

Bronchopneumopathie chronique obstructive et prescription de benzodiazépines : une approche réelle a travers les dossiers médicaux électroniques des médecins généralistes

Marie Rousset-Bourdier

▶ **To cite this version:**

Marie Rousset-Bourdier. Bronchopneumopathie chronique obstructive et prescription de benzodiazépines : une approche réelle a travers les dossiers médicaux électroniques des médecins généralistes. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03113974

HAL Id: dumas-03113974
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03113974

Submitted on 6 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE CÔTE D'AZUR

ANNEE 2020

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE ET PRESCRIPTION DE BENZODIAZEPINES : UNE APPROCHE REELLE A TRAVERS LES DOSSIERS MEDICAUX ELECTRONIQUES DES MEDECINS GENERALISTES

Présentée et soutenue le 26 novembre 2020,

A la faculté de Médecine de Nice

Par **Marie BOURDIER**

épouse **ROUSSET-BOURDIER**

Née le 06/10/1983, à Besançon (25)

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Charles-Hugo MARQUETTE	Président
Monsieur le Professeur Pascal STACCINI	Assesseur
Monsieur le Professeur David DARMON	Assesseur
Madame le Docteur Virginie LACROIX-HUGUES	Invitée

DIRECTRICE DE THESE

Madame le Docteur Tiphanie BOUCHEZ

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie	**Pr. ALUNNI Véronique**
Recherche	**Pr. DELLAMONICA jean**
Etudiants	**M. JOUAN Robin**
Chargé de mission projet Campus	**Pr. PAQUIS Philippe**
Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactérilogie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean
M. ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DESNUELLE Claude
M. DOLISI Claude
Mme EULLER-ZIEGLER Liana
M. FENICHEL Patrick
M. FUZIBET Jean-Gabriel
M. FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GASTAUD Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GIBELIN Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. HOFLIGER Philippe
M. JOURDAN Jacques
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. ORTONNE Jean-Paul
M. PRINGUEY Dominique
M. SANTINI Joseph
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. THYSS Antoine
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. VAN OBBERGHEN Emmanuel

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
M. BENOLIEL José
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Professeur Charles-Hugo MARQUETTE

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury et de juger mon travail. Merci pour le temps que vous passez au service des étudiants, et de l'intérêt que vous portez à la médecine générale. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Professeur Pascal STACCINI

Je vous remercie de votre disponibilité et de votre précieuse aide pour la participation à la réalisation de l'analyse statistique de mon travail. Votre expertise m'a été très utile. Soyez assurés de mon profond respect.

Professeur David Darmon

Je suis honorée de votre participation à ce jury. Je vous remercie d'avoir accepté de venir nous apporter votre expertise, et de l'intérêt porté à mon travail. A bientôt j'espère au sein du DERMG.

Docteur Virginie Lacroix-Hugues

Je te remercie de ton investissement dans mon travail, sans lequel cette thèse n'aurait pas vu le jour. Ton expertise sur la base de données PRIMEGE m'a été très utile, je suis honorée que tu participes à mon jury pour juger mon travail.

Docteur Tiphanie Bouchez

Merci d'avoir accepté de diriger et d'accompagner ce travail. Tu m'as guidée tout le long de la réalisation de cette thèse, merci pour tout le temps passé à me soutenir, pour tes conseils et ta patience ! Soit assurée de ma reconnaissance. J'espère que nous nous recroiserons professionnellement plus tard.

Aux différentes équipes de stage :

A la « MIO » de l'hôpital de Cannes : pour votre accueil lors de mon premier semestre. Mercis spéciaux pour Régis, Matteo, Eléa, Emilie, Aurélie, et Margaux !

Aux équipes de pédiatrie et de gynécologie de l'hôpital de Grasse, pour votre bienveillance et votre soutien

A l'équipe des urgences de Pasteur 2 : stage « tsunami » au retour de mon congé maternité, votre bonne humeur et votre compétence ont été un grand soutien !

Aux Dr Touboul et Moznino pour la découverte de la médecine générale de ville, ainsi que Anne.

A l'équipe du CSAPA Emergence, merci pour ces 6 mois à vos côtés, vous êtes une équipe de choc !

A Jean-Luc, Marjorie et Isabelle pour ce super stage de SASPAS ! J'espère que nous pourrons nous revoir autour d'un resto prochainement.

A mes co-internes que j'ai rencontrés pendant ces 3 années

Merci à toutes les personnes rencontrées pendant mon internat pour avoir participé à la formation du médecin que je suis aujourd'hui.

A mes amis :

A la dream team de la sous colle : merci pour votre accueil en D1, Margaux en UE de biocell, Valentin et Pepito en groupe 8 d'anglais, Raph et JB probablement autour d'un café… ou d'un verre ! Pour toutes ces soirées, week-ends, et autres bons moments ensemble passés et futurs, pour les 12 sans sucre, pour les bachotages d'annales ECN en cardio, et pour Val et JB la faluche !

A mes amies de médecine de Marseille Audrey et Sabine : nous avons fait nos premiers pas de bébé docteur ensemble, je ne garde que des bons souvenirs et j'espère que nous en créerons encore beaucoup !

