [embase]/lim		

exp: explosion; mj: *major topic*; lim: limit, « * »: truncation; in green: Emtree language; in violet: natural language.

Supporting Table 1 (continued). Detailed search criteria for PsycINFO®.

Query number	Queries
1	MJSUB.EXACT.EXPLODE(« Hypnotic Drugs »)
2	MJSUB.EXACT.EXPLODE(« Antihistaminic Drugs »)
3	MJSUB.EXACT.EXPLODE(« Benzodiazepines »)
4	hypnotic*
5	sedative*
6	antihistaminic*
7	benzodiazepine*
8	zopiclone
9	eszopiclone
10	zolpidem
11	zaleplon
12	MJSUB.EXACT.EXPLODE(« Program Evaluation »)
13	MJSUB.EXACT.EXPLODE(« Clinical Practice »)
14	educat*
15	prescri*
16	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11
17	12 OR 13 OR 14 OR 15
18	16 AND 17
19 = final query	16 AND 17 AND la.exact("English" OR "French") AND pd(>19800101)

MJSUB: *Major Subject Headings*; pd: *Publication Date*; la: *language*; « * »: truncation. In green: controlled language; in violet: natural language.

Supporting Table 2. Characteristics of studies included in the review.

Settings	Type of intervention	Study	Country	Study design	Targeted drug(s)	Leader of the intervention	Professionals or population targeted	Component(s) of the intervention	Beneficiary population
Community	Regulatory	McNutt et al., 1994 [55]	USA	BA, cohort, EPIC program	Triazolam, Temazepam, Flurazepam	State	Physicians	Specific prescription form for BZDs in 1989	Elderly
		Hoebert et al., 2012 [44]	Netherlands	BA, multicentre	Hypnotic and anxiolytic BZDs, z-drugs	State	Physicians + patients	BZDs ending of reimbursement in 2009	Adults (all ages)
		Jorgensen et al., 2006 [46]	Denmark	BA, multicentre	Hypnotic BZDs, z-drugs	State	Physicians	Hypnotic prescription by telephone forbidden, prescription duration ≤ 30 days	Adults (all ages)
		Victorri-Vigneau et al., 2003 [49]	France	BA, (Social security cohort)	Flunitrazepam	State	Physicians	Specific prescription form in 2001,	Adults (all ages)
		Monane et al., 1998 [56]	USA	BA, cohort (MMMC program)	Flunitrazepam	Pharmacists	Physicians	Computer alert triggering phone call to physicians by a pharmacist to discuss therapeutic alternative	Elderly
	Educational	Archambault et al., 1999 [43]	France	BA, multicentre	Hypnotic BZDs, z-drugs	Physicians + Pharmaceutical firm	Physicians	2 training sessions, application on 5 patient cases	Adults (all ages)
		De Burgh et al., 1995 [37]	Australia	RCT, multicentre	BZDs used as hypnotics	Physicians or pharmacists	Physicians	Visit to doctor's surgery, written documents for physicians and patients, audio and video tapes	Adults (all ages)
		Dollman et al., 2005 [64]	Australia	BA, multicentre	BZDs used as hypnotics	Research team + sleep expert	Physicians + pharmacists + nursing home professionals + patients	Written recommendations for all + training sessions for physicians and pharmacists + multidisciplinary meetings for prescriptions + radio campaign + poster	Adults (all ages)
		Ferguson et al., 1995 [65]	New Zealand	BA, multicentre	Temazepam, triazolam	Physicians and pharmacists	Physicians	Prescription profile addressed to physicians + meeting on insomnia to promote triazolam replacement with temazepam	Adults (all ages)
		Holm, 1990 [45]	Denmark	BA, multicentre	Hypnotic BZDs, z-drugs	Research team (physicians)	Physicians	Meeting or written information + prescription profile or no intervention	Adults (all ages)
		Oosterhuis et al., 1997 [48]	Netherlands	BA, cohort	All drugs taken to treat insomnia	Educational channel (TV)	General population	8 TV lessons on insomnia with guidance for CBT + 9 additional radio lessons + book and audio material on demand	Adults (all ages)

Supporting Table 2 (continued). Characteristics of studies included in the review.

Settings	Type of intervention	Study	Country	Study design	Targeted drug(s)	Leader of the intervention	Professionals or population targeted	Component(s) of the intervention	Beneficiary population
Community	Educational	Rokstad et al., 1995 [38]	Norway	RCT, multicentre	All drugs taken to treat insomnia	Research team (physicians)	Physicians	Written guidelines and prescription profile	Adults (all ages)
		Seltzer et al., 2000 [58]	USA	BA (Medicaid cohort)	Hypnotic BZDs, barbiturates	Texas Medicaid drug committee (physicians + pharmacists)	Physicians	Written guidelines sent to physicians presenting inappropriate prescriptions	Adults (all ages)
		Sleath et al., 1997 [59]	USA	BA (Medicaid cohort)	All drugs taken to treat insomnia	New Mexico Medicaid program	Physicians	Written guidelines sent to physicians presenting inappropriate prescriptions	Adults (all ages)
		Smith et al., 1998 [39]	USA	RCT, multicentre	Triazolam, temazepam, estazolam, quazepam, flurazepam	Washington Medicaid Program + pharmaceutical research team	Physicians and/or pharmacists	Prescription profile et recommendations for physicians presenting inappropriate prescriptions	Adults (all ages)
		Zwar et al., 2000 [40]	Australia	RCT, multicentre	All BZDs used to treat insomnia	General practitioners (research team)	Trainee general practitioners	Visit to general practitioner's surgery + written guidelines for GP and patients (intervention group) or intervention on another subject (control group)	Adults (all ages)
		Jorgensen et al., 2007 [47]	Denmark	BA, multicentre	Hypnotic BZDs, z-drugs	Medical advisor	Physicians + patients	Elimination of hypnotic prescription by telephone, prescription duration ≤ 30 days + meeting with physicians, pharmacists and nursing home professionals + written information and poster for physicians and patients + article in the newspaper	Adults (all ages)

Supporting Table 2 (continued). Characteristics of studies included in the review.

Settings	Type of intervention	Study	Country	Study design	Targeted drug(s)	Leader of the intervention	Professionals or population targeted	Component(s) of the intervention	Beneficiary population
Hospital	Regulatory	Shen et al., 2002 [66]	Taiwan	BA (Medicaid cohort)	Flunitrazepam	State	Physicians	Specific form + authorisation + written recommendations for flunitrazepam prescription (oct. 2000), restriction of prescription duration for non-psychiatrists	Adults (all ages)
		Onen et al., 1997 [52]	France	BA, monocentre	BZDs, zolpidem, zopiclone and associations of hypnotics	State	Physicians	Decree restricting hypnotic prescriptions duration	Elderly
		Agostini et al., 2007 [53]	USA	BA, monocentre	Diphenhydramine, diazepam, lorazepam, trazodone	Physicians via a computer order-entry system	Physicians	Warning screens with recommendation for alternative pharmacological (trazodone) or non-pharmacological therapy for each prescription of diazepam or diphenhydramine	Elderly
	Educational	Griffith et al., 1996 [51]	UK	BA, monocentre	Temazepam	Physicians + Pharmacists + nurses	Physicians and nurses	Development of guidelines + information meetings + written recommendations for residents	Elderly
		McDowell et al., 1998 [60]	USA	BA, monocentre	BZDs, histamine H1 receptor antagonists	Nurses	Patients	Alternative non-pharmacological procedure when patients asked for hypnotics (hot drink, relaxation, massages) + written information given at patient's discharge	Elderly
		Carey et al., 1992 [63]	Australia	BA, monocentre	All drugs prescribed to treat insomnia	Pharmacists + physician specialized in addictions	Physicians + pharmacists + nurses + patients	Physicians: information meetings, Nurses: 2 information meetings at the beginning + weekly meeting, Patients: video on the hospital TV channel + written information + relaxation	Adults (all ages)
		Fortuna et al., 2009 [41]	USA	RCT, multicentre	Ambien® (zolpidem), Lunesta® (eszopiclone), Sonata® (zaleplon), Rozerem (ramelteon)	Physicians (research team)	Physicians + nurses	Computer alert (prescription of zolpidem or trazodone generic instead of targeted drugs + link to educational material) or computer alert + information meeting or no intervention	Adults (all ages)
		Somers et al., 2011 [28]	Belgium	BA, monocentre	BZDs, z-drugs, trazodone, tricyclic antidepressants, H1 receptor antagonists	Drug committee (physicians + pharmacists)	Physicians + nurses	Written guidelines + e-mail with the same guidelines.	Adults (all ages)

Supporting Table 2 (continued). Characteristics of studies included in the review.

Settings	Type of intervention	Study	Country	Study design	Targeted drug(s)	Leader of the intervention	Professionals or population targeted	Component(s) of the intervention	Beneficiary population
Nursing homes	Regulatory	Borson et al., 1997 [54]	USA	BA, multicentre	Triazolam, temazepam, flurazepam, diphenhydramine	State	Physicians	Law and guidelines for sedative-hypnotics appropriate use (1987, 1989, 1992)	Elderly
		Zulich et al., 1992 [57]	USA	BA, multicentre	Hypnotic BZDs	State	Physicians	Specific form for BZD prescriptions (1989)	Elderly
	Educational	Avorn et al., 1992 [42]	USA	RCT, multicentre	Diphenhydramine	Geriatrician + pharmacists	Physicians + Nurses	Physicians: 3 information letters + 3 meetings; Nurses: 4 meetings; Control group: no intervention	Elderly
		Eide et al., 2001 [50]	Norway	BA, multicentre	Diazepam, oxazepam, nitrazepam, flunitrazepam, zopiclone, zolpidem, mianserin, alimemazine, promethazine, levomepromazine,	Pharmacists	Physicians + nurses + nursing home directors	Written + oral report to present the results of a previous audit and recommendations on SHs appropriate use	Elderly
		Smith et al., 2010 [61]	Australia	BA, multicentre	Temazepam, nitrazepam	Pharmacists (research team)	Physicians + pharmacists + nurses + patients	3 emails with recommendations on SHs appropriate use	Elderly
		Snowdon et al., 1999 [62]	Australia	BA, multicentre	Temazepam, nitrazepam	State	Physicians + pharmacists	Working group on psychotropic drugs + meetings for physicians + grant for pharmaceutical consultations	Elderly

BA: Before-After study; BZDs: Benzodiazepines; E: Educational; EPIC: Elderly Pharmaceutical Insurance Coverage; MMC: Merck-Medco Managed Care; RCT: Randomized Controlled Trial; R: regulatory; SHs: Sedative-Hypnotics.

