

Risque de conduites suicidaires et
utilisation des benzodiazépines

Etude R.SUB

Protocole

Version 1.8 du 25 février 2022

Centre coordonnateur

UMR 1219 Equipe Médicament et santé des populations

Case 121 ▪ Bâtiment Le Plot 4^{ème} Tranche ▪ 3^{ème} étage

146 rue Léo Saignat ▪ 33076 Bordeaux cedex ▪ France

Equipe projet

Responsable coordonnateur	
Pr Antoine Pariente	UMR 1219, Equipe Médicament et santé des populations Université de Bordeaux – CHU de Bordeaux antoine.pariante@u-bordeaux.fr
Responsables scientifiques	
Dr Julien Bezin	UMR 1219, Equipe Médicament et santé des populations Université de Bordeaux – CHU de Bordeaux julien.bezin@u-bordeaux.fr
Pr Marie Tournier	UMR 1219, Equipe Médicament et santé des populations Université de Bordeaux – CHS Charles Perrens mtournier@ch-perrens.fr
Chef de projet	
Dr Anne Bénard	UMR 1219, Equipe Médicament et santé des populations Université de Bordeaux anne.benard@u-bordeaux.fr
Data manager	
Papa-Yatma Diop	UMR 1219, Equipe Médicament et santé des populations Université de Bordeaux papa-yatma.diop@u-bordeaux.fr
Statisticiens habilités à l'exploitation des données du SNDS	
Emilie Hucteau	UMR 1219, Equipe Médicament et santé des populations Université de Bordeaux emilie.hucteau@u-bordeaux.fr
Elodie Pambrun (Suppléante)	UMR 1219, Equipe Médicament et santé des populations Université de Bordeaux elodie.pambrun@u-bordeaux.fr

Conseil Scientifique

Pr Fabrice Jollant	Université de Paris, GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (CMME), CH Sainte-Anne fabrice.jollant@parisdescartes.fr
Pr Emmanuel Oger	Directeur UR-7449 REPERES (Recherche en Pharmacologie- épidémiologie et Recours aux soins) Centre Régional de Pharmacovigilance - CHU de Rennes emmanuel.oger@univ-rennes1.fr

Table des matières

EQUIPE PROJET	1
CONSEIL SCIENTIFIQUE	2
TABLE DES MATIERES	3
1 CONTEXTE, JUSTIFICATION	4
2 OBJECTIFS	6
3 SOURCE DES DONNEES	6
4 METHODE	7
4.1 Schéma d'étude	7
4.2 Exposition d'intérêt et définition des périodes d'intérêt	8
4.3 Événements d'intérêt	10
4.4 Population d'étude	11
4.5 Données extraites	12
4.6 Analyse statistique	12
4.6.1 Statistique descriptive	12
4.6.2 Statistique analytique	13
4.7 Limites méthodologiques	16
5 CALENDRIER PREVISIONNEL	18
RÉFÉRENCES	18
ANNEXES	20

1 Contexte, justification

Il n'y a pas de consensus pour définir le suicide et ses aspects comme étant un trouble à part entière : les tentatives de suicides et comportements suicidaires font partie des troubles mentaux non classés ailleurs dans la CIM-11 (Classification Internationale des Maladies, version 11) ou parmi les troubles en annexe dans le DSM-5 (Manuel de diagnostic statistique des troubles mentaux, version 5). De ce fait, la recherche portant sur les idées ou comportements suicidaires manque de données, en particulier pour en découvrir l'ensemble des facteurs prédictifs et les soins les mieux adaptés [1]. Les moyens thérapeutiques médicamenteux sont ainsi limités dans cette indication spécifique.

Le suicide survient en particulier peu après l'apparition d'un trouble psychiatrique ; il en est la complication la plus redoutée [2]. Si les troubles psychiatriques sont en effet un des principaux facteurs de risque de suicide, il est particulièrement frappant qu'hormis deux molécules (la clozapine dans la schizophrénie et les sels de lithium) aucun traitement médicamenteux efficace dans ces troubles n'ait montré qu'il permettait de réduire le risque suicidaire. Paradoxalement, de nombreux médicaments suspectés d'augmenter ce risque sont ces mêmes médicaments psychotropes, pourtant efficaces pour traiter des troubles ou des symptômes associés au risque suicidaire [3].

Les médicaments de la classe des benzodiazépines (BZD) et leurs apparentés ont une association encore incertaine avec les idées et conduites suicidaires [4]. D'une part, ils sont couramment utilisés dans cette indication ou pour traiter des symptômes connus pour augmenter le risque suicidaire, comme l'insomnie, afin d'apaiser les souffrances qui provoquent ou découlent des idées suicidaires. D'autre part, ils sont suspectés d'augmenter le risque d'idées ou conduites suicidaires.

Ainsi quelques études ont montré une association positive entre BZD et conduites suicidaires [5-9]. Le principal biais auquel sont exposées les études observationnelles est le biais de confusion par indication [4]. Dans ce contexte, les BZD ne seraient pas associées au geste suicidaire, mais à la symptomatologie qui à la fois justifie leur prescription et augmente le risque suicidaire. Ces études ont adopté différents designs pour limiter ce biais. Certaines sont des cohortes qui ont pris en compte les biais de confusion tels que le sommeil, la dépression ou les psychotropes prescrits actuellement et dans le passé [9-12]. Shih et al [9] ont conduit une étude cas-témoin nichée dans la cohorte chez des patients traités pour un trouble psychiatrique pour montrer une association entre

benzodiazépines et passages aux urgences pour tentative de suicide, avec une relation dose-effet (en termes de dose moyenne par jour). Cette association existait à court et à long terme (entre 1 semaine - OR 5,61 ; 3,85-8,17 - et 1 an de traitement - OR 3,66 ; 2,96-4,52). Tiihonen et al [12] ont suivi entre 2000 et 2007 des patients hospitalisés pour une schizophrénie et retrouvé une association significative entre mort par suicide et BZD (HR 3,83 ; 1,45-10,12) ; 91,4% des patients sous BZD étaient considérés hors recommandations (plus de 28 jours). Cette association n'était pas retrouvée avec les antidépresseurs, ce qui minimisait le risque de confusion par indication. Dans une seconde étude incluant 21 492 patients souffrant de schizophrénie, ils se sont intéressés à l'exposition cumulée aux benzodiazépines entre 2006 et 2010 (nombre de *Defined Daily Dose*, DDD, sur la durée de suivi divisée par le nombre de jours) [11]. Ils montraient une relation dose-effet linéaire entre exposition aux BZD et décès par suicide. Des études cas-témoins ont également été conduites chez des patients hospitalisés après une tentative de suicide [8]. Une étude récente a comparé des patients traités pour trouble psychiatrique et victimes ou non de suicide [13]. Les patients étaient appariés sur l'âge, le sexe et le diagnostic. Le modèle était ajusté sur les antécédents de tentative de suicide et les hospitalisations en MCO.