A mes amis de médecine de Nice : le groupe de GEASP, Marion, Charline, Faustine, Mickael, Remy, et tous ceux que je n'ai pas cité.

A Caro et Julia, mes acolytes de l'école d'infirmière

A Marie-Laure, Amélie, Sabrina, Maud, mes précieuses amies depuis la seconde et ma brigade de l'orthographe !

A mes amies warriors de PMA, ce parcours et la thèse (mon autre bébé !) ont été plus facile grâce à vous ! Merci pour votre soutien, je vous envoie plein de bonnes ondes.

Aux équipes d'hémato pédiatrie et des urgences pédiatriques de l'Archet 2 : vous avez été mon premier soutien pour ma reprise d'études, et avez contribué au médecin que je suis aujourd'hui ! Je me souviens encore du bizutage de départ !

A mes futurs collègues de la maison de santé, et aux médecins qui m'ont fait confiance pour les remplacer, notamment Fred et Marion.

<u>A ma famille :</u>

A mes parents, merci de m'avoir accompagnée dans ces études de médecine, sur de nombreux plans, même si ce projet était un peu fou au départ. Merci pour votre soutien dans la dernière ligne droite ! Je vous souhaite de beaux jours de jeunes retraités !

A mon frère Matthieu et à Caroline, merci pour votre soutien au cours de ces longues études, Matthieu pour les conseils à l'entrée PCEM1 quand tout a commencé. J'espère que vous trouverez bientôt la maison qui vous continuera à vous rendre heureux.

Monique et François, merci pour votre accueil et vos encouragements, je débutais médecine quand nous nous sommes rencontrés, le temps passe ! Je vous souhaite le meilleur pour la suite.
Magalie et Marjorie, merci pour votre soutien le long du cursus. Elsa et Julie, merci d'avoir toujours cru en « tata docteur » ! Une pensée spéciale pour Éric.

A ma cousine Emilie, nous avons repris les études ensemble mais tu as été diplômée avant moi ! Merci d'être toujours là, dans les bons comme dans les moments plus difficiles, avec nos vies parallèles on se comprend !!

A mes grands-parents, merci de veiller sur moi.

A ma fille Charlotte, mon rayon de soleil, merci d'avoir égayé mes journées parfois difficiles au cours de ces études. Maman termine enfin « l'école de docteur », on va pouvoir faire la fête !

A mon enfant à naître, Papa et Maman t'aiment depuis longtemps, nous avons hâte de te rencontrer !

A Sébastien, mon amour, douze ans que nos chemins se suivent, tu ne m'as connue qu'étudiante en médecine, il est temps que ça change ! Merci de m'avoir suivie et supportée dans cette aventure, de ton soutien indéfectible, de tes traductions anglaises, et de ton accompagnement de tous les instants. Nous avions prédit que tout arriverait en même temps : travaux à la maison, thèse, et deuxième enfant, je suis la plus heureuse de partager ce « joyeux bordel » avec toi !

LISTE DES ABBREVIATIONS

BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
BZD	Benzodiazépines
MG	Médecins généralistes
BDMA	Base de données médico-administrative
DME	Dossiers médicaux électroniques
PRIMEGE	Plateforme Régionale d'Information en MEdecine GEnérale
PACA	Provence Alpes Côte d'Azur
DERMG	Département d'Enseignement et de Recherche en Médecine Générale
CISP-2	Classification Internationale en Soins Primaires – 2e version
CIP	Code Identifiant de Présentation
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique (classification ATC)
MRB	Marie Rousset Bourdier
VLH	Dr Virginie Lacroix-Hugues
OR	Odd Ratio
IC	Intervalle de confiance
PS	Pr Pascal Staccini
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
ALD	Affection Longue Durée

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....15

MATERIEL ET METHODE.....17

RESULTATS.....21

DISCUSSION.....30

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....37

ANNEXES.....42

ANNEXE 1 : Liste des données de la base de données PRIMEGE PACA.....42

ANNEXE 2 : Modèle relationnel de la base de données PRIMEGE PACA.....43

ANNEXE 3 : Classes ATC des traitements pharmacologiques et codes CISP-2 sélectionnés pour l'algorithme.....44

ANNEXE 4 : Liste des données extraites de la base PRIMEGE pour l'étude.....45

ANNEXE 5 : Première ébauche d'article rédigé en anglais en vue de la publication.....46

SERMENT D'HIPPOCRATE.....70

RESUME.....71

INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique fréquente, sous-diagnostiquée, mortelle, handicapante, coûteuse et évitable (1,2).