Supporting Table 3. Results of individual studies and risk of bias within studies.

		Results	Adverse events / switch to another non-recommended medication	Global risk of bias
Regulatory	Ending of reimbursement	Hoebert <i>et al.</i> , 2012 [44] Number of hypnotic BZDs and z-drugs initiation for 100 insomnia diagnosis in 2009 compared to 2008: 59.1% vs 67.0% (p < 0.05). No influence of the gender. No more statistically significant difference for patients aged 75 and older after stratification on the age.	Not investigated	Moderate
		Onen <i>et al.</i> , 1997 [52] Evolution of the index [number of SH administration per year/number of days of hospitalization per year] in 1992-1994 compared to 1990-1991*: BZDs : 0.06 vs 0.13; Zolpidem & Zopiclone: 0.23 vs 0.00; associations: stable; global consumption: 0.34 vs 0.20.	Not investigated	High
		Shen <i>et al.</i> , 2002 [66] Number of flunitrazepam prescriptions between October 2000 and January 2001 compared to the period between June and September 2000: Δ = - 46.0% (ns). Number of flunitrazepam prescriptions between February and May 2001 compared to the period between June and September 2000: Δ = - 63.9% (p < 0.05) (complete cessation for only 5% of patients).	Not investigated	High
		Borson <i>et al.</i> , 1997 [54] Number of patients receiving SHs nightly in 1992 compared to 1989: Triazolam: Δ =-85.8% (p < 0.001); Temazepam: Δ = + 4.5% (ns); Flurazepam: na; Diphenhydramine: Δ =-45.4% (p = 0.001). Number of patients receiving SHs only « as required » in 1992 compared to 1989: Triazolam: Δ = 85.7% (p < 0.001); Temazepam: Δ = + 70.8% (p = 0.01); Flurazepam: Δ =-66.6% (p = 0.015); Diphenhydramine: Δ =-18.6% (ns).	Not investigated	High
	Restriction of prescription rules	Zullich <i>et al.</i> , 1992 [57] Number of patients treated with SHs 6 months after the intervention compared to the 6 months before*: Δ = -83.1% (complete treatment cessation for 27% of patients).	switch to chloral hydrate, diphenhydramine or phenobarbital for 73 % of patients).	High
		McNutt <i>et al.</i> , 1994 [55] Number of HS prescriptions during the 4th quarter of 1989 compared to the 2nd quarter of 1988*: Triazolam: Δ =-43.2%; Temazepam: Δ =-42.4%; Flurazepam: Δ =-50.4%.	Increase in the prescription of over the counter SHs: hydroxyzine: Δ = + 69 %.	low
		Jorgensen <i>et al.</i> , 2006 [46] Evolution of the defined daily dose for 1000 patients during the 1st quarter of 2005 compared to 2003 (same intervention in the 2 centres)*: Centre 1: BZDs = -91.5%; z-drugs = -77.8%. Centre 2: BZDs = -24.1% (2 patients treated); z-drugs: -71.8%.	Not investigated	High
		Victorri-Vigneau <i>et al.</i> , 2003 [49] Evolution of the number of patients treated with flunitrazepam*: January-February 2001: Δ = -41%; February-March: Δ = + 18.9%; March-September: Δ = -30%.	Not investigated	High

Supporting Table 3. (continued):

Type of intervention	Study	Results	Adverse events / switch to an other non-recommended medication	Global risk of bias
Educational	Smith <i>et al.</i> , 2010 [61]	Percentage of residents treated with SHs in April 2008 compared to September 2007: Rural setting: 1 SH: 22% vs 25% (ns); ≥ 2 SHs: 2% vs 3% (ns). Metropolitan setting: 1 SH: 23% vs 25% (ns); ≥ 2 SHs: no change : 2% (ns).	Not investigated	High
	Somers <i>et al.</i> , 2011 [28]	Percentage of hospitalized patients treated with SHs in 2009 compared to 2000: 43.3% vs 45.2% (ns). Percentage of hospitalized patients with an initiation of SHs in 2009 compared to 2000: 15.5% vs 28,6% (p < 0.001).	Not investigated	High
	Mail or email Seltzer <i>et al.</i> , 2000 [58]	Percentage of prescriptions modified after the intervention*: 40.4 % (on 234 inappropriate prescriptions). Percentage of patients with SH cessation one year after the intervention (when prescribers had planned to change the prescription)*: 47.4%	Not investigated	High
	Sleath <i>et al.</i> , 1997 [59]	Actions planned by physicians (126 answers on 269 inappropriate prescriptions)*: dose decrease or cessation: 16%; advice: 55%; no action (patient reluctant): 26%. Results at 3 months (dose decrease or cessation)*: 49% of patients for whom a change was planned; 40% of patients for whom no change was planned initially; 35% of patients for whom the physician didn't answer.	Not investigated	High
	Training seminars Archambault <i>et al.</i> , 1999 [43]	Prescription modification planned by physicians after the intervention (on 1,045 prescriptions)*: yes = 68.4%; no = 31.6%. Results (on 1,045 prescriptions)*: SH cessation = 5.4 %; Dose decrease = 22.8.	Not investigated	High
	Computer alerts Agostini <i>et al.</i> , 2007 [53]	Percentage of patients treated with SHs 12 months post-intervention compared to the 12 months before: All SHs: 15% vs 18% (OR = 0.82 [CI _{95%} : 0.76-0.87], p < 0.001); significant decrease (p < 0.001) for diphenhydramine and lorazepam; no change for diazepam; significant increase (p < 0.001) for trazodone.	Not investigated	High
	Non-pharmacologic protocol McDowell <i>et al.</i> , 1998 [60]	Percentage of patients treated with SHs after intervention compared to a similar population before the intervention: 31% vs 54% (p < 0.002).	Not investigated	High
	Computer alert + phone call Monane <i>et al.</i> , 1998 [56]	Percentage of prescriptions changed after intervention: 40% (on 1679 alerts) compared to a theoretical percentage of change estimated at 2% without intervention (p<0.001).	Not investigated	High

Supporting Table 3. (continued):

Type of intervention		Study	Results	Adverse events / switch to an other non-recommended medication	Global risk of bias
Educational	Written recommendations	Carey <i>et al.</i> , 1992 [63]	Percentage of SH initiations 3 months post intervention compared to 3 months before: 15.4% vs 13.8% (ns).	Not investigated	High
	or computer alerts or mail + meetings	Fortuna <i>et al.</i> , 2009 [41]	Adjusted risk ratio of prescription: Usual care: RR = 1.31 [CI95%: 1.08-1.60]; Computer alerts: RR = 0.97 [CI95%: 0.82-1.14]; Computer alert + meeting: RR = 0.98 [CI95%: 0.83-1.17].	Not investigated	Moderate
	or visit to doctor's surgery	Ferguson <i>et al.</i> , 1995 [65]	Evolution of the number of triazolam and temazepam prescriptions (recommendation = switch triazolam to temazepam) between the period August-October 1988 and the period August-October 1989: Triazolam = - 40% and temazepam = + 21.6% (p < 0.001).	Not investigated	High
		DeBurgh <i>et al.</i> , 1995 [37]	Percentage of SH prescriptions per 100 insomnia diagnosis 5 months post compared to 2 months pre-intervention: IG: 87.4% vs 94.5%; CG: 88.5% vs 92.4% (ns) Percentage of SH initiation for new insomnia diagnosis per 100 encounters 5 months post compared to 2 months pre-intervention: IG: 48.3% vs 84.7%; CG: 64.3% vs 68.9%; OR associated to the intervention = 0.21 [CI95%: 0.05 0.80]	Not investigated	High
		Zwar <i>et al.</i> , 2000 [40]	Percentage of SH prescriptions per 100 insomnia diagnosis: IG: before intervention 70.5%; 6 months after 70.3%; 12 months after 66.0%. CG: before intervention 77.2%; 6 months after 70.1%; 12 months after: 73.5% Difference between IG and CG: ns	Not investigated	High
		Eide <i>et al.</i> , 2001 [50]	Percentage of patients treated with SH in 2000 compared to 1995: All SHs: 24.1% vs 23.4% (ns); Nitrazepam: 8.9% vs 29.8% (p < 0.05); zopiclone: 53.3% vs 8.5% (p< 0.01); other SHs: no change.	Not investigated	High
		Avorn <i>et al.</i> , 1992 [42]	Percentage of patients treated with diphenhydramine 30 days after intervention compared to 30 days before: IG: 5.8% vs 9.1%; CG: 12% vs 12.2% (p < 0.05).	Deterioration of sleep quality (OR = 1.8; CI95%: [0.8 – 3.9])	Moderate
		Snowdon <i>et al.</i> , 1999 [62]	Percentage of patients treated with nitrazepam and temazepam in 1998 compared to 1993: nightly treatment: 17.0% vs 26.6% (p < 0.001); “as required” treatment: 4.8% vs 12.6% (p < 0.001).	Not investigated	High
		Griffith <i>et al.</i> , 1996 [51]	Evolution of the number of SH tablets given per month, 6 months after the intervention compared to 6 months before*: Δ = - 69.3%. Evolution of the number of SH prescriptions at discharge per month, 6 months after the intervention compared to 6 months before*: Δ = - 48.0%	Not investigated	High
	Written recommendations + prescription profile	Holm <i>et al.</i> , 1990 [45]	Evolution of the number of ddd prescribed between January and May 1989: (A) Meeting alone: Δ = - 15.0% (ns); (B) written recommendations + prescription profile: Δ = - 6.8% (p < 0.05); (C) No intervention: Δ = - 16.7%.	Not investigated	Low