Les mécanismes d'une telle association, si elle existe, ne sont pas élucidés. En effet, la modélisation du processus suicidaire, comme un continuum allant des idées passagères à l'acte suicidaire décidé et planifié, est complexe ; les facteurs de risque des différentes étapes sont souvent différents et parfois opposés, supposant des mécanismes différents. Plusieurs pistes concernant un lien causal sont évoquées que ce lien soit direct (désinhibition comportementale, perturbations cognitives entravant le jugement, comportement dissociatif, parasomnie) et/ou indirect (dépression, rebond d'insomnie ou d'anxiété) [4]. Ce lien pourrait ainsi exister à court terme (dissociation, désinhibition) ou à long terme (effets cognitifs, dépression) avec des mécanismes potentiels distincts.

L'étude des effets à court ou long termes ne fait pas appel à la même méthodologie épidémiologique. Dans un premier temps, nous avons choisi d'étudier les effets des benzodiazépines à court terme sur le risque de tentative de suicide ou de décès par suicide. Il s'agit ainsi d'étudier les effets d'une prescription de benzodiazépines conforme aux règles de bonne pratique. De plus, ces effets à court terme sont ceux qui sont les plus souvent suspectés : désinhibition comportemental, dissociation, effets cognitifs aigus.

2 Objectifs

L'objectif principal sera d'évaluer l'association entre un traitement par BZD et les conduites suicidaires (suicide et tentative de suicide) à court terme ; cette association sera évaluée dans deux populations, avec ou sans antécédents récents de troubles psychiatriques.

Les objectifs secondaires seront d'étudier s'il existe une variation de l'association selon certaines caractéristiques comme le sexe, l'âge, la demi-vie d'élimination des BZD, et l'exposition concomitante à d'autres psychotropes.

3 Source des données

Le Système National des Données de Santé (SNDS) est une base de données nationale de l'Assurance Maladie contenant des informations individuelles anonymes et exhaustives en termes de remboursement de soins délivrés en ville, chaînée à la base de données nationale des résumés de sortie d'hospitalisations (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, PMSI) et au registre des causes de décès CépiDC.

Les principales informations disponibles concernent :

- les caractéristiques sociodémographiques : sexe, année de naissance, régime d'affiliation, département de résidence, affiliation à la Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMU-c), mois et année de décès, cause de décès ;
- les données relatives à la reconnaissance des Affections de Longue Durée (ALD) : numéros et libellés correspondants, codes associés de la Classification Internationale des Maladies, dixième révision (CIM-10), dates de début et de fin ;
- les données de remboursement individualisées par bénéficiaire : Code d'Identification de la Présentation (CIP) et code *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) des médicaments délivrés, codes détaillés des actes de biologie selon la Table Nationale de Biologie (TNB), des dispositifs médicaux selon la Liste des Produits et Prestations (LPP) et des actes médicaux techniques selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), consultations, etc. ;
- les données hospitalières du PMSI :

- Médecine, Chirurgie, Obstétrique et odontologie (MCO) : codes CIM-10 des diagnostics principaux (DP), reliés (DR) et associés significatifs (DAS), dates d'hospitalisation et durée de séjour, les actes médicaux, le service d'hospitalisation et le système de codage des coûts ;
- Hospitalisation à Domicile (HAD) : codes CIM-10 des diagnostics liés au mode de prise en charge principal ;
- Recueil d'Informations Médicalisé pour la Psychiatrie (RIM-P), qui permet de décrire toute l'activité réalisée au bénéfice de malades par les établissements de santé, en hospitalisation complète ou partielle, comme en ambulatoire.

L'accès aux données non agrégées du SNDS dans le cadre particulier du centre DRUGS-SAFE[®], partenaire du GIS EPI-PHARE, financé par l'ANSM (convention 2019S015), est autorisée sous l'égide de l'ANSM : une convention spécifique à chaque projet inscrit au programme de recherche annuel du centre partenaire est établie pour l'ouverture d'un espace dédié sur le portail SNDS de l'ANSM. Les personnes formées à l'exécution d'extractions en direct de données du SNDS amenées à travailler sur le projet sont nommément désignées dans la section « Équipe projet » en début de protocole.

4 Méthode

4.1 Schéma d'étude

Pour évaluer le risque à court terme de survenue de conduites suicidaires associées à l'utilisation des BZD nous réaliserons une analyse principale de type *case crossover* (CCO) [14]. Ce schéma auto-contrôlé présente pour intérêt de tenir compte de facteurs de confusion peu susceptibles de varier sur une courte période de temps, non mesurés dans les bases de données médico-administratives, et particulièrement pertinents dans le contexte de cette étude tels que les troubles psychiatriques (dépression, anxiété, insomnie), les addictions, la consommation d'alcool, les antécédents familiaux de suicide, la catégorie socio-professionnelle et le secteur d'activité, la précarité financière ou l'endettement [15].

L'analyse CCO sera menée chez des sujets ayant présenté l'événement d'intérêt et exposés aux BZD au cours d'une période précédant immédiatement l'événement d'intérêt (date de référence), appelée période d'observation. Le schéma s'appuiera sur l'identification, au cours de la période d'observation, d'une période dite « à risque » au cours de laquelle l'exposition médicamenteuse

sera supposée avoir entraîné la survenue de l'événement d'intérêt, et d'une ou plusieurs périodes dites « de référence » plus anciennes où une telle responsabilité sera exclue. L'analyse consistera en une comparaison intra-individuelle des taux d'exposition aux BZD dans les périodes à risque et de référence, et de fait seules les expositions discordantes entre les deux périodes contribueront au calcul de la mesure d'association ; ainsi les sujets dont le statut vis-à-vis de l'exposition aux BZD ne variera pas sur les périodes ne concourront pas à l'analyse. Les individus constituant leur propre référence, la confusion liée à des facteurs, mesurés ou non, ne variant pas dans le temps sera éliminée. En revanche, les facteurs de confusion variables au cours de la période d'observation ne seront pas pris en compte automatiquement (Annexe, Figure S1 – Diagramme causal). Un ajustement dans le modèle sur les covariables dépendantes du temps, identifiables dans la base de données, sera réalisé.