Les coûts et le retentissement ne tiennent pas compte des comorbidités, alors que 82 % des patients atteints de BPCO en présentent deux ou plus(3). Parmi ces comorbidités, 10 à 42 % des personnes avec une BPCO stable ont une dépression, 13 à 46 % des patients avec une BPCO suivis en ambulatoire ont une anxiété et 78 % ont des troubles du sommeil (4–6). Ces pathologies psychiatriques aggravent le handicap fonctionnel, la mortalité et dégradent la qualité de vie des patients atteints de BPCO (7–9). Pourtant, elles sont sous-diagnostiquées dans la BPCO et moins d'un tiers des patients atteints de BPCO et d'anxiété ou de dépression seraient traités conformément aux recommandations(10,11). Selon le rapport GOLD de 2020(12), il est préconisé de prendre en charge l'anxiété et la dépression des patients BPCO comme les autres patients et de proposer la réhabilitation pulmonaire. Les méta-analyses de la revue Cochrane(13,14) ne recommandent aucune molécule et privilégient une prise en charge non pharmacologique. Le guide NICE (National Institute for Health and Care Excellence)(15) place l'utilisation des benzodiazépines (BZD) en dernier recours. Les personnes atteintes de BPCO ont un risque iatrogène majoré vis-à-vis de la consommation de BZD(16,17). Les BZD sont associées à un risque de mortalité toutes causes dans la population générale et en particulier pour celle atteinte de BPCO avec une relation dose-dépendante et un risque majoré lors d'utilisation chronique(18–21). Le risque principal concerne les évènements respiratoires indésirables, quelle que soit la gravité de la BPCO(16).

Malgré ces constats, 21 % des patients français atteints de BPCO ont au moins une prescription de BZD, significativement plus que les autres substances psychoactives(22). Leur utilisation est plus fréquente chez les personnes atteintes de BPCO plus sévère, les femmes, les patients multimorbides, ceux avec une polymédication et pendant les exacerbations de BPCO(16,17). Les prescriptions de BZD sont souvent inadaptées aux recommandations, en population générale comme pour celle atteinte de BPCO, en particulier chez les personnes âgées(17,23,24).

Les pratiques de prise en charge des patients atteints de BPCO par les médecins généralistes (MG) peuvent être étudiées à partir des informations issues des bases de données médico-administratives (BDMA) et des dossiers médicaux électroniques (DME) (25,26). Les BDMA fournissent principalement les données de remboursement de soins, de contacts de soins et de statut de reconnaissance en affection longue durée (ALD), ce qui limite les travaux(27). Les DME des MG contiennent les détails des

motifs de consultation, d'anamnèse, d'examen physique, de diagnostics et de prescriptions médicamenteuse ou autre. L'utilisation des DME améliore l'identification et le recrutement des patients, suit les personnes incluses à distance et réduit les coûts des études(25). Les données issues des différents régimes d'assurance maladie ont été utilisées pour estimer la prévalence de maladies et les tendances de remboursement des médicaments(28–30). D'autres études ont évalué la consommation de soins et les coûts associés à une maladie ou déterminé si les prescriptions médicamenteuses pouvaient aider à l'identification de patients à risque d'une maladie particulière(31,32).

En France, les médecins généralistes sont des acteurs principaux du parcours de soin des patients suspects ou atteints de BPCO(33) et les premiers prescripteurs de BZD(24). L'analyse des données des principaux éléments des consultations de MG peut aider à comprendre la place qu'occupe l'utilisation des BZD dans la prise en charge des patients atteints de BPCO. A l'échelle nationale, il n'existe pas de base de données recueillant les données des consultations ambulatoires de médecine générale. Le projet pilote PRIMEGE-PACA (Plateforme Régionale d'Information en MEdecine GEnérale) a permis la création d'une base de données à partir de DME de plusieurs cabinets libéraux de MG dans la région Provence Alpes Côte d'Azur(PACA)(34). Une thèse de médecine a déjà étudié l'identification des patients atteints de BPCO dans la base de données de PRIMEGE-PACA (35) mais aucun travail n'a été réalisé sur la gestion du risque iatrogène des BZD dans cette population.

Les objectifs de cette étude étaient de :

- Décrire la population atteinte de BPCO de la base PRIMEGE-PACA
- Décrire les comorbidités psychiatriques et les prescriptions de benzodiazépines de ces patients
- Identifier les déterminants de la prescription de benzodiazépines chez les patients atteints de BPCO dans la base PRIMEGE-PACA