Supporting Table 3. (continued):

			Results	Adverse events / switch to an other non- recommended medication	Global risk of bias
Educational	Written recommendations + prescription profile	Rokstad <i>et al.</i> , 1995 [38]	Percentage of SH prescriptions per 100 encounters for insomnia in November 1989 compared to November 1988* : IG: 98.4% vs 98.2%; CG: 98.9% vs 97.9%. Prescriptions of medium and long acting BZDs between November 1988 et November 1989 : IG: significant decrease; CG: no change. Prescriptions of short acting BZDs, antidepressant and histamine H1 antagonists (as advised) between November 1988 and November 1989 : IG: significant increase; CG: no change.	Not investigated	Low
		Smith <i>et al.</i> , 1998 [39]	Evolution of the number of SH prescriptions 3 months post intervention compared to the 3 months before : IG: $\Delta = -26.5\%$; CG: $\Delta = -2.9\%$ ($p = 0.004$).	No	Low
	Mass media program	Oosterhuis <i>et al.</i> , 1997 [48]	Evolution of the number of SH consumers (325 participants), period intervention vs period pre-intervention : $\Delta = -40\%$ ($p < 0.01$). Evolution of the number of SH consumers, 4.5 months post-intervention compared to 4.5 months before : $\Delta = -36\%$ ($p < 0.01$).	Not investigated	High
	Written recommendation + mass media program	Dollman <i>et al.</i> , 2005 [64]	Evolution of the number of SH dispensation (ddd per 1000 per day) during the period November-April 2001 compared to the period November-April 1999 : Flunitrazepam: $\Delta = -39\%$ ($p < 0.05$); Nitrazepam: $\Delta = -33\%$ ($p < 0.05$); Temazepam: $\Delta = -11\%$ (ns); Alprazolam: $\Delta = -28\%$ ($p < 0.05$); Diazepam: $\Delta = -11\%$ (ns); Oxazepam: $\Delta = -19\%$ ($p < 0.05$).	No	High
		Jorgensen <i>et al.</i> , 2007 [47]	Evolution of the average number of SH prescriptions* : BZDs: -48.6% (min = -26.0% ; max = -72.2%); z-drugs: -46.4% (min = -16.4% ; max = -64.5%).	No	High

BZDs: Benzodiazepines; CG: Control Group; IG: Intervention Group; min: minimum; max: maximum; ns: non-significant; OR: Odds Ratio;
SHs: Sedative-Hypnotics; *no statistical analysis performed for these data.



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria; participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3-4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	5
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	5
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	5-6
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	6
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	7
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	7
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	7
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	7-8
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	9
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	9
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	n.a



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	9
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	n.a
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	9-10
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	10
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	11
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	11-12
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	n.a
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	13
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	n.a
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	14
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	15-16
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	16-17
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	n.a

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Page 2 of 2

4.2.4 Commentaires et perspectives

Les revues (systématiques ou non) existant dans la littérature s'intéressent aux benzodiazépines de façon générale, sans distinction entre traitement de l'anxiété et traitement de l'insomnie, et évaluent uniquement des interventions éducatives (140,141). L'originalité du travail présenté ici était de cibler une indication précise, à savoir l'insomnie, dans la mesure où anxiété et insomnie peuvent être associées mais sont deux entités pathologiques distinctes avec des stratégies de traitement différentes. Dans ce cadre, les objectifs étaient :

- **D'identifier les interventions de promotion du bon usage des hypnotiques, spécifiquement dans le contexte du traitement de l'insomnie ;**
- **De cibler l'ensemble des hypnotiques connus pour leur potentiel iatrogène :** benzodiazépines et apparentés mais également antihistaminiques et antidépresseurs sédatifs ;
- **D'évaluer les interventions éducatives mais également réglementaires ;**
- **D'intégrer les interventions menées auprès du grand public et des nouveaux consommateurs d'hypnotiques, et pas seulement celles ciblant les utilisateurs chroniques.**

Ce travail de revue systématique de la littérature nous a permis d'identifier, à partir des 10854 références recensées à l'aide d'algorithmes de recherche, 31 études décrivant les résultats d'interventions de promotion du bon usage des hypnotiques pour le traitement de l'insomnie.

L'importance du nombre de références initialement retrouvées reflète la première difficulté rencontrée au cours de ce travail, à savoir l'élaboration de l'algorithme de recherche pour chaque base de données. En effet, cet algorithme est basé sur une combinaison de termes de langage naturel et de langage spécifique à chaque base (thesaurus). Le champ lexical relatif aux interventions et aux publics ciblés s'est avéré large, peu codifié, avec un langage du thesaurus

très éloigné du langage naturel. D'autre part, les recommandations de structuration du titre des publications ont été diffusées à partir du début des années 2000 avec les premières recommandations STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) et CONSORT (*CONsolidated Standards Of Reporting Trials*), et nombre d'articles utilisent des titres assez peu informatifs en ce qui concerne l'intervention étudiée et le *design* de l'étude, diminuant ainsi les performances de l'algorithme. Toutefois, des recherches ascendantes (articles cités dans les références des articles inclus) et descendantes (articles citant les articles inclus) ont permis un *screening* le plus exhaustif possible des études menées sur le sujet.

Les interventions d'ordre réglementaire, imposées par les autorités de santé à l'échelle locale (municipalité, région) ou nationale, étaient de deux types : règles de prescription restreintes et déremboursement ciblé. Si les règles restreignant la prescription sont présentées comme une stratégie efficace pour maîtriser la prescription des principes actifs ciblés, les études n'ont, malheureusement, que très peu exploré le phénomène classique de report de prescription vers d'autres principes actifs ou d'autres classes. De façon attendue, les deux études ayant recherché ce phénomène ont constaté un report de prescription des benzodiazépines vers les barbituriques ou les antihistaminiques notamment, suggérant ainsi que cette stratégie entraînait un déplacement du problème et non sa résolution. La stratégie de déremboursement, quant à elle, semble surtout efficace en ce qui concerne le choix du traitement pour des patients dont l'insomnie est nouvellement diagnostiquée. Elle n'a à notre connaissance pas été étudiée chez des patients ayant une insomnie traitée au long cours. Cette stratégie a également une efficacité limitée lorsque l'alternative proposée (notamment la mélatonine) n'est pas non plus remboursée par le système de soins (142).

Concernant les interventions éducatives, le principal résultat de cette revue systématique de la littérature est qu'il est primordial d'impliquer à la fois les professionnels de santé et les

patients dans la démarche d'évolution des pratiques. Le caractère multi-facettes des interventions proposées revêt en effet une grande importance : l'envoi de courriers, de profils de prescription aux prescripteurs ou d'alertes informatiques sur les logiciels de prescription doit être associé à des contacts directs avec les professionnels (réunions, visites au cabinet, appels téléphoniques du pharmacien). La sensibilisation de tous les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers, etc) à la physiologie du sommeil et aux recommandations de bonnes pratiques d'utilisation des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques est également un élément clé du succès des interventions. Le bénéfice de l'utilisation des médias pour diffuser les recommandations est un autre élément clé suggéré par les résultats de cette revue systématique. Se pose cependant la question de la persistance de l'effet de telles campagnes dans le temps et de l'intérêt d'une répétition des interventions à moyen et long terme. Le bénéfice de l'utilisation des médias et du caractère répété des interventions est retrouvé dans d'autres domaines de la santé : une étude de type série interrompue réalisée en France a observé que la mise en œuvre de façon répétée de campagnes télévisées, radiophoniques et dans la presse écrite au niveau national avait permis une réduction de 26,5 % des prescriptions d'antibiotiques (143). L'évolution constante des médias et de leur utilisation tant par la population générale que par les professionnels de santé pose actuellement la question de l'intérêt que pourrait avoir l'utilisation des réseaux sociaux et des applications mobiles, de même que la sécurité de l'utilisation de tels moyens pour promouvoir le bon usage des hypnotiques.

L'interprétation des résultats de cette revue systématique de la littérature doit cependant tenir compte de plusieurs limites.

Tout d'abord, nous n'avons pas recensé les études évaluant les programmes de paiement des prescripteurs à la performance. Ce type de programme n'appartient en effet à aucune des

deux catégories d'interventions ciblées : il ne comporte pas de modification réglementaire à proprement parler des conditions de prescription et de remboursement et n'a aucune vocation éducative. En France, ce programme basé sur le volontariat entre 2009 et 2011, puis généralisé à l'ensemble des médecins généralistes, n'a montré qu'une modeste efficacité avec une probabilité d'atteindre l'objectif fixé de diminution de la prescription des benzodiazépines pour les médecins adhérents au programme supérieure de seulement 0,31 % par rapport aux médecins non adhérents (144). Par analogie avec les interventions réglementaires de type déremboursement, ce type d'intervention fait craindre un report de prescription et nécessiterait des études complémentaires évaluant ce risque.

Le fait qu'un tiers des interventions était ciblé sur un ou deux principe(s) actif(s) ne nous permet pas de généraliser les résultats obtenus ni d'affirmer que les interventions proposées seraient également efficaces dans le cadre de la promotion du bon usage d'autres hypnotiques.