4.2 Exposition d'intérêt et définition des périodes d'intérêt

Les médicaments à l'étude seront les BZD administrées par voie orale à indication anxiolytique, à indication hypnotique, ainsi que les hypnotiques apparentés zopiclone et zolpidem (Tableau 1). Le clonazépam et le midazolam sont exclusivement indiqués dans le traitement de la crise d'épilepsie. A ce titre, un phénomène de stockage est possible et rend incertaine la mesure de l'exposition à ces deux BZD à partir des données du SNDS. Par conséquent, ces BZD ne seront pas considérées parmi les médicaments d'intérêt.

Tableau 1. Demi-vie d'élimination et indication des benzodiazépines étudiées (codes ATC)

Indication principale	Demi-vie longue (≥ 20 h)	Demi-vie courte (< 20 h)
Anxiolytique	Bromazépam (N05BA08)	Alprazolam (N05BA12)
	Clobazam (N05BA09)	Clotiazépam (N05BA21)
	Clorazépate (N05BA05)	Lorazépam (N05BA06)
	Diazépam (N05BA01)	Oxazépam (N05BA04)
	Loflazépate (N05BA18)	
	Nordazépam (N05BA16)	
	Prazépam (N05BA11)	
Hypnotique	Flunitrazépam (N05CD03)	Estazolam (N05CD04)
	Nitrazépam (N05CD02)	Loprazolam (N05CD11)
		Lormétazépam (N05CD06)
		Témazépam (N05CD07)
		Zolpidem (N05CF02)
		Zopiclone (N05CF01)

L'exposition aux BZD sera recherchée au cours de la période d'observation. En France, un traitement médicamenteux ne peut être délivré pour une durée supérieure à un mois (sauf exceptions ne concernant pas la classe des BZD). Faisant l'hypothèse (i) qu'une délivrance de BZD permet de couvrir 30 jours de traitement, et (ii) qu'au-delà de 30 jours après la fin du traitement par BZD la responsabilité du traitement dans la survenue de conduites suicidaires apparaît peu probable, alors (Figure 1) :

- La durée des périodes à risque / de référence sera de 30 jours chacune.
 - La période à risque J [-30, -1] exclura la date de l'événement J0, une période de latence d'un jour entre le début de l'exposition et l'événement étant appliquée afin de limiter le biais de causalité inverse ;
 - Les périodes de référence seront J [-120, -91] et J [-90, -61], définies de telle sorte à limiter le risque de dépendance entre périodes à risque et de référence, en imposant un *washout* de 30 jours entre ces périodes. En outre, un effet rémanent d'une exposition aux BZD débutée dans une période de référence, plus de 60 jours avant l'événement, sur la survenue de celui-ci apparaît non plausible. L'identification d'une deuxième période de référence permettra d'augmenter la puissance de l'estimation. En effet, bien que l'absence d'autocorrélation entre les deux périodes de référence consécutives ne puisse être garantie cette méthode reste plus puissante qu'en ne prenant en compte qu'une période de référence.[16]
- La définition de la mesure de l'exposition : un sujet sera considéré exposé au cours d'une période d'intérêt (à risque / de référence) en présence d'au moins une délivrance de BZD au cours de ladite période.

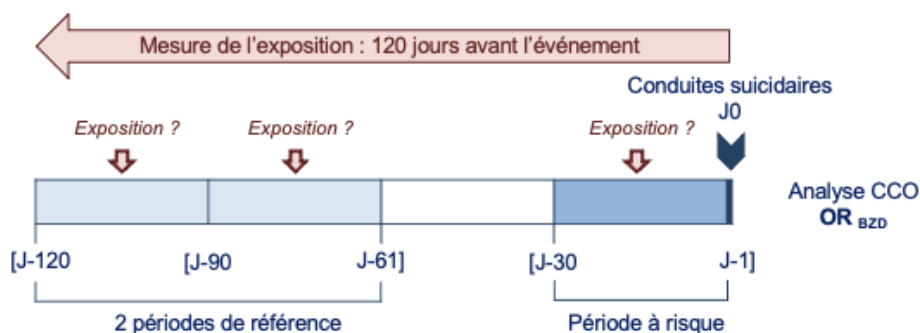


Figure 1. Schéma case-crossover pour l'étude de l'association entre exposition aux BZD et conduites suicidaires

CCO Case-crossover, OR Odds-Ratio

4.3 Événements d'intérêt

L'étude des conduites suicidaires portera sur les hospitalisations pour tentative de suicide et les décès par suicide. Dans le SNDS, seules les tentatives de suicide ayant conduit à une hospitalisation peuvent être étudiées. Les hospitalisations pour tentative de suicide seront identifiées à partir du diagnostic associé¹ dans le PMSI MCO, et parmi l'ensemble des diagnostics codés dans le RIM-P², au moyen de codes du chapitre XX de la CIM-10 consacré aux causes externes de mortalité et de morbidité : codes X60 à X84 du sous-chapitre « lésions auto-infligées ». La date de référence sera la date d'entrée dans le séjour pour laquelle les codes CIM-10 d'intérêt seront renseignés.

Les suicides seront identifiés au moyen des mêmes codes X60 à X84, dans la Table des circonstances et de la cause initiale de décès ; la date de référence sera la date de décès renseignée dans cette table. Dans le cas particulier d'une hospitalisation pour tentative de suicide suivie du décès au cours de cette hospitalisation, l'événement sera considéré comme un suicide et la date de référence sera la date du geste, c'est-à-dire la date d'hospitalisation pour tentative de suicide.

Les données individuelles sur les causes médicales de décès sont élaborées par le centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm à partir des certificats de décès. Ces données seront, au moment de la réalisation de cette étude, disponibles pour les années 2006 à 2016.