MATERIEL ET METHODE

1. Schéma de l'étude et conception de la base de données

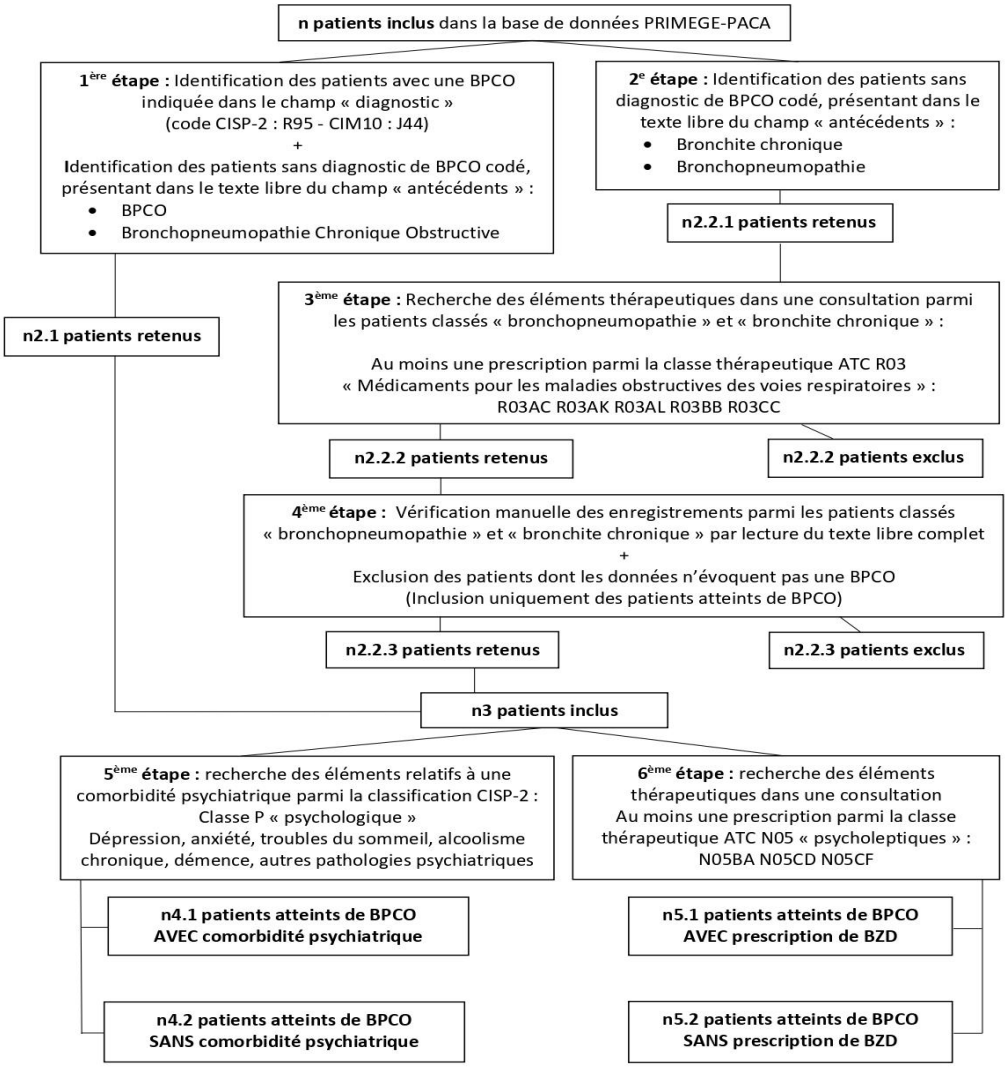
Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et transversale, à partir d'une base de données de consultations réalisées entre le 1er janvier 2012 et le 31 mars 2019 en région PACA et recueillies dans les dossiers médicaux électroniques (DME) de médecins généralistes (MG).

La base de données PRIMEGE-PACA a été créée à partir de DME de 12 MG volontaires, exerçant dans différents cabinets médicaux libéraux, recrutés parmi les maîtres de stage du département d'enseignement et de recherche en médecine générale (DERMG) de l'Université Côte d'Azur. Les données recueillies (liste en annexe 1) excluaient les données permettant l'identification des patients pour garantir leur anonymat(34). Un modèle de données relationnel a ensuite été conçu, afin d'intégrer les données et de définir la structure de PRIMEGE-PACA (cf. annexe 2). La base de données a été développée sous le format MySQL® (Structured Query Langage) et est hébergée au CHU de Nice. Toutes les données des consultations du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2018 - et jusqu'au 31 mars 2019 pour 6 praticiens - ont été extraites. Les médecins ont codé les motifs de consultation et diagnostics lors de leurs consultations à l'aide de la CISP-2 (Classification Internationale en Soins Primaires – 2e version). Les données et variables restantes (notamment le texte libre) ont été codées *a posteriori* via une procédure automatique(36). Afin d'étudier les prescriptions thérapeutiques, une table fournie par la base de données médicamenteuse THERIAQUE a permis d'associer les codes CIP (Code Identifiant de Présentation) présents dans les DME, avec le code ATC (Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique) correspondant(34).

2. Développement de l'algorithme pour identification des patients

La première étape de cette étude était d'identifier la population atteinte de BPCO au sein de la base de données. Parmi ces patients ont ensuite été identifiés ceux avec ou sans comorbidité psychiatrique d'une part, et ceux avec ou sans prescription de BZD d'autre part. L'algorithme de ces étapes est disponible en figure 1.

Figure 1 : Déroulement de l'algorithme d'identification des patients dans la base PRIMEGE PACA



a. Identification des patients atteints de BPCO :

Une première partie des patients atteints de BPCO a été directement identifiée, d'une part grâce au diagnostic codé de BPCO dans le champ « Diagnostic » de la base PRIMEGE-PACA (code CISP-2 : R95 - code CIM10 : J44), d'autre part grâce à l'identification des patients sans diagnostic de BPCO codé, présentant dans le texte libre du champ « Antécédents » les termes « BPCO » ou « Bronchopneumopathie chronique obstructive ».