D'autre part, les études incluses dans la revue ont été menées en Europe, aux États-Unis, en Océanie et en Asie sur une période allant de 1988 à 2009 (publication entre 1990 et 2012). L'évolution des recommandations et des systèmes de soins depuis 1988, ainsi que la différence entre les systèmes de soins pourrait remettre en question le caractère généralisable et transférable des résultats.

Une autre constatation importante est le manque de données médico-économiques concernant les interventions recensées : une intervention devrait en effet avoir un rapport coût-efficacité positif pour pouvoir être mise en place à grande échelle et supportée par le système de soins. Pourtant, aucune information n'est donnée sur le coût de mise en œuvre des interventions à court, moyen et long terme : coût du développement des supports utilisés, de leur diffusion, des moyens humains impliqués dans la mise en place et la pérennisation des interventions. Ces données seraient à mettre en perspective des coûts associés à la consommation

de soins pour cause d'iatrogénie médicamenteuse (coûts associés aux consultations médicales, au remboursement des hypnotiques, etc).

Toujours dans une optique d'exhaustivité, aucune restriction de *design* n'a été imposée. Ceci nous a permis de nous rendre compte du fait que 77 % des études étaient conduites selon un *design* avant/après sans contrôle extérieur. D'autre part, le manque d'évaluation de l'intégrité des interventions (conformité par rapport au protocole) et le manque de données sur le contexte de réalisation des études dans les publications nous a conduit à attribuer un risque de biais important à 24 études sur 31 selon les critères de l'EPHPP, limitant ainsi l'interprétation de trois-quarts d'entre-elles.

En résumé, bien que l'interprétation des résultats soit limitée par des biais méthodologiques et qu'une méta-analyse n'ait pu être réalisée du fait de l'hétérogénéité, notamment des *designs*, des principes actifs et des populations ciblées, cette revue systématique constitue un outil de travail intéressant soulignant les éléments prioritaires à intégrer aux prochains travaux de recherche dans ce domaine.

5 Discussion générale

La **consommation élevée d'hypnosédatifs**, en particulier de benzodiazépines et principes actifs apparentés, fait l'objet d'une **médiatisation importante** tant dans la presse grand public que dans la presse médicale spécialisée ou la littérature scientifique. Cette médiatisation fait écho au potentiel iatrogène de ces traitements, en particulier chez le sujet âgé. Au regard des conséquences que peut cependant avoir l'insomnie sur la santé, **l'enjeu n'est pas de bannir l'usage des hypnosédatifs mais plutôt d'en promouvoir le bon usage.**

5.1 Prescriptions d'hypnosédatifs chez le sujet âgé hospitalisé : quelles réalités ?

Si la consommation d'hypnosédatifs est bien documentée en ce qui concerne le milieu communautaire, nous ne disposons en revanche que de très **peu de données épidémiologiques concernant leur utilisation en milieu hospitalier aigu** que ce soit au niveau national ou international. Il a pourtant été montré que les taux d'hospitalisation augmentaient fortement avec l'âge (145) et que l'hospitalisation était une période charnière pouvant influencer de façon positive ou négative la consommation d'hypnosédatifs. En particulier, l'initiation hospitalière d'un hypnosédatif dans le cadre d'une insomnie à court terme serait associée à un risque multiplié par 4,65 de chronicisation du traitement après la sortie, pour des périodes dépassant le cadre des recommandations (94).

La promotion de l'usage raisonné d'un médicament nécessite avant tout la caractérisation de son utilisation en pratique réelle et l'identification des éventuels points de mésusage sur lesquels intervenir.

L'étude rétrospective que nous avons menée dans 6 services de médecine interne et 6 services de gériatrie aiguë a permis de préciser la proportion des initiations de traitements hypnotiques chez les sujets de 65 ans et plus. Celle-ci était de 9,4 % après 2 jours d'hospitalisation, 11,5 % après 4 jours et 21,5 % après 20 jours. L'initiation intervenait dans les 48 premières heures d'hospitalisation pour 50 % des patients concernés, posant la question de l'identification de la cause et de l'essai préalable de mesures non pharmacologiques (adaptation des horaires de soins, maîtrise du bruit et de la luminosité, protocoles de relaxation). Conformément aux recommandations, 83,2 % des hypnotiques prescrits appartenaient à la classe des principes actifs apparentés aux benzodiazépines ou des benzodiazépines à demi-vie courte. En revanche, la mention « si besoin » n'apparaissait que sur 42,2 % des prescriptions, suggérant une dynamique de ré-évaluation quotidienne des prescriptions encore trop marginale. Parmi les facteurs de risque individuels et organisationnels étudiés, seule la polymédication au moment de l'admission tendait à augmenter légèrement le risque d'initiation (HR = 1,04 p = 0,05).

Ces observations mettent ainsi en avant la nécessité d'une sensibilisation des professionnels de santé pour identifier les causes de l'insomnie, mettre en place précocement des mesures non pharmacologiques visant à améliorer le sommeil des patients, établir une dynamique de ré-évaluation des prescriptions dès l'étape de prescription et identifier précocement les patients à risque. De futures recherches intégrant l'évaluation du rapport coût/bénéfice de ces actions devraient être entreprises dans ce sens.

Dans cette étude, la proportion de reconduction au moment de la sortie du traitement hypnotique initié pendant l'hospitalisation (44,9 %) est nettement supérieure aux observations de la littérature (10,1 % à 35,7%) (90,92,93,96). Les patients orientés en soins de suite et de

réadaptation sont particulièrement concernés (56.0 % de reconductions de traitements dans cette population).

Cette observation, associée aux données de la littérature relatives au risque de chronicisation de ces prescriptions de sortie et à l'iatrogénie engendrée par un traitement hypnotique qui se maintiendrait au long cours, conforte l'étape de prescription de sortie en tant qu'élément clé pour maîtriser et sécuriser la consommation des hypnotiques en post hospitalisation aiguë.

Les **cibles d'action potentielles** en matière de promotion du bon usage des hypnotiques chez le sujet âgé hospitalisé sont donc **multiples**, posant la question de la stratégie d'intervention à adopter.

5.2 Interventions de promotion du bon usage des hypnotiques : quelle stratégie ?

Deux grandes stratégies d'intervention peuvent être distinguées en matière de promotion du bon usage des médicaments : les interventions réglementaires, émanant principalement des autorités de santé, et les interventions éducatives pouvant être mises en œuvre de façon coordonnée ou non par les autorités de santé, les professionnels du secteur médical, paramédical ainsi que les différents représentants des usagers (associations de patients par exemple). À ces deux grandes catégories s'ajoute parfois celle des incitations financières.

Le travail de revue systématique de la littérature que nous avons réalisé a mis en évidence une **grande diversité des interventions mises en place depuis la fin des années 1980 pour promouvoir le bon usage des hypnotiques**, tant par la stratégie adoptée que par le choix des populations et des principes actifs ciblés.

Les **interventions réglementaires** évaluées étaient principalement basées sur la mise en place de **formulaire spécifiques de prescription** et sur le **déremboursement des principes actifs ciblés** (benzodiazépines et apparentés).

Un résultat important de notre revue est que leur apparente efficacité sur la réduction des prescriptions pourrait être contrebalancée par un **report vers d'autres principes actifs également à fort potentiel iatrogène**. L'absence d'alternative thérapeutique remboursée ou la difficulté d'accès à ces thérapeutiques pourraient en partie expliquer l'efficacité modeste des stratégies de déremboursement.

Les interventions éducatives évaluées étaient mono ou multi-facettes, dirigées vers les prescripteurs et/ou les pharmaciens et/ou le personnel paramédical et/ou les patients et/ou la population générale. Plusieurs formats d'intervention étaient évalués : la diffusion de recommandations écrites par courrier ou courriel, l'envoi par courrier de leur profil de prescription aux médecins, la génération automatique d'alertes par les logiciels de prescription, l'organisation de réunions de formation et d'information, de visites dans les cabinets médicaux, d'audits avec retour, la mise en place de protocoles de relaxation, le déploiement de campagnes médiatiques d'information (affichage, radio, télévision).

Le principal résultat de la revue est que pour être efficaces, les **interventions éducatives** doivent :

- être **multi-facettes** ;

- impliquer** à la fois **les prescripteurs et les patients** ;

- les intégrer de façon **active** dans la démarche.

À l'instar des actions éducatives médiatiques menées pour promouvoir le bon usage des antibiotiques, les **campagnes médiatiques** (« leçons » télévisées et radiophoniques, affichage, articles dans la presse écrite grand public) ont également fait preuve d'efficacité pour

promouvoir le bon usage des hypnotiques, permettant une diminution du nombre de consommateurs de 40 %.

L'utilisation de *designs* peu robustes (études avant/après sans contrôle extérieur) et le manque d'information relative à l'intégrité de l'intervention nous ont conduits à qualifier le risque de biais d'important pour 77 % des études. Les résultats présentés doivent ainsi être considérés avec prudence. Ils rejoignent cependant ceux d'une revue non systématique portant sur les interventions de promotion du bon usage des benzodiazépines (141) et ceux d'une méta-analyse portant sur la même problématique et dans laquelle les interventions éducatives multifacettes permettaient une réduction de l'utilisation des benzodiazépines de 37 % ($p = 0,006$) alors que les interventions mono-facette n'avaient pas d'effet significatif par rapport au contrôle (140).

5.3 Perspectives pour la promotion du bon usage des hypnotiques chez le sujet âgé hospitalisé

La mise en perspective des deux volets de ce travail de recherche souligne que le bon usage des hypnotiques nécessite d'intervenir de façon ciblée, concertée, pluridisciplinaire, à plusieurs étapes du parcours de soins, avec une implication proactive des patients âgés hospitalisés. Nos observations rejoignent ainsi les récentes recommandations du National Institute for health and Care Excellence (NICE) relatives à la sécurisation de la transition hôpital-soins de suite et hôpital-milieu communautaire (146,147).