¹ Dans le PMSI-MCO, codage imposé des tentatives de suicide en diagnostic associé.

² Pas de règle spécifique de codage du risque suicidaire dans le RIM-P.

4.4 Population d'étude

L'étude sera conduite chez les sujets affiliés au Régime Général de l'Assurance Maladie, hors Sections Locales Mutualistes (SLM), soit environ 77 % de la population résidant en France. L'exhaustivité de l'information du statut vital est en effet assurée dans le SNDS pour le Régime Général (hors SLM) ; concernant les autres régimes, la date de décès n'est pas toujours transmise et renseignée dans le référentiel des bénéficiaires du SNDS, pour des raisons de norme d'échange de données.

Le risque de conduites suicidaires chez les utilisateurs de BZD sera évalué auprès de deux populations qui différeront selon l'identification, ou non, d'antécédents récents de troubles psychiatriques, par le biais des remboursements de soins spécifiques dans l'année précédant la période d'observation.

Quelle que soit la population considérée, les participants éligibles seront tous les sujets (i) présentant un comportement suicidaire (tentative de suicide ou suicide) entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2016, (ii) âgés de 16 ans et plus à la date de référence, et (iii) ayant eu au moins une délivrance de BZD au cours de la période d'observation (120 jours précédant la date de référence). Les critères d'exclusion seront les suivants : (i) hospitalisation pour tentative de suicide dans les six mois précédant la période d'observation, et (ii) au moins une délivrance de midazolam ou de clonazépam dans les 12 mois précédant la période d'observation ou au cours de la période d'observation.

De plus, les individus de la population avec antécédents récents de troubles psychiatriques devront remplir au moins l'un des critères suivants dans les 12 mois précédant la période d'observation : (i) hospitalisation en établissement psychiatrique, (ii) Affection de Longue Durée (ALD) pour affection psychiatrique, (iii) invalidité pour raison psychiatrique, (iv) délivrance d'un traitement antidépresseur, antipsychotique, ou par lithium, ou thymorégulateur anticonvulsivant. Inversement, les individus seront exclus de la population sans antécédent récent de troubles psychiatriques s'ils présentent au moins l'un de ces critères dans les 12 mois précédant la période d'observation.

4.5 Données extraites

Les variables utilisées pour l'ensemble des sujets remplissant les critères d'éligibilité seront :

- Données sociodémographiques : sexe, année de naissance, date de décès (jour/mois/année), affiliation à la CMU-c, commune de résidence (pour le calcul de l'indice de défavorisation) ;
- Données relatives à l'ALD numéro 23 pour affection psychiatrique : dates de début et de fin d'exonération des soins et codes CIM-10 associés (chapitre V Troubles mentaux et du comportement, codes F10 à F99) ;
- Données relatives aux invalidités et codes CIM-10 associés (chapitre V Troubles mentaux et du comportement, codes F10 à F99) ;
- Données d'hospitalisation du PMSI (MCO, RIM-P) : dates d'admission et de sortie, durées d'hospitalisation, codes CIM-10 des DP-DR-DAS ;
- Données de remboursements de soins ambulatoires (identification et dates) : catégorie de soin (consultation médicale, examen biologique, acte médical, médicament, etc.), codes ATC et CIP des médicaments remboursés, nombre d'unités délivrées.

Le détail des codes d'intérêt figure en Annexe, Tableaux A1 à A6.

4.6 Analyse statistique

La gestion et l'analyse des données seront réalisées avec le logiciel SAS® (SAS Institute, version 9.4, North Carolina, USA).

4.6.1 Statistique descriptive

L'analyse descriptive des variables qualitatives et ordinales présentera l'effectif et la fréquence de chaque modalité. Celle des variables quantitatives présentera la moyenne, l'écart-type, la médiane, l'intervalle interquartile et les valeurs extrêmes.

La population sans antécédent récent de trouble psychiatrique sera décrite au cours des 12 mois précédant la période d'observation selon les caractéristiques suivantes : sexe, âge, bénéficiaires de la CMU-c, indice de défavorisation, hospitalisations en MCO (nombre de séjours). Sera également décrit le nombre de médicaments différents (ATC 7) hors psychotropes, au cours des 6 mois précédant la période d'observation (psychotropes : psycholeptiques, lithium et thymorégulateurs anticonvulsivants, psychoanaleptiques, médicaments des troubles toxicomanogènes).

Outre les caractéristiques sociodémographiques et le nombre de médicaments différents, la population avec antécédent récent de troubles psychiatriques sera également décrite comme suit : hospitalisations (nombre de séjours et type d'établissement psychiatrique/MCO), suivi psychiatrique (nombre de consultations en psychiatrie libérale et de consultations externes en établissements psychiatriques), diagnostics psychiatriques (identifiés par le biais des ALD et invalidité), médicaments psychotropes (au moins une délivrance selon la classe : antidépresseurs, antipsychotiques, lithium et autres thymorégulateurs anticonvulsivants, anxiolytiques/hypnotiques non-BZD, médicaments des troubles toxicomanogènes).

4.6.2 Statistique analytique

Pour estimer l'effet de l'exposition aux BZD sur le risque de conduites suicidaires dans chaque population d'étude, un Odds Ratio (OR) assorti d'un intervalle de confiance à 95 % sera obtenu par une régression logistique conditionnelle, brute et ajustée sur l'exposition à d'autres médicaments pouvant avoir un effet protecteur vis-à-vis du risque suicidaire ou au contraire constituer un facteur de risque : antidépresseurs, antipsychotiques, lithium et thymorégulateurs anticonvulsivants, anxiolytiques /hypnotiques non-BZD. L'exposition à ces covariables d'ajustement sera considérée comme une variable binaire sur chaque fenêtre d'intérêt : exposé (=au moins une délivrance) / non-exposé (=aucune délivrance).

Des analyses stratifiées seront effectuées pour évaluer la variation du risque selon le sexe, l'âge (< 25 ans ; 25-65 ans ; > 65 ans), et la demi-vie d'élimination des BZD (< 20 heures et $\geq$ 20 heures, Tableau 1). Afin d'évaluer l'impact de l'exposition aux BZD indépendamment de l'exposition à d'autres psychotropes non-BZD, les analyses seront également stratifiées selon l'exposition (oui/non) à d'autres psychotropes pendant la période d'observation.