L'inclusion par le code standardisé ne suffit pas pour identifier les patients atteints de BPCO, en raison d'un sous-codage connu par les médecins(37). Différents travaux ont étudié la performance de l'utilisation d'un algorithme au sein de bases de DME, afin d'identifier les personnes à risque de BPCO ou présentant une BPCO non connue. Ces algorithmes associaient de façon variable plusieurs types de données : ceux qui combinaient plusieurs critères avaient une meilleure détection que ceux traitant individuellement chaque élément, et permettaient d'atténuer le manque de codage par les médecins

(26,31,37,38). En 2018, C. Martin(35) a élaboré un algorithme permettant d'identifier et de décrire les patients atteints de BPCO au sein de deux bases de DME de médecine générale dont PRIMEGE-PACA. Les patients avaient été identifiés par leur médecin dans leur DME pour 21 % et par l'algorithme pour 79 %. La littérature a montré que les médecins pouvaient utiliser les termes « bronchopneumopathie » et « bronchite chronique » comme équivalent de « BPCO ». Nous avons donc identifié les patients dont les dossiers comportaient ces termes dans le texte libre des antécédents. Puis nous avons filtré parmi eux les patients ayant au moins une prescription parmi la classe thérapeutique ATC R03 (Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires (liste en Annexe 3). Finalement le texte libre complet des antécédents et problèmes de santé de ces dossiers a été relu par l'investigatrice MRB : les patients pour lesquels le texte libre confirmait le diagnostic de BPCO retenu par le médecin étaient inclus et les patients pour lesquels les données évoquaient un autre diagnostic que la BPCO ou sans argument pour conclure étaient exclus. Nous avons enfin regroupé les patients identifiés grâce au codage et grâce à l'algorithme de rattrapage pour obtenir la population totale atteinte de BPCO de notre étude.

b. Identification des patients avec une comorbidité psychiatrique

Parmi la population identifiée comme atteinte de BPCO, nous avons identifié les patients atteints de problèmes de santé psychiatriques. Nous avons choisi d'étudier les plus fréquents chez l'adulte : dépression, anxiété, troubles du sommeil, alcoolisme chronique, démence, autres pathologies psychiatriques. Les maladies ont été recherchées dans les DME par leur code CISP-2 (cf. annexe 3). Deux sous-échantillons ont ainsi été constitués : patients atteints de BPCO avec et sans comorbidité psychiatrique.

c. Identification des patients avec une prescription de benzodiazépines

Nous avons identifié au sein de la population atteinte de BPCO les patients ayant eu au moins une prescription de BZD, dérivé de BZD, ou BZD apparentée parmi la classe thérapeutique ATC N05 (cf. annexe 3). Nous avons ainsi obtenu deux groupes : ceux qui avaient bénéficié d'au moins une prescription de BZD (groupe « BZD ») et ceux qui n'en ont jamais eu (groupe « sans BZD »).

3. Description des populations identifiées et des prescriptions de BZD

Nous avons choisi parmi les données disponibles de la base PRIMEGE-PACA (cf. annexe 1) celles nécessaires pour décrire le profil de la population atteinte de BPCO, et les caractéristiques des prescriptions de BZD (cf. annexe 4). Nous avons ensuite comparé ces résultats avec ceux de la population atteinte de BPCO avec ou sans comorbidité psychiatrique, puis avec ou sans prescription

de BZD (cf. analyse statistique). Le mésusage médicamenteux des BZD a été défini en fonction des recommandations françaises de la Haute Autorité de Santé (HAS) : des durées de traitement par BZD anxiolytique supérieure à 12 semaines et de BZD hypnotique supérieure à 4 semaines étaient considérées comme inadaptées.

4. Extraction des données

Une médecin de santé publique (VLH), également ingénieure informatique, a élaboré les scripts informatiques des requêtes de l'algorithme et a fait les requêtes dans la base de données PRIMEGE-PACA. Les consultations correspondant aux critères de l'algorithme ont été extraites à l'aide de procédures SQL®. Les données des consultations présentes dans la base de DME PRIMEGE-PACA concernant les patients sélectionnés ont ensuite été recueillies puis analysées selon les éléments décrits plus hauts (caractéristiques des patients et des prescriptions de BZD).

5. Analyse statistique

L'ensemble des données a été classé dans un tableur Excel. Nous avons réalisé une analyse descriptive de la population atteinte de BPCO identifiée dans la base PRIMEGE-PACA, puis celle des patients avec et sans comorbidité psychiatrique. Le groupe de référence était celui indemne de pathologie psychiatrique. Pour identifier les déterminants de la prescription de BZD chez les patients atteints de BPCO, nous avons comparé les caractéristiques du groupe de patients atteints de BPCO ayant eu une prescription de BZD à celles du groupe n'en ayant pas eu. Les tests du Chi2 et de Fischer ont été réalisés pour les variables qualitatives. Le test t de Student a été réalisé pour les variables quantitatives. Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$. Nous avons utilisé des Odd Ratios (OR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95%. Le groupe n'ayant pas reçu de prescription de BZD a été utilisé comme référence. Des analyses univariées ont été effectuées pour sélectionner les variables significatives (MRB) suivies d'une approche multivariée (sélection en amont) (PS), afin d'ajuster les facteurs de confusion potentiels. Des statistiques descriptives ont été réalisées pour décrire les caractéristiques du contenu des prescriptions de BZD (MRB). Les résultats ont été analysés à l'aide des logiciels Microsoft Excel® et Jamovi®.