L'implication transversale du pharmacien hospitalier dans le parcours de soins du patient hospitalisé, précisée dans l'article L.5126-1 du Code de la Santé Publique modifié par

l'ordonnance 2016-1729 du 15 décembre 2016⁹, en fait un **acteur clé pour la mise en place et la coordination de ces différents types d'interventions auprès des soignants et des patients.**

Des programmes complets de suivi du patient par le pharmacien hospitalier, incluant un suivi personnalisé post-sortie d'hospitalisation, des conseils au patient et des étapes de conciliation médicamenteuse d'entrée et/ou de sortie ont montré leur efficacité en matière de sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient : réduction de 66 % des discordances involontaires, réduction de 67 % des nouvelles visites à l'hôpital pour cause d'iatrogénie médicamenteuse notamment (148,149). Leur intégration aux stratégies d'intervention de promotion du bon usage des hypnotiques pourrait ainsi faciliter la détection des initiations de traitements hypnotiques et la prévention des reconductions systématiques à la sortie.

La mise en place d'interventions de promotion du bon usage des hypnotiques chez le sujet âgé hospitalisé pourrait ainsi être menée à trois niveaux successifs dans les services susceptibles d'accueillir des patients âgés :

- **En amont** de toute prescription d'hypnotique :
 - Objectifs : Sensibilisation générale au bon usage des hypnotiques (indications, contre-indications, adaptations posologiques, effets indésirables, modalités de prescription, facteurs de risque de reconduction à la sortie) ;
 - Acteurs : autorités de santé, pharmaciens hospitaliers ;
 - Cibles : pharmaciens cliniciens, prescripteurs, infirmiers et aide-soignants ;

⁹ Ordonnance 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur modifiant l'Art L5126-1 du Code de la Santé Publique : « les pharmacies à usage intérieur ont pour mission [...] de mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé et de concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins et en y associant le patient ; d'entreprendre toute action d'information aux patients et aux professionnels de santé sur les produits de santé ainsi que toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage [...] »

- Modalités : déploiement d'applications interactives d'évaluation des connaissances, présentation régulière du profil de prescription dans les services, campagnes d'affichage.
- **Au moment de l'initiation de l'hypnosédatif :**
 - Objectifs : Assurer le respect des bonnes pratiques de prescription des hypnosédatifs, proposer des mesures alternatives le cas échéant, assurer une ré-évaluation régulière du traitement, informer le patient sur le traitement hypnosédatif mis en place (caractère ponctuel du traitement, éventuels effets indésirables), évaluer sa compréhension du traitement et son adhésion aux modalités proposées ;
 - Acteurs : infrastructures hospitalières (direction des systèmes d'information), pharmaciens hospitaliers, prescripteurs, infirmiers ;
 - Cibles : prescripteurs, infirmiers, patients ;
 - Modalités : alertes informatiques générées de façon automatique dans le logiciel de prescription, interventions pharmaceutiques (choix du principe actif, adaptation posologique), instauration d'une évaluation systématique de la qualité du sommeil (questionnaires validés tels que l'Index de Sévérité de l'Insomnie) au même titre que l'évaluation de la douleur, éducation thérapeutique du patient.
- **Au moment de la sortie de l'hospitalisation :**
 - Objectifs : Assurer la ré-évaluation de la nécessité de reconduction du traitement sur l'ordonnance de sortie, assurer la continuité des soins ;
 - Acteurs : pharmaciens hospitaliers, prescripteurs ;
 - Cibles : prescripteurs hospitaliers, médecins correspondants des centres de soins de suite et de réadaptation, médecin traitant, pharmaciens d'officine, patients ;

- Modalités : conciliation médicamenteuse de sortie, courrier d'information et de sensibilisation adressé au médecin correspondant en SSR ou en ville et au pharmacien d'officine, information et implication du patient dans la décision de poursuite ou d'arrêt de l'hypnosédatif.

L'évaluation de ces actions pourrait s'envisager dans le cadre d'un essai clinique randomisé dont les grandes lignes seraient les suivantes :

- **Objectif**

L'objectif serait d'évaluer l'efficacité d'une intervention visant à obtenir, au moment de la sortie d'hospitalisation et lorsque cela est possible, l'arrêt du traitement hypnosédatif initié pendant le séjour.

- **Méthodologie**

- ***Design***

Il s'agirait d'une étude de non infériorité, multicentrique, randomisée par grappe (randomisation à l'échelle des centres), en *cluster cross-over*, selon deux périodes : une première période au cours de laquelle la moitié des centres appliquerait l'intervention pendant que l'autre moitié continuerait les soins courants. Après une période de *wash-out* de 6 mois nécessaire pour éviter toute contamination, les stratégies (intervention ou soins courants) seraient appliquées en ordre inverse par les différents centres au cours d'une seconde période. Chaque patient serait suivi pendant une période d'un mois suivant sa sortie d'hospitalisation (figure 4).

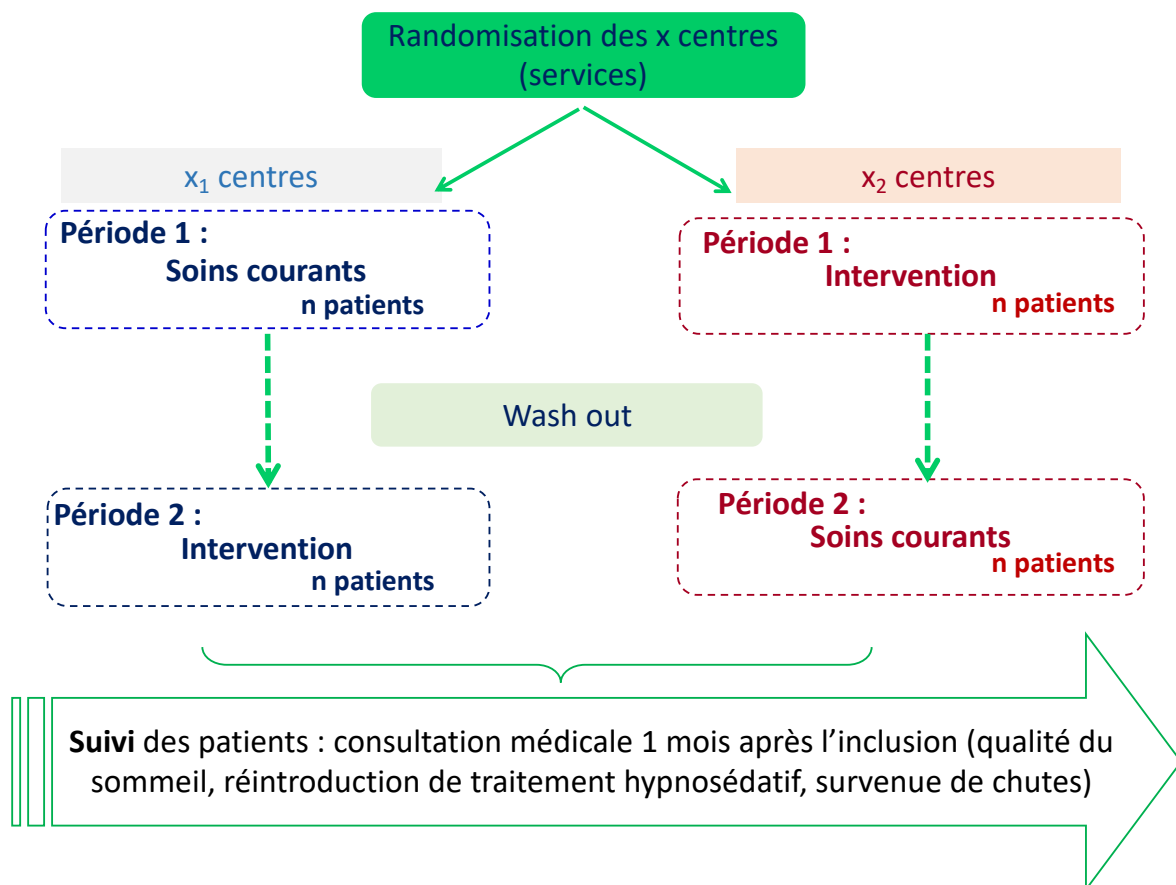


Figure 4. Schéma descriptif d'un essai randomisé pour l'étude d'une intervention visant à promouvoir le bon usage des hypnotiques.

○ Participants

L'étude serait conduite dans des services d'hospitalisation aiguë de médecine. L'inclusion des patients serait réalisée par des pharmaciens hospitaliers référents dans chaque centre.

Critères d'éligibilité des patients :

- Patients hospitalisés dans un des centres participant à l'étude ;
- Patients âgés de 65 ou plus ;
- Patients naïfs d'hypnotiques dans les 3 mois qui précèdent l'hospitalisation et pour lesquels un hypnotique est initié pendant le séjour ;
- Patients retournant à domicile ou en EHPAD à leur sortie d'hospitalisation ;

- Patients ou leur aidant joignables par téléphone ;
- Patients ne s'étant pas opposés à leur participation à l'étude.

Critères d'exclusion :

- Patients atteints de dépression ou d'une autre pathologie psychiatrique ;
- Patients alcoolo-dépendants ;
- Patients atteints de handicap physique (déplacement en fauteuil roulant, cécité, surdité) ;
- Patients atteints d'un cancer métastasé ou en cours de chimiothérapie parentérale ;
- Patients en soins palliatifs ;
- Patients ne pouvant communiquer en français (communication écrite et orale) ;
- Patients participant à un autre essai clinique.

○ **Intervention**

Il s'agirait d'une intervention multi-facette intéressant : le médecin hospitalier prescripteur, le patient et son médecin traitant.