Diverses analyses de sensibilité sur l'analyse principale seront effectuées :

- I. *Variation de la durée des périodes d'intérêt (15 jours et 45 jours).*

II. Réalisation d'une autre analyse CCO avec une exposition négative, indicatrice d'un potentiel biais d'indication.

L'association sera étudiée entre l'événement d'intérêt et l'exposition à la cyamémazine, antipsychotique sédatif indiqué dans le traitement de l'anxiété et non associé, à ce-jour, à un signal de conduites suicidaires. Le rapport des OR ajustés (ORa chez les utilisateurs de BZD rapporté à l'ORa du CCO chez les utilisateurs de cyamémazine) permettra d'obtenir une estimation de l'association entre exposition aux BZD et conduites suicidaires minimisant le risque de biais d'indication (Figure 2).

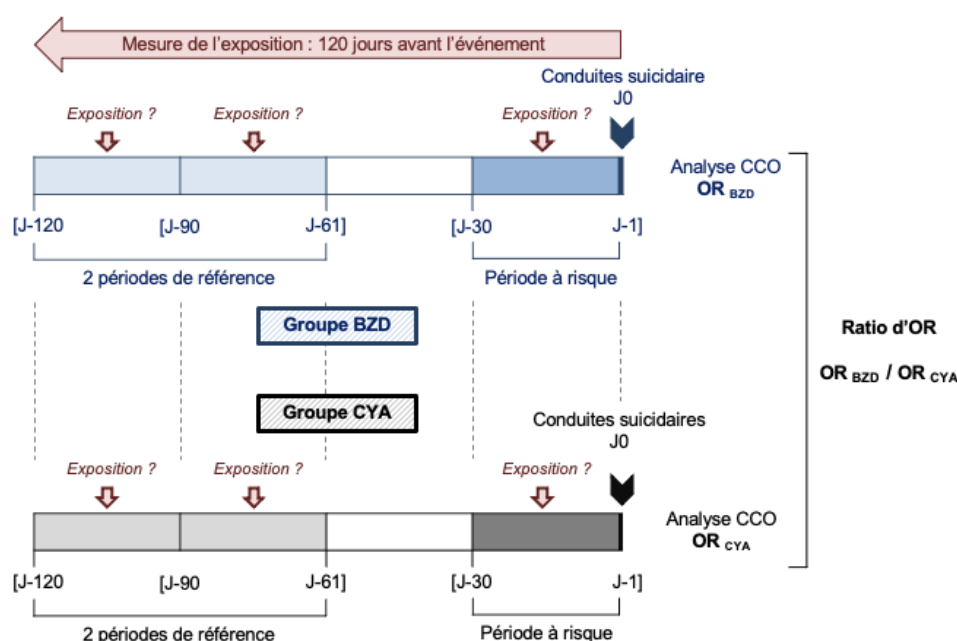


Figure 2. Schéma case crossover avec exposition négative pour l'étude de l'association entre exposition aux BZD et conduites suicidaires

L'analyse principale CCO chez les utilisateurs de BZD sera restreinte aux sujets sans délivrance de cyamémazine durant la période d'observation. L'OR des conduites suicidaires associées à l'utilisation de cyamémazine sera évalué de manière similaire, parmi les sujets qui n'auront pas de délivrance de BZD durant la période d'observation (critères d'éligibilité (hormis l'exposition d'intérêt), définition des événements d'intérêt et des périodes d'intérêt inchangés par rapport à l'analyse CCO principale).

III. Réalisation d'une analyse de type *case-case-time-control* (CCTC) [17] afin de corriger les estimés d'une tendance à l'exposition aux BZD, si elle existe.

L'application du CCO repose sur l'hypothèse d'une prévalence de l'exposition similaire entre les périodes à risque et de référence ; en cas de non-respect de cette hypothèse, l'OR obtenu dans le CCO représente l'association entre l'événement étudié et l'exposition d'intérêt, mais aussi la tendance temporelle de l'exposition. Afin de tester cette hypothèse, un schéma CCTC sera appliqué. Ce schéma impliquera la réalisation de deux analyses CCO : la première, correspondant à l'analyse principale de la présente étude, sera complétée par un second CCO mené chez un groupe de témoins temporels sélectionnés parmi la population des cas n'ayant pas encore présenté l'événement d'intérêt, appelés par la suite « futurs-cas ». Les cas et les futurs-cas seront comparables, présentant tous une vulnérabilité suicidaire. L'échantillonnage de périodes d'observation dans l'historique des futurs-cas permettra une meilleure estimation de l'OR de tendance à l'exposition aux BZD qu'un schéma de type *case-time-control* dans lequel les témoins temporels auraient été échantillonnés à partir de la population source et auraient pu avoir une tendance d'exposition différente de celle des cas. Le rapport entre les deux OR obtenus dans les deux analyses CCO permettra d'obtenir le ratio d'OR associé à l'effet de l'exposition sur l'événement, corrigé d'une éventuelle tendance à l'exposition (Figure 3).