6. Procédures règlementaires (CNIL)

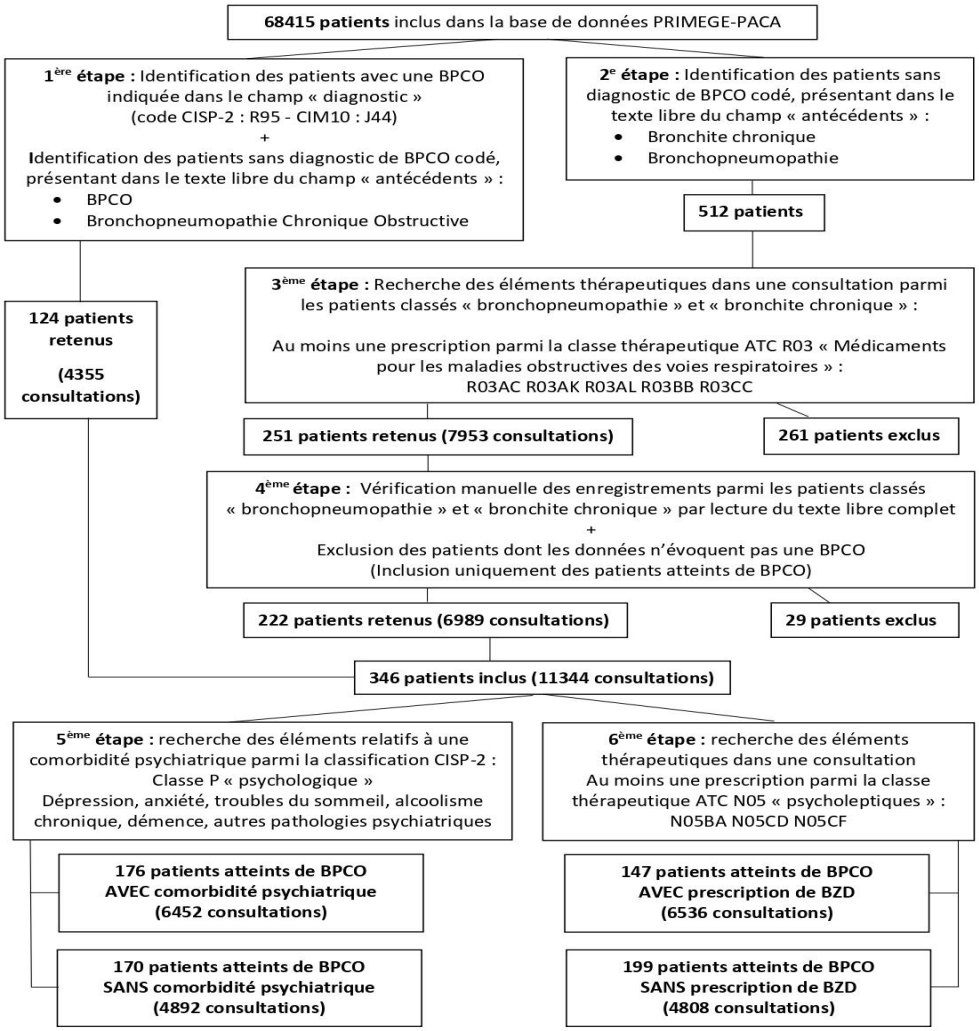
Une déclaration concernant la base PRIMEGE-PACA a été effectuée auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), sous le numéro 1585962, en tant que base de données à des fins d'évaluation et d'analyse des pratiques des médecins généralistes.

RESULTATS

1. Sélection de la population d'étude

Trois cent quarante-six patients identifiés comme atteints de BPCO dans la base PRIMEGE-PACA ont été inclus. La prévalence de la BPCO parmi tous les patients âgés de 40 ans ou plus de la base s'élevait à 0.97%. Le diagramme de flux est présenté en figure 2. Nous avons identifié 124 (35.8%) patients directement et 222 (64.2%) grâce à l'algorithme (512 patients identifiés dans le texte libre, 251 confirmés par la prescription médicamenteuse, 222 confirmés par la relecture du texte libre complet). Un total de 11344 consultations a été analysé.

Figure 2 : Diagramme de flux des patients dans la base PRIMEGE PACA



2. Caractéristiques de la population atteinte de BPCO dans la base de données PRIMEGE-PACA

Les caractéristiques des patients atteints de BPCO inclus sont résumées dans le tableau 1.