Intervention auprès des médecins hospitaliers :

Réalisée en deux temps par le pharmacien hospitalier référent (investigateur) de chaque centre, elle inclurait :

- une réunion d'information sur le bon usage des hypnotiques chez le sujet âgé en début de période intervention ;
- une étape de conciliation médicamenteuse de sortie, ciblant particulièrement les hypnotiques et permettant une réévaluation soigneuse de leur indication et de l'opportunité de les arrêter.

Intervention auprès des patients :

Réalisée par le pharmacien investigateur, elle reposerait sur la remise au patient d'une plaquette d'information expliquant de façon adaptée ce qu'est un hypnotique, les raisons de leur prescription pendant l'hospitalisation, les risques liés à leur utilisation et les raisons conduisant à la réévaluation de leur utilité au moment de la sortie. La remise de ce document serait systématiquement accompagnée d'explications orales par le pharmacien.

Intervention auprès des médecins traitants :

Cette intervention prendrait la forme d'un courrier adressé au médecin traitant de chaque patient inclus dans l'étude pendant la période intervention. Ce courrier comporterait deux parties :

- une première partie indiquant la participation du patient à l'étude et un récapitulatif du déroulement de l'étude ;
- une deuxième partie présentant les principales données de la littérature en matière d'iatrogénie liée à la prescription des hypnotiques chez le sujet âgé ;
- enfin, une troisième partie rappelant les règles de bon usage des hypnotiques chez le sujet âgé et mentionnant les raisons de l'arrêt du traitement pour le patient concerné ou la nécessité de mise en place d'un sevrage à distance de l'hospitalisation lorsque l'arrêt immédiat n'est pas possible.

○ **Suivi des patients**

De façon à pouvoir évaluer l'efficacité de l'intervention menée, les patients seraient suivis sur une période d'un mois à compter de leur sortie d'hospitalisation. Afin de réduire le risque de perte de données, une consultation médicale dans le centre serait programmée un mois après la sortie d'hospitalisation. Cette consultation permettrait :

- de réévaluer la qualité du sommeil des patients (score ISI) ;

- de notifier la réintroduction ou non d'un hypnotisédatif par le médecin traitant lorsque celui-ci a été arrêté ou le maintien du traitement lorsqu'il n'a pas été arrêté au moment de la sortie ;
- de notifier la survenue de chutes en précisant la gravité et le recours aux soins.

En cas de difficultés à recueillir certaines données, il serait prévu de contacter directement le médecin traitant du patient.

Toutes ces données seraient ensuite collectées par un pharmacien hospitalier (investigateur) non impliqué dans le recrutement des patients et en aveugle de la stratégie de traitement dont a bénéficié le patient (intervention ou soins courants).

○ **Critères de jugement**

L'hypothèse de travail est que l'intervention proposée, à savoir l'arrêt de l'hypnotisédatif en sortie d'hospitalisation, ne diminue pas la qualité du sommeil des patients lors du retour à domicile et pourrait au contraire permettre de diminuer l'iatrogénie dont sont responsables ces traitements à long terme.

Critère de jugement principal :

-comparaison du score ISI 1 mois après la sortie entre les patients du groupe intervention et ceux du groupe soins courants.

Critères de jugement secondaires :

-comparaison du nombre de chutes entre les groupes intervention et soins courants 1 mois après la sortie d'hospitalisation ;

-comparaison du nombre de réintroduction de traitement entre les deux groupes 1 mois après la sortie ;

-comparaison du nombre de chutes entre les patients toujours traités par hypnosédatif et ceux l'ayant arrêté 1 mois après la sortie.

Conclusion

La surconsommation des psychotropes en France est une problématique régulièrement soulignée par les autorités de santé et relayée dans les médias. La consommation des hypnotiques est particulièrement visée en raison de l'iatrogénie dont ces principes actifs sont responsables (chutes, troubles cognitifs). De plus, leur efficacité est relative, les classant dans la catégorie des médicaments dont le rapport bénéfice risque devrait être soigneusement évalué à chaque prescription. Si **leur utilisation en milieu communautaire est bien décrite, l'usage qui en est fait en milieu hospitalier aigu l'est beaucoup moins**, notamment en ce qui concerne les sujets âgés.

La première partie de ce travail de thèse a permis d'objectiver une **proportion importante d'initiations de traitements hypnotiques chez le sujet âgé hospitalisé (21,5% des patients dans les 20 jours qui suivent l'hospitalisation)**, respectant majoritairement les recommandations internationales dans le choix du principe actif mais avec une tendance à **l'initiation précoce et à l'administration systématique**. Hormis la polymédication, aucun facteur de risque individuel ou organisationnel n'a pu être associé à ces initiations de traitement, peut-être par manque de puissance de notre étude. Ce travail a également permis de rapporter une **proportion élevée de reconduction des hypnotiques initiés sur l'ordonnance de sortie** par rapport aux données de la littérature, **les patients sortant en SSR étant particulièrement touchés (56,0 % de prescriptions reconduites dans cette sous-population)**.

Le milieu communautaire n'est donc pas le seul touché par les initiations d'hypnotiques. L'hospitalisation, en particulier les étapes de transition — entrée, transferts et sortie — est ainsi une période « à risque » en matière de prescription d'hypnotiques chez le sujet âgé.

La vulnérabilité des sujets âgés face à l’iatrogénie des hypnotiques a conduit de nombreux groupes d’experts à considérer ces traitements comme potentiellement inappropriés dans cette population. Au regard des conséquences que peut cependant avoir l’insomnie sur la santé, **l’enjeu n’est pas de bannir l’usage des hypnotiques dans cette population mais bien d’en promouvoir un usage raisonné. Se pose alors la question du choix du type d’intervention à mener pour y parvenir.**

La **revue systématique de la littérature** réalisée dans la deuxième partie de ce travail de thèse avait ainsi pour objectif **d’identifier et d’évaluer les différentes interventions de promotion du bon usage des hypnotiques décrites dans la littérature depuis les années 1980**, date des premières alertes relatives à leur potentiel iatrogène.

Cette revue systématique a permis de mettre en évidence deux grandes stratégies d’intervention : une stratégie réglementaire principalement fondée sur des mesures contraignantes de prescription ou sur le déremboursement de certains principes actifs et une stratégie éducative, pour laquelle une grande diversité de supports sont décrits. L’hétérogénéité des études et l’important risque de biais lié au *design* des études recensées rendent difficile leur interprétation. **Cette revue systématique a cependant permis de souligner la nécessité d’intervenir de façon ciblée, concertée, pluridisciplinaire, à plusieurs étapes du parcours de soins, avec une implication pro-active des soignants et des patients.**

La mise en place d’interventions de promotion du bon usage des hypnotiques chez le sujet âgé hospitalisé pourrait ainsi être menée à trois niveaux successifs dans les services susceptibles d’accueillir des patients âgés : **en amont** de toute prescription, **au moment de**

l'initiation et au moment de la sortie. Le pharmacien clinicien, de par la transversalité de son action en milieu hospitalier pourrait être un acteur clé dans la mise en place de ces interventions. Celles-ci devraient **cibler et impliquer de façon la plus active possible les soignants hospitaliers, les correspondants médicaux en ville ou dans les centres de rééducation et les patients.**

L'évaluation de ces actions combinées dans le cadre d'essais randomisés contrôlés est indispensable et s'inscrit dans la continuité des actions de Santé publique à mener dans le domaine de la lutte contre l'iatrogénie liée à la consommation des hypnotiques.

.

Bibliographie

1. Daan S, Beersma DGM, Borbely AA. Timing of Human Sleep - Recovery Process Gated by a Circadian Pacemaker. *Am J Physiol.* 1984;246(2):R161-78.
2. Borbely AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res.* 2016;25(2):131-43.
3. Clayton JD, Kyriacou CP, Reppert SM. Keeping time with the human genome. *Nature.* 2001;409(6822):829-31.
4. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science.* 1999;284(5423):2177-81.
5. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature.* 2002;418(6901):935-41.
6. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJM, Zisapel N, et al. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol.* 2008;85(3):335-53.
7. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018;175:3190-9.
8. Monti JM. The neurotransmitters of sleep and wake, a physiological reviews series. *Sleep Med Rev.* 2013;17(4):313-5.
9. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(8):591-605.
10. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437(7063):1257-63.
11. American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester, Illinois; 2007. p. 1-59.
12. Berry RB, Wagner MH. Fundamentals 7: Sleep Architecture Terminology and Normal Patterns. In: Wagner RBBH, éditeur. *Sleep Medicine Pearls (Third Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2015. p. 64-8.
13. Miner B, Kryger MH. Sleep in the Aging Population. *Sleep Med Clin.* 2017;12(1):31-8.
14. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing

normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255-73.

15. Espiritu JRD. Aging-related sleep changes. *Clin Geriatr Med*. 2008;24(1):1-14.
16. Edwards BA, O'Driscoll DM, Ali A, Jordan AS, Trinder J, Malhotra A. Aging and Sleep: Physiology and Pathophysiology. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(5):618-33.
17. American Psychiatric Association. *Troubles de l'alternance veille-sommeil. Mini DSM-5 Critères diagnostics Traduction française coordonnée par MA Crocq et JD Guelfi*. Elsevier masson; 2016. p. 163.
18. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders. Third Edition (ICSD-3)*. 2014. p. 20-48
19. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001;2(4):297-307.
20. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd., Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
21. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4(5):487-504.
22. HAS. *Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale*. 2006. p. 5-10.
23. HAS. *Place et conditions de réalisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil*. 2012. p. 1-178.
24. Zinkhan M, Berger K, Hense S, Nagel M, Obst A, Koch B, et al. Agreement of different methods for assessing sleep characteristics: a comparison of two actigraphs, wrist and hip placement, and self-report with polysomnography. *Sleep Med*. 2014;15(9):1107-14.
25. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700.
26. Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Paillard M. Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *J Sleep Res*. 2000;9(1):35-42.
27. Gourier-Fréry C, Chan-Chee C, Léger D. Insomnie, fatigue et somnolence: prévalence et état de santé associé, déclarés par les plus de 16 ans en France métropolitaine. *Données ESPS 2008. Bull Épidémiologique Hebd*. 2012;(44-45):502-9.
28. Beck F, Richard J, Léger D. Prévalence et facteurs sociodémographiques associés à

l'insomnie et au temps de sommeil en France (15-85 ans). Enquête Baromètre Santé 2010 de l'INPES. *Bull Épidémiologique Hebd.* 2012;(44-45):497-501.