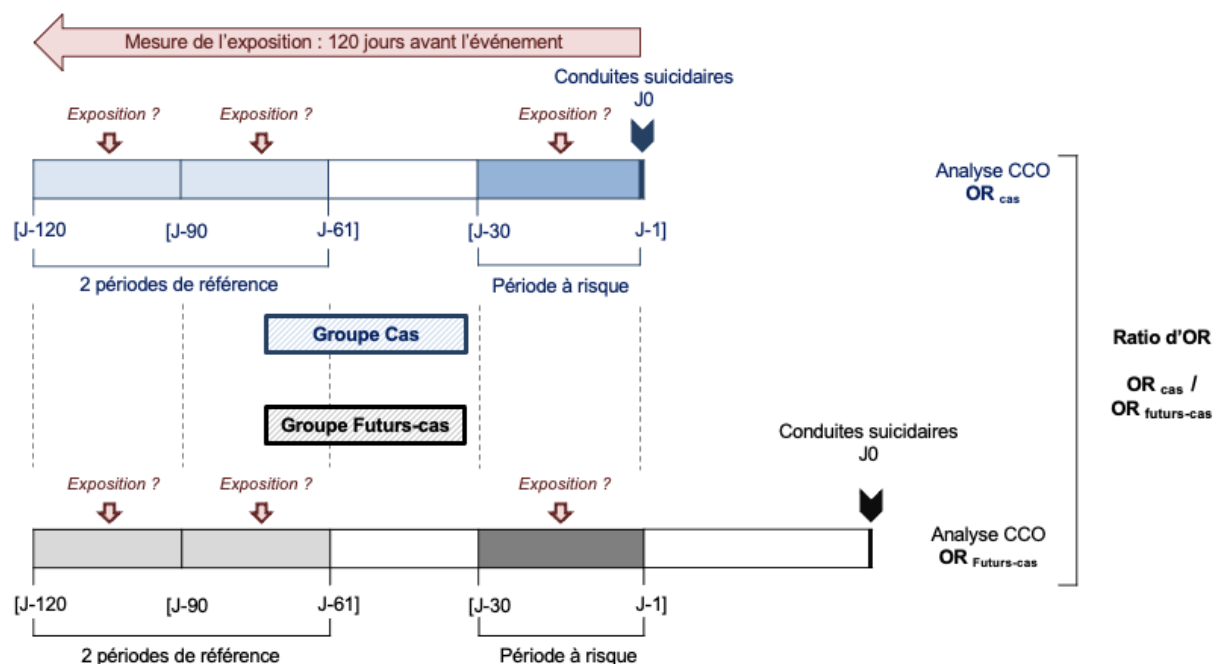


Figure 3. Schéma *case-case-time-control* pour l'étude de l'association entre exposition aux BZD et conduites suicidaires

En pratique, pour chaque cas inclus dans l'analyse principale de 2013 à 2015, un futur-cas sera sélectionné aléatoirement mois par mois de 2014 à 2016 parmi les cas n'ayant pas encore présenté l'événement d'intérêt. Les cas et les futurs-cas partageront le même mois de survenue de l'événement : par exemple, un cas survenu en mars 2013 pourra être apparié (sur le sexe et l'âge) avec un futur-cas dont la date d'événement sera mars 2014 ou mars 2015. Un futur-cas se verra attribuer la même date de référence que le cas auquel il sera apparié, et les critères d'éligibilité de l'analyse principale seront appliqués à cette date au futur-cas.

Pour chaque cas et futur-cas apparié, l'exposition aux BZD sera évaluée dans la période à risque $J[-30, -1]$ et deux périodes de référence appariées ($J[-120, -91]$ et $[-90, -61]$). Les covariables seront évaluées de la même manière que dans l'analyse principale. L'effet de l'exposition aux BZD sur le risque de conduites suicidaires chez les cas et les futurs-cas sera obtenu par une régression logistique conditionnelle, brute et ajustée. Le rapport des OR ajustés (ORa des cas, rapporté à l'ORa des futurs-cas) permettra d'obtenir une estimation de l'association entre exposition aux BZD et conduites suicidaires corrigée d'une éventuelle tendance à l'exposition aux BZD.

4.7 Limites méthodologiques

De manière générale, les limites des bases de données médico-administratives sont liées à l'absence de certaines informations, dont la plupart relatives à l'exposition d'intérêt : toutes les ordonnances de médicaments délivrées et remboursées sont enregistrées, alors que l'automédication et la consommation de traitements prescrits mais non remboursés ne peut être déterminée. Cependant, les BZD ne sont pas disponibles en vente libre ; leur obtention nécessite une prescription médicale, et ainsi l'ensemble des délivrances de BZD seront capturées. L'automédication à partir de stocks personnels de BZD ne pourra toutefois être exclue. Les données de prescription et de délivrance ne permettant pas d'étudier l'utilisation réelle des médicaments, la mesure de l'exposition repose ainsi sur des hypothèses dont la robustesse conviendra d'être testée par des analyses de sensibilité.

Le SNDS ne contient que peu de données sociodémographiques et médicales. En particulier, il manque l'indication et la sévérité de la pathologie à l'origine d'une prescription, et dont il serait pourtant très pertinent de disposer pour cette étude de pharmaco-épidémiologie sur la relation entre conduites suicidaires et exposition aux BZD. L'application d'un schémas auto-ajusté permettra

de limiter le biais de confusion par indication, central dans cette étude. Le profil psychiatrique des sujets exposés aux BZD pourra toutefois être caractérisé au moyen de proxys reposant sur les données d'hospitalisation, d'invalidité, d'ALD ou de remboursements de médicaments spécifiques. Enfin, cette étude n'inclura pas les sujets ayant fait une tentative de suicide sans recours aux soins ou ayant consulté exclusivement un médecin libéral (40 % des tentatives de suicide [18]). De même, les tentatives de suicide vues aux urgences sans être transférées dans les services d'hospitalisation MCO ou en psychiatrie ne seront pas prises en compte : d'après les données du premier rapport de l'Observatoire National du Suicide [19], entre 2007 et 2011, 175 000 à 200 000 passages aux urgences pour tentative de suicide étaient comptabilisés chaque année, et conduisaient à environ 90 000 hospitalisations en MCO par an (pour 70 000 sujets) ; une diminution régulière est observée depuis 2011, avec 77 000 hospitalisations en MCO pour tentatives de suicide en 2017 [20]. Au total, seules les tentatives de suicide les plus sévères ayant conduit à une hospitalisation en MCO ou en psychiatrie seront considérées dans cette étude.

La production des données de mortalité par suicide est réalisée par le CépiDC de l'Inserm à partir des certificats de décès établis par les médecins constatant le décès. Chaque année, plus de 11 000 personnes meurent de suicide [19]. Toutefois ce nombre est sous-estimé : la sous-évaluation des décès par suicide évaluée sur les données de mortalité de 2006 au niveau métropolitain était de l'ordre de 10 %, avec des variations régionales ; cette sous-évaluation serait due en particulier aux décès de cause indéterminée ou à ceux ayant fait l'objet d'un examen médico-légal dont la conclusion n'a pas été rapportée au CépiDc [21]. Les causes de cette sous-estimation étant constantes dans le temps, l'ampleur de celle-ci est vraisemblablement stable. Cette sous-estimation pourrait introduire un biais si les suicides non répertoriés étaient associés plus particulièrement à certaines causes.