TABLEAU 1 : Caractéristiques descriptives de la population atteinte de BPCO et analyse comparative selon le statut avec ou sans comorbidité psychiatrique

	total des patients atteints de BPCO n= 346 *n (% ou EC)*	**patients atteints de BPCO avec comorbidité psychiatrique** n = 170 (49,1%) *n (% ou EC)*	**patients atteints de BPCO sans comorbidité psychiatrique** n = 176 (50,9%) *n (% ou EC)*	**Valeur p**	**Odd ratio non ajusté**	**Intervalle de confiance à 95%**
Sexe						
femme	144 (41,6%)	86 (50,6%)	58 (33,0%)	**<0,001**	**2,08**	**1,35-3,22**
homme	202 (58,4%)	84 (49,4%)	118 (67,0%)			
Age				0,208		
moyenne	66,7 (+/- 12,1)	65,9 (+/-12,8)	67,6 (+/-11,5)			
médiane	66	65	67			
Consommation médicale						
nombre total de consultations de MG	11344	6452	4892	**0,010**		
moyenne nombre de consultations par patient par année	7,4 (+/-4,9)	8,4 (+/- 5,24)	6,5 (+/- 4,33)	**<0,001**		
patients avec au moins une fois > 4 consultations par année	272 (78,6%)	143	131	**0,027**	**1,82**	**1,07-3,10**
durée moyenne de suivi en jours	1400 (+/- 829,4)	1395 (+/-757)	1405 (+/-898)	0,913		
Affection Longue Durée						
oui	204 (59%)	105 (61,8%)	99 (56,2%)	0,297		
Médecin traitant déclaré						
oui	197 (57%)	105 (61,8%)	92 (52,3%)	0,075		
Statut tabagique				0,991		
jamais fumé	5 (2,4%)	3 (2,2%)	2 (2,5%)			
tabagisme actif	148 (68,8%)	93 (68,9%)	55 (68,8%)			
tabagisme sevré	62 (28,8%)	39 (28,9%)	23 (28,7%)			
total	215	135	80			
Comorbidités						
nombre total	1736	1001	735	**0,003**		
nombre moyen par patient	5 (+/-3,3)	5,89 (+/-3,48)	4,18 (+/2,87)			
0-2 comorbidités	89 (25,7%)	28 (16,5%)	61 (34,7%)			
≥ 3 comorbidités	257 (74,3%)	142 (83,5%)	115 (65,3%)			
Score de Charlson				0,336		
moyenne	2,58 (+/-1,84)	2,64 (+/-1,89)	2,52 (+/- 1,81)			
score = 1	114 (32,9%)	51 (30%)	63 (35,8%)			
score = 2	95 (27,5%)	47 (27,7%)	48 (27,3%)			
score ≥ 3	137 (39,6%)	72 (42,3%)	35 (19,9%)			
Comorbidités somatiques chroniques						
pathologies rhumatologiques et/ou articulaires	146 (42,1%)	82 (48,2%)	64 (36,4%)	**0,025**	**1,63**	**1,06-2,51**
hypertension artérielle	155 (44,8%)	84 (49,4%)	71 (40,3%)	0,090		
pathologies hépatiques et/ou coliques	99 (28,6%)	53 (31,2%)	46 (26,1%)	0,30		
dyslipidémie	72 (20,8%)	44 (25,9%)	28 (15,9%)	**0,022**	**1,84**	**1,08-3,13**
néoplasie solide	65 (18,8%)	33 (19,4%)	12 (6,8%)	0,522		
Comorbidités psychiatriques						
nombre moyen par patient	0,8 (+/- 1)	1,56 (+/- 0,86)				
anxiété	37 (10,7%)	37 (21,8%)				
dépression	75 (21,7%)	75 (44,1%)				
troubles du sommeil	39 (11,2%)	39 (22,9%)				
alcoolisme chronique	84 (24,3%)	84 (49,4%)				
démence	11 (3,2%)	11 (6,5%)				
autre pathologie psychiatrique	13 (3,8%)	13 (7,7%)				