29. Herceberg S. Sommeil et nutrition. Résultats de l'enquête INSV / MGEN dans le cadre de NutriNet-Santé. Institut National du Sommeil et de la Vigilance. 2015.

30. Leger D, Poursain B, Neubauer D, Uchiyama M. An international survey of sleeping problems in the general population. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):307-17.

31. Morin CM, LeBlanc M, Bélanger L, Ivers H, Mérette C, Savard J. Prevalence of Insomnia and its Treatment in Canada. *Can J Psychiatry.* 2011;56(9):540-8.

32. Cao X-L, Wang S-B, Zhong B-L, Zhang L, Ungvari GS, Ng CH, et al. The prevalence of insomnia in the general population in China: A meta-analysis. *PloS One.* 2017;12(2):e0170772.

33. Ellis JG, Perlis ML, Neale LF, Espie CA, Bastien CH. The natural history of insomnia: Focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *J Psychiatr Res.* 2012;46(10):1278-85.

34. Enomoto M, Tsutsui T, Higashino S, Otaga M, Higuchi S, Aritake S, et al. Sleep-related problems and use of hypnotics in inpatients of acute hospital wards. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(3):276-83.

35. Isaia G, Corsinovi L, Bo M, Santos-Pereira P, Michelis G, Aimonino N, et al. Insomnia among hospitalized elderly patients: Prevalence, clinical characteristics and risk factors. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;52(2):133-7.

36. Ho A, Raja B, Waldhorn R, Baez V, Mohammed I. New onset of insomnia in hospitalized patients in general medical wards: incidence, causes, and resolution rate. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2017;7(5):309-13.

37. Gindin J, Shochat T, Chetrit A, Epstein S, Ben Israel Y, Levi S, et al. Insomnia in Long-Term Care Facilities: A Comparison of Seven European Countries and Israel: The Services and Health for Elderly in Long TERM care Study. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(11):2033-9.

38. Léger D, Bayon V, Ohayon MM, Philip P, Ement P, Metlaine A, et al. Insomnia and accidents: cross-sectional study (EQUINOX) on sleep-related home, work and car accidents in 5293 subjects with insomnia from 10 countries. *J Sleep Res.* 2014;23(2):143-52.

39. Laugsand LE, Strand LB, Vatten LJ, Janszky I, Bjørngaard JH. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries--the HUNT Study. *Sleep.* 2014;37(11):1777-86.

40. Jarrin DC, Alvaro PK, Bouchard M-A, Jarrin SD, Drake CL, Morin CM. Insomnia and hypertension: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2018;41:3-38.

41. Depner CM, Stothard ER, Wright KP Jr. Metabolic consequences of sleep and circadian

disorders. *Curr Diab Rep.* 2014;14(7):507-22.

42. He Q, Zhang P, Li G, Dai H, Shi J. The association between insomnia symptoms and risk of cardio-cerebral vascular events: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(10):1071-82.

43. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(1):57-64.

44. Kabat GC, Xue X, Kamensky V, Zaslavsky O, Stone KL, Johnson KC, et al. The association of sleep duration and quality with all-cause and cause-specific mortality in the Women's Health Initiative. *Sleep Med.* 2018;50:48-54.

45. Li L, Wu C, Gan Y, Qu X, Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry.* 2016;16:1-16.

46. Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg J-C. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev.* 2006;10(5):357-69.

47. McCrae CS, Dzierzewski JM, Kay D. Treatment of Late-life Insomnia. *Sleep Med Clin.* 2009;4(4):593-604.

48. Young JS, Bourgeois JA, Hilty DM, Hardin KA. Sleep in Hospitalized Medical Patients, Part 2: Behavioral and Pharmacological Management of Sleep Disturbances. *J Hosp Med.* 2009;4(1):50-9.

49. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SMW, Cunnington D. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(3):191-204.

50. Jansson-Fröjmark M, Norell-Clarke A. The cognitive treatment components and therapies of cognitive behavioral therapy for insomnia: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2018;1-18.

51. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The Pathophysiology of Insomnia. *Chest.* 2015;147(4):1179-92.

52. van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, Cuijpers P, Morin CM, Lancee J. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: A meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;38:3-16.

53. Wu JQ, Appleman ER, Salazar RD, Ong JC. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia Comorbid With Psychiatric and Medical Conditions: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1461-72.

54. Geiger-Brown JM, Rogers VE, Liu W, Ludeman EM, Downton KD, Diaz-Abad M.

Cognitive behavioral therapy in persons with comorbid insomnia: A meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2015;23:54-67.

55. Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Guay B, Morin CM. Long-Term Maintenance of Therapeutic Gains Associated With Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia Delivered Alone or Combined With Zolpidem. *Sleep.* 2017;40(3):1-6.

56. Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med.* 2004;164(17):1888-96.

57. Morin CM, Vallières A, Guay B, Ivers H, Savard J, Merette C, et al. Cognitive Behavioral Therapy, Singly and Combined With Medication, for Persistent Insomnia A Randomized Controlled Trial. *Jama-J Am Med Assoc.* 2009;301(19):2005-15.

58. Morin CM, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Vallières A, Guay B, Savard J, et al. Speed and trajectory of changes of insomnia symptoms during acute treatment with cognitive-behavioral therapy, singly and combined with medication. *Sleep Med.* 2014;15(6):701-7.

59. Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med Rev.* 2009;13(3):205-14.

60. Montgomery P, Dennis Jane A. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):1-41.

61. Lovato N, Lack L, Wright H, Kennaway DJ. Evaluation of a Brief Treatment Program of Cognitive Behavior Therapy for Insomnia in Older Adults. *Sleep.* 2014;37(1):117-26.

62. Ellis JG, Cushing T, Germain A. Treating Acute Insomnia: A Randomized Controlled Trial of a “Single-Shot” of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *Sleep.* 2015;38(6):971-8.

63. Mohler H, Fritschy JM, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300(1):2-8.

64. Rudolph U, Crestani F, Benke D, Brunig I, Benson JA, Fritschy JM, et al. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes. *Nature.* 1999;401(6755):796-800.

65. Sanger DJ. The pharmacology and mechanisms of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. *CNS Drugs.* 2004;18 Suppl 1:9-15; discussion 41, 43-5.

66. Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis

of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ*. 2012;345:1-13.

67. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*. 2000;162(2):225-33.

68. Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005;331(7526):1169.

69. Dutau G, Micheau P, Didier A, Rancé F, Brémont F, Murriss-Espin M. Antihistaminiques H1. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2001;41(1):74-84.

70. Montoro J, Bartra J, Sastre J, Davila I, Ferrer M, Mullol J, et al. H-1 Antihistamines and Benzodiazepines. Pharmacological Interaction and their Impact on Cerebral Function. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23:17-26.

71. Monti JM, Monti D. Histamine H-1 receptor antagonists in the treatment of insomnia - Is there a rational basis for use? *Cns Drugs*. 2000;13(2):87-96.

72. Yanai K, Zhang DY, Tashiro M, Yoshikawa T, Naganuma F, Harada R, et al. Positron emission tomography evaluation of sedative properties of antihistamines. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(4):613-22.

73. Krystal AD, Richelson E, Roth T. Review of the histamine system and the clinical effects of H-1 antagonists: Basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. *Sleep Med Rev*. 2013;17(4):263-72.

74. Monczor F, Fernandez N, Fitzsimons CP, Shayo C, Davio C. Antihistaminergics and inverse agonism: Potential therapeutic applications. *Eur J Pharmacol*. 2013;715(1-3):26-32.

75. Culpepper L, Wingertzahn MA. Over-the-Counter Agents for the Treatment of Occasional Disturbed Sleep or Transient Insomnia: A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17(6):1-28.

76. Vande Griend JP, Anderson SL. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc*. 2012;52(6):210-9.

77. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL, et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:1-116.

78. Ivgy-May N, Roth T, Ruwe F, Walsh J. Esmirtazapine in non-elderly adult patients with primary insomnia: efficacy and safety from a 2-week randomized outpatient trial. *Sleep Med*. 2015;16(7):831-7.

79. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *Plos One*. 2013;8(5):e63773.

80. Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in

adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2014;15(4):385-92.

81. Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):87-98.

82. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Suvorexant for Primary Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *PLoS ONE.* 2015;10(8):1-11.

83. Citrome L. Suvorexant for insomnia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved hypnotic - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract.* 2014;68(12):1429-41.

84. Kuriyama A, Tabata H. Suvorexant for the treatment of primary insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017;35:1-7.

85. International Narcotics Control Board. Psychotropic Substances. Statistics for 2016. 2017. https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technicalpublications/2017/Technical_Publication_2017_English_04042018.pdf

86. ANSM. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 2017. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>.

87. Bertisch SM, Herzig SJ, Winkelman JW, Buettner C. National Use of Prescription Medications for Insomnia: NHANES 1999-2010. *Sleep.* 2014;37(2):343-9.

88. Abraham O, Schleiden L, Albert SM. Over-the-counter medications containing diphenhydramine and doxylamine used by older adults to improve sleep. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(4):808-17.

89. Somers A, Robays H, Audenaert K, Van Maele G, Bogaert M, Petrovic M. The use of hypnotic drugs in a university hospital: has anything changed in 10 years? *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(7):723-9.