5 Calendrier prévisionnel

Décembre 2020 - Février 2021	Rédaction du protocole et validation par le Conseil Scientifique
Janvier - Mars 2021	Démarches administratives : • Envoi du protocole au GIS • Convention DRUGS-SAFE[®] / GIS pour espace projet SNDS • Ouverture d'un espace-projet sur le portail SNDS de l'ANSM
Avril - mai 2021	Rédaction du plan d'analyse statistique
Mai - Juillet 2021	Début des analyses des données
T1 2022	Remise du rapport d'étude
T2 2022	Valorisation de l'étude par la rédaction d'un article scientifique

Références

1. Oquendo M, Baca-Garcia E. Suicidal behavior disorder as a diagnostic entity in the DSM-5 classification system: advantages outweigh limitations. *World Psychiatry* 2014;13:128–30.
2. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002;68:167-81.
3. Tournier M. A Need for Personalised Suicidology: Pharmacoepidemiology, In: Courtet, P. (Ed.), *Understanding Suicide*. Springer International Publishing, Cham, pp. 403-413. 2016.
4. McCall WV, Benca RM, Rosenquist PB, Riley MA, McCloud L, Newman JC, et al. Hypnotic Medications and Suicide: Risk, Mechanisms, Mitigation, and the FDA. *Am J Psychiatry* 2017;174:18-25.
5. Ahlm K, Saveman BI, Bjornstig U. Drowning deaths in Sweden with emphasis on the presence of alcohol and drugs - a retrospective study, 1992-2009. *BMC Public Health* 2013;13:216.
6. Brower KJ, McCammon RJ, Wojnar M, Ilgen MA, Wojnar J, Valenstein M. Prescription sleeping pills, insomnia, and suicidality in the National Comorbidity Survey Replication. *J Clin Psychiatry* 2011;72:515-21.
7. Darke S, Deady M, Duflou J. Toxicology and characteristics of deaths involving zolpidem in New South Wales, Australia 2001-2010. *J Forensic Sci* 2012;57:1259-62.
8. Dodds TJ. Prescribed Benzodiazepines and Suicide Risk: A Review of the Literature. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017;19.
9. Shih HI, Lin MC, Lin CC, Hsu HC, Lee HL, Chi CH, et al. Benzodiazepine therapy in psychiatric outpatients is associated with deliberate self-poisoning events at emergency departments-a population-based nested case-control study. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;229:665-71.
10. Lecat N, Fourrier-Reglat A, Montagni I, Tzourio C, Pariente A, Verdoux H, et al. Association between anxiolytic/hypnotic drugs and suicidal thoughts or behaviors in a population-based cohort of students. *Psychiatry Res* 2020;291:113276.

11. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, Alexanderson K, Tanskanen A. Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. *Am J Psychiatry* 2016;173:600-6.
12. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:476-83.
13. Cato V, Hollandare F, Nordenskjold A, Sellin T. Association between benzodiazepines and suicide risk: a matched case-control study. *BMC Psychiatry* 2019;19:317.
14. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991;133:144-53.
15. Cadarette SM, Maclure M, Delaney JAC, Whitaker HJ, Hayes KN, Wang SV, et al. Control yourself: ISPE-endorsed guidance in the application of self-controlled study designs in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021.
16. Jensen AK, Gerds TA, Weeke P, Torp-Pedersen C, Andersen PK. On the validity of the case-time-control design for autocorrelated exposure histories. *Epidemiology* 2014;25:110-3.
17. Wang S, Linkletter C, Maclure M, Dore D, Mor V, Buka S, et al. Future cases as present controls to adjust for exposure trend bias in case-only studies. *Epidemiology* 2011;22:568-74.
18. Jollant F, Hawton K, Vaiva G, Chan-Chee C, du Roscoat E, Leon C. Non-presentation at hospital following a suicide attempt: a national survey. *Psychol Med* 2020;52:1-8.
19. Observatoire National du Suicide. Suicide. Etats des lieux des connaissances et perspectives de recherche. 1er Rapport / Novembre 2014. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/article/observatoire-national-du-suicide>.
20. Chan-Chee C. Hospitalizations for attempted suicide in acute care facilities in France: trends between 2008 and 2017. *BEH* 2019;3-4:48-54.
21. Aouba A, Péquignot F, Camelin L, Jouglu E. Évaluation de la qualité et amélioration de la connaissance des données de mortalité par suicide en France métropolitaine, 2006. *Bull Epidémiol Hebd* 2011;47-48:497-500.