90. Fagnoni P, Limat S, Haffen E, Henon T, Jacquet M, Sechter D, et al. Does hospitalisation affect hypnotic and anxiolytic drug prescribing? *Pharm World Sci.* 2007;29(6):611-8.

91. Frighetto L, Marra C, Bandali S, Wilbur K, Naumann T, Jewesson P. An assessment of quality of sleep and the use of drugs with sedating properties in hospitalized adult patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:17.

92. Lagnaoui R, Moore N, Longy-Boursier M, Baumevieuille M, Begaud B. Benzodiazepine use in patients hospitalized in a department of internal medicine: frequency and clinical

correlates. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10(6):531-5.

93. Howes JB, Ryan J, Fairbrother G, O'Neill K, Howes LG. Benzodiazepine prescribing in a Sydney teaching hospital. *Med J Aust.* 1996;165(6):305-8.

94. Zisberg A, Shadmi E, Sinoff G, Gur-Yaish N, Srulovici E, Shochat T. Hospitalization as a turning point for sleep medication use in older adults: prospective cohort study. *Drugs Aging.* 2012;29(7):565-76.

95. Gillis CM, Poyant JO, Degrado JR, Ye L, Anger KE, Owens RL. Inpatient pharmacological sleep aid utilization is common at a tertiary medical center. *J Hosp Med.* 2014;9(10):652-7.

96. Pek EA, Remfry A, Pendrith C, Fan-Lun C, Bhatia RS, Soong C. High Prevalence of Inappropriate Benzodiazepine and Sedative Hypnotic Prescriptions among Hospitalized Older Adults. *J Hosp Med.* 2017;12(5):310-6.

97. Holloway K, van Dijk L. Rational use of medicines. The world medicines situation 2011. 3rd ed. Geneva, World Health Organization. 2011. http://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/en/

98. Haut Comité de la santé publique. Conférence nationale de santé 1998, rapport du HCSP, contribution du HCSP aux réflexions sur la lutte contre l'iatrogénie. *Actual Doss En Santé Publique.* 1998;(25):9-12.

99. Communauté européenne. Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. 2010. p. 74-99.

100. WHO. International drug monitoring. The role of the hospital. Geneva: World Health Organization; 1969 p. 1-24.

101. Queneau P. La iatrogénie médicamenteuse et sa prévention : rapport au Secrétaire d'État à la santé, Bernard Kouchner. 1998 p. 1-81.

102. Schmitt E, Antier D, Bernheim C, Dufay E, Husson M, Tissot E. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. 1ère édition. Clinique SF de P, éditeur. 2006.

103. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care.* 2004;13(4):306-14.

104. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: A clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med.* 2004;140(10):795-801.

105. DREES. Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables graves associés aux Soins. Description des résultats 2009. Rapport final. 2011.p. 1-212.
106. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365(21):2002-12.
107. Kaufmann CN, Spira AP, Alexander GC, Rutkow L, Mojtabai R. Emergency department visits involving benzodiazepines and non-benzodiazepine receptor agonists. *Am J Emerg Med*. 14 avr 2017;35(10):1414-9.
108. Allain H, Bentue-Ferrer D, Polard E, Akwa Y, Patat A. Postural instability and consequent falls and hip fractures associated with use of hypnotics in the elderly - A comparative review. *Drugs Aging*. 2005;22(9):749-65.
109. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons. *Arch Intern Med*. 2009;169(21):1952-60.
110. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: Effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry*. 2001;158(6):892-8.
111. Landi F, Onder G, Cesari M, Barillaro C, Russo A, Bernabei R. Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: An observational study. *J Gerontol Ser -Biol Sci Med Sci*. 2005;60(5):622-6.
112. Park SM, Ryu J, Lee DR, Shin D, Yun JM, Lee J. Zolpidem use and risk of fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27(10):2935-44.
113. Khong TP, de Vries F, Goldenberg JS, Klungel OH, Robinson NJ, Ibanez L, et al. Potential impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large European countries and the United States. *Calcif Tissue Int*. 2012;91(1):24-31.
114. Billioti de Gage S, Pariente A, Begaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(5):733-47.
115. Penninkilampi R, Eslick GD. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Risk of Dementia Associated with Benzodiazepine Use, After Controlling for Protopathic Bias. *CNS Drugs*. 2018;1-13.
116. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: Data Mining of Different Medical Databases. *Int J Med Sci*. 2016;13(11):825-34.
117. Islam MM, Iqbal U, Walther B, Atique S, Dubey NK, Nguyen P-A, et al. Benzodiazepine Use and Risk of Dementia in the Elderly Population: A Systematic Review and

Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;47(3-4):181-91.

118. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Weckbecker K, et al. Regular Benzodiazepine and Z-Substance Use and Risk of Dementia: An Analysis of German Claims Data. *J Alzheimers Dis*. 2016;54(2):801-8.

119. Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs RD*. 2017;17(4):493-507.

120. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225-33.

121. Campbell NL, Perkins AJ, Bradt P, Perk S, Wielage RC, Boustani MA, et al. Association of Anticholinergic Burden with Cognitive Impairment and Health Care Utilization Among a Diverse Ambulatory Older Adult Population. *Pharmacotherapy*. 2016;36(11):1123-31.

122. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):209-20.

123. Dauphinot V, Faure R, Omrani S, Goutelle S, Bourguignon L, Krolak-Salmon P, et al. Exposure to anticholinergic and sedative drugs, risk of falls, and mortality: an elderly inpatient, multicenter cohort. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(5):565-70.

124. Landi F, Dell'Aquila G, Collamati A, Martone AM, Zuliani G, Gasperini B, et al. Anticholinergic drug use and negative outcomes among the frail elderly population living in a nursing home. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(11):825-9.

125. Cai X, Campbell N, Khan B, Callahan C, Boustani M. Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2013;9(4):377-85.

126. American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. nov 2015;63(11):2227-46.

127. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. mars 2015;44(2):213-8.

128. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thurmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861-75.

129. HAS. Plainte récente autour du sommeil. 2014.

https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5002/document/arbre-decisionnel-plainte-recente-sommeil_has.pdf

130. HAS. Plainte chronique autour du sommeil. 2014. https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5001/document/arbre-decisionnel-plainte-chronique-sommeil_has.pdf

131. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol.* 2010;24(11):1577-601.

132. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):307-49.

133. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165(2):125-33.

134. Lam S, Macina LO. Therapy Update for Insomnia in the Elderly. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm.* 2017;32(10):610-22.

135. HAS. Bon usage du médicament. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie?2017.https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201503/bzd_insomnie_v2.pdf

136. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Zolpidem use and hip fractures in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(12):1685-90.

137. Xie H, Kang J, Mills GH. Clinical review: The impact of noise on patients' sleep and the effectiveness of noise reduction strategies in intensive care units. *Crit Care.* 2009;13(2):1-8.

138. Le Guen M, Nicolas-Robin A, Lebard C, Arnulf I, Langeron O. Earplugs and eye masks vs routine care prevent sleep impairment in post-anaesthesia care unit: a randomized study. *Br J Anaesth.* 2014;112(1):89-95.

139. Martin JL, Jouldjian S, Mitchell MN, Josephson KR, Alessi CA. A longitudinal study of poor sleep after inpatient post-acute rehabilitation: the role of depression and pre-illness sleep quality. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20(6):477-84.

140. Gould RL, Coulson MC, Patel N, Highton-Williamson E, Howard RJ. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br*

J Psychiatry. févr 2014;204(2):98-107.

141. Smith AJ, Tett SE. Improving the use of benzodiazepines--is it possible? A non-systematic review of interventions tried in the last 20 years. BMC Health Serv Res. 2010;10:321.

142. Clay E, Falissard B, Moore N, Toumi M. Contribution of prolonged-release melatonin and anti-benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and z-drugs consumption in nine European countries. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(4):1-10.

143. Sabuncu E, David J, Bernede-Bauduin C, Pepin S, Leroy M, Boelle PY, et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. PLoS Med. 2009;6(6):e1000084.

144. Michel-Lepage A, Ventelou B. The true impact of the French pay-for-performance program on physicians' benzodiazepines prescription behavior. Eur J Health Econ. 2016;17(6):723-32.

145. DREES, Santé Publique France. L'état de santé de la population en France. 2017. invs.santepubliquefrance.fr/publications/etat_sante_2017/ESP2017_Ouvrage_complet_vdef.pdf

146. National Institute for health and Care Excellence. Transition between inpatient hospital settings and community or care home settings for adults with social care needs | Guidance and guidelines | NICE. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng27>

147. Winfield A, Burns E. Let's all get home safely: a commentary on NICE and SCIE guidelines (NG27) transition between inpatient hospital settings and community or care home settings. Age Ageing. 2016;45(6):757-60.

148. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JE. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2016;6(2):1-14.

149. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien J-AE. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2016;41(2):128-44.

Table des illustrations

Figure 1. Modèle de régulation du sommeil à deux processus : circadien et homéostatique.....	12
Figure 2. Efférences des structures cérébrales impliquées dans la promotion de l'état de veille (a) et dans l'induction du sommeil (b).....	14
Figure 3. Hypnogramme d'un sujet jeune (a) et d'un sujet âgé (b).....	17
Figure 4. Schéma descriptif d'un essai randomisé pour l'étude d'une intervention visant à promouvoir le bon usage des hypnotiques.....	146

Table des tableaux

Table 1. Définition de l'insomnie selon le DSM V (17) et l'ICSD-3 (18).....	19
Table 2. Principales propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines à visée hypnotique et principes actifs apparentés, chez l'adulte.....	29
Table 3. Principales propriétés pharmacocinétiques des antihistaminiques utilisés à visée hypnotique.....	32
Table 4. Principales propriétés pharmacocinétiques des agonistes des récepteurs de la mélatonine.....	33
Table 5. Principales propriétés pharmacocinétiques du suvorexant (antagoniste des récepteurs de l'orexine).....	34