Annexes

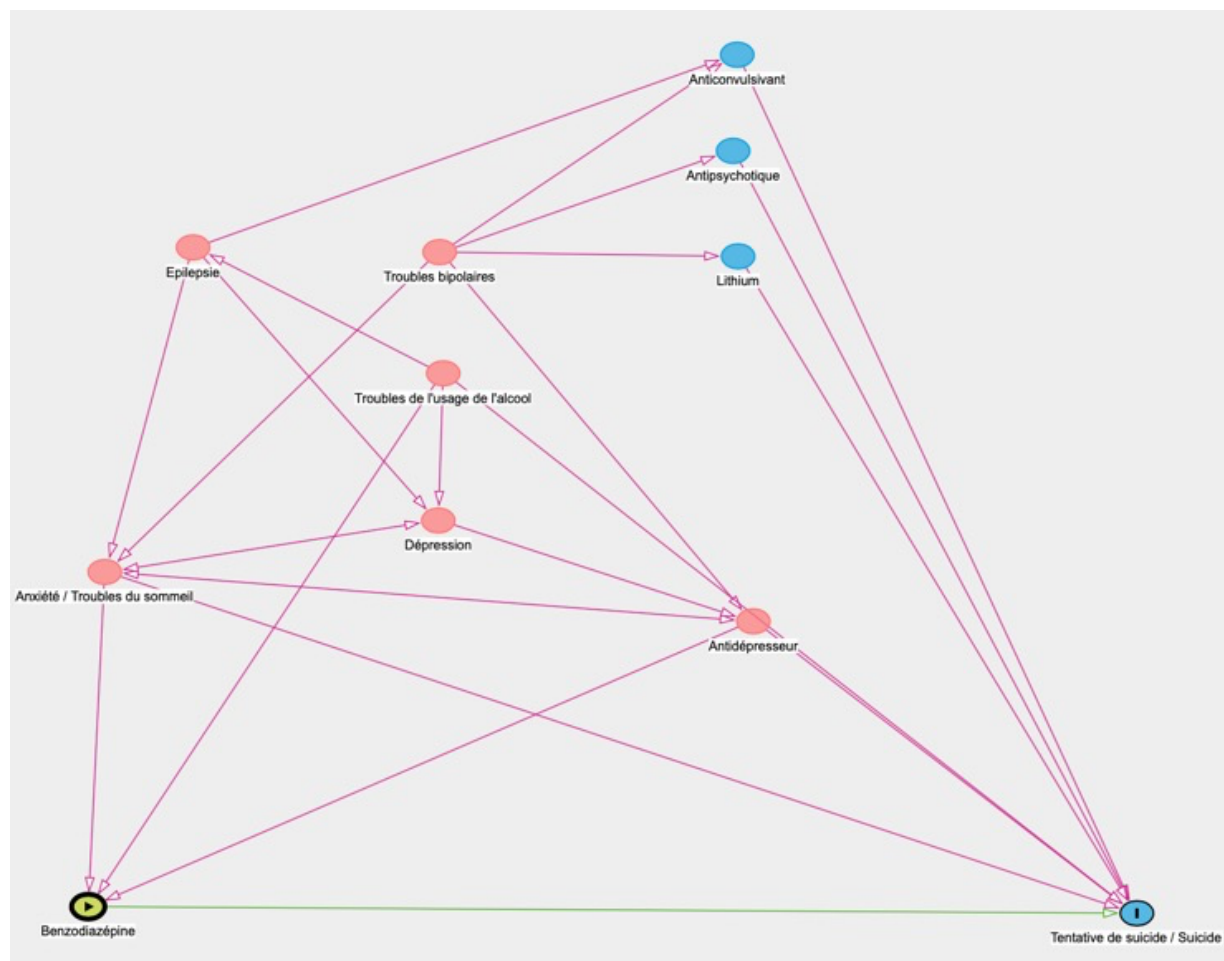


Figure S1. Diagramme causal de la relation entre benzodiazépines et conduites suicidaires

- exposure
- outcome
- ancestor of exposure
- ancestor of outcome
- ancestor of exposure and outcome
- causal path
- biasing path

Tableau A1. Lithium et autres thymorégulateurs anticonvulsivants

Codes ATC	Codes CIP	Molécules
N05AN		Lithium
N03AF01		Carbamazépine
	3400934876233	Acide valproïque
	3400935444271	
N03AG02		Valpromide
N03AX09		Lamotrigine

Tableau A2. Antidépresseurs

Classes d'antidépresseurs	Codes ATC	Molécules
ISRS	N06AB04	Citalopram
	N06AB10	Escitalopram
	N06AB03	Fluoxétine
	N06AB08	Fluvoxamine
	N06AB05	Paroxétine
	N06AB06	Sertraline
Tricycliques	N06AA09	Amitriptyline
	N06AA17	Amoxapine
	N06AA04	Clomipramine
	N06AA16	Dosulépine
	N06AA12	Doxépine
	N06AA02	Imipramine
	N06AA21	Maprotiline
	N06AA06	Trimipramine
IRSNa	N06AX21	Duloxétine
	N06AX17	Milnacipran
	N06AX16	Venlafaxine
IMAO	N06AF05	Iproniazide
	N06AG02	Moclobémide
Autre antidépresseurs	N06AX22	Agomélatine
	N06AX03	Miansérine
	N06AX11	Mirtazapine
	N06AX14	Tianeptine
	N06AX09	Viloxazine

Tableau A3. Anxiolytiques et hypnotiques non-benzodiazépines

	Codes ATC	Molécules
Anxiolytiques non-benzodiazépines	N05BE01	Buspirone
	N05BX03	Etifoxine
	N05BB01	Hydroxyzine
Hypnotiques non-benzodiazépines	R06AD01	Alimémazine

Tableau A4. Antipsychotiques

Génération d'antipsychotiques	Codes ATC	Molécules
1 ^{ère} génération, antiproductifs	N05AA01	Chlorpromazine
	N05AF05	Zuclopenthixol
	N05AF01	Flupentixol
	N05AB02	Fluphénazine
	N05AD01	Halopéridol
	N05AL03	Tiapride
	N05AH01	Loxapine
	N05AG03	Penfluridol
	N05AC01	Periciazine
	N05AB03	Perphénazine
	N05AG02	Pimozide
	N05AD05	Pipampérone
	N05AC04	Pipotiazine
	N05AL01	Sulpiride
	N05AA02	Lévomépromazine
1 ^{ère} génération, sédatifs	N05AA06	Cyamémazine
	N05AL05	Amisulpride
2 ^{ème} génération	N05AX12	Aripiprazole
	N05AH02	Clozapine
	N05AH03	Olanzapine
	N05AH04	Quétiapine
	N05AX08	Risperidone

Tableau A5. Autres médicaments

	Codes ATC
Psycholeptiques	N05
Psychoanaleptiques	N06
Médicaments des troubles toxicomanogènes	N07B
Cyamémazine	N05AA06
Clonazépan	N03AE01
Midazolam	N05CD08

Tableau A6. Variables de description de la population dans les 12 mois précédant la période d'observation

	Source	Codes
Suivi psychiatrique	Consultations externes	Codes APY : Avis ponctuel de consultant psychiatre, neuro-psychiatre ou neurologue Code AVY : Avis ponctuel de consultant psychiatre, neuro-psychiatre ou neurologue (visite) Code CNP : Consultation médecin neuro-psychiatre
	Prestation consultation / visite ambulatoire	Code prestation 1118 : Consultation des psychiatres cotée c2,5 Code prestation 2336 : Forfait pour consultation en centre médico-psycho pédagogique Code prestation 1216 : Avis ponctuel de consultant psychiatre (visite)
Diagnostics psychiatriques	ALD, invalidité pour affection psychiatrique	F10-19 : troubles liés à l'utilisation de substances
		F20-29 : troubles psychotiques
		F30-39 : troubles de l'humeur
		F40-43, F45, F50, F60, F62, F64-65,
		F69 : autres affections psychiatriques