	total des patients atteints de BPCO n= 346 *n (% ou EC)*	patients atteints de BPCO avec comorbidité psychiatrique n = 170 (49,1%) *n (% ou EC)*	patients atteints de BPCO sans comorbidité psychiatrique n = 176 (50,9%) *n (% ou EC)*	Valeur p	Odd ratio non ajusté	Intervalle de confiance à 95%
Traitements						
Généralités						
nombre total de traitements	30870	18227	12620	0,192		
moyenne nombre de traitements par ordonnance et par patient	4,2 (+/-2)	4,28 (+/- 2,12)	3,30 (+/- 1,90)			
moyenne > 4 traitements par ordonnance et par patient	158 (45,7%)	90 (50,9%)	68 (38,6%)			
traitements psychotropes						
nombre total de traitements psychotropes prescrits	2253	1997	556	**<0,001**		
moyenne nombre total de traitements psychotropes prescrits par patient	7,38 (+/-14,75)	11,7 (+/- 18,8)	3,16 (+/- 7,20)			
au moins un traitement psychotrope	180 (52,0%)	124 (72,9%)	56 (31,8%)	**<0,001**	**5,77**	**3,62-9,18**
au moins une BZD	147 (42,5%)	105 (61,8%)	42 (23,9%)	**<0,001**	**5,15**	**3,24-8,20**
au moins un antidépresseur	91 (26,3%)	66 (38,8%)	25 (14,2%)	**<0,001**	**3,83**	**2,27-6,47**
au moins un antipsychotique	20 (5,8%)	16 (9,4%)	4 (2,3%)	**0,004**	**4,47**	**1,46-13,65**
au moins un thymorégulateur	6 (1,7%)	6 (3,5%)	0 (0%)	0,0758		
au moins un autre traitement psychotrope	71 (20,5%)	51 (30,0%)	20 (11,4%)	**<0,001**	**333,34**	**1,89-5,90**
traitements de la BPCO						
au moins un traitement respiratoire de la BPCO	326 (94,2%)	154 (90,6%)	172 (97,7%)	**0,004**	**0,22**	**0,07-0,68**
au moins un traitement SABA et/ou SAMA	151 (43,6%)	77 (45,3%)	74 (42,0%)	0,542		
au moins un traitement de fond respiratoire de la BPCO	306 (88,4%)	149 (87,6%)	157 (89,2%)	0,651		
au moins une monothérapie en traitement de fond	204 (58,9%)	106 (62,3%)	98 (55,7%)	0,207		
au moins une bithérapie en traitement de fond	190 (54,9%)	93 (54,7%)	97 (55,1%)	0,939		
au moins une trithérapie en traitement de fond	85 (24,5%)	38 (22,3%)	47 (26,7%)	0,347		
au moins un traitement du sevrage tabagique	36 (10,4%)	23 (13,5%)	13 (7,4%)	0,061		
Episodes infectieux respiratoires au cours du suivi						
nombre total d'IRB (hors grippe)	738	389	349	0,455		
moyenne nombre d'IRB (hors grippe) par patient	2,1 (+/-2,7)	2,29 (+/- 2,76)	1,98 (+/- 2,73)			
au moins un épisode (IRB ou grippe)	235 (67,9%)	120 (70,6%)	115 (65,3%)	0,296		
0 épisode infectieux respiratoire	101 (29,1%)	50 (29,4%)	61 (34,7%)	0,296		
au moins un épisode de grippe	23 (6,6%)	22 (6,5%)	12 (6,8%)	0,897		
au moins une IRB sans précision	84 (24,3%)	49 (28,8%)	54 (30,7%)	0,705		
au moins une bronchite aigue	95 (27,4%)	66 (38,8%)	50 (28,4%)	0,040		
au moins une exacerbation de BPCO	80 (23,1%)	54 (31,8%)	60 (34,1%)	0,645		
au moins une pneumopathie	44 (12,7%)	28 (16,5%)	22 (12,5%)	0,294		
Vaccinations renseignées dans le DME						
au moins un vaccin	129 (37,9%)	70 (41,2%)	59 (33,5%)	0,141		
vaccin contre la grippe	96 (27,7%)	51 (30,0%)	45 (25,6%)	0,357		
vaccin contre le pneumocoque	69 (19,9%)	40 (23,5%)	29 (16,5%)	0,101		
vaccins contre la grippe et le pneumocoque	36 (10,4%)	21 (12,3%)	15 8,5%)	0,243		
Suivi spécialisé par un pneumologue						
oui	109 (31,5%)	56 (32,9%)	53 (30,1%)	0,571		

BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive - EC = écart type - MG = médecine générale - BZD = Benzodiazépines - SABA = Beta 2 mimétiques de courte durée d'action - SAMA = Anticholinergiques de courte durée d'action - IRB = Infection respiratoire basse - DME = Dossier médical électronique

Dans l'ensemble, 58,4% étaient des hommes (n = 202). L'âge moyen était de 66,7 ans (+/- 12,1). La durée moyenne du suivi était de trois ans et dix mois (1400 jours). La population a eu en moyenne 7,4

(+/- 4,9) consultations par an et 78,6% (n = 272) ont eu au moins une fois plus de 4 consultations par an. Cinquante-sept pour cent déclaraient un MG traitant et 59% un statut d'affection longue durée (ALD). Concernant le tabac, 68,8% étaient fumeurs, 28,8% avaient arrêté et 2,4% n'avaient jamais fumé. Les personnes avaient en moyenne 5 (+/- 3,3) comorbidités chroniques somatiques. Les plus fréquentes étaient l'hypertension artérielle (44,8%), les maladies rhumatologiques et/ou articulaires (42,1%), les maladies hépatiques et/ou coliques (28,6%). Le score moyen de multimorbidité de Charlson était de 2,58 (+/- 1,84) (soit 50 à 77% de survie à 10 ans). Cent soixante-dix patients (49,1%) avaient au moins une comorbidité psychiatrique. La plupart des diagnostics psychiatriques n'étaient mentionnés que dans le texte libre du DME (59,2%). Les patients avaient en moyenne 4,2 (+/- 2) médicaments par ordonnance. Cent quatre-vingts (52,0%) avaient au moins une prescription de médicaments psychotropes. La population globale atteinte de BPCO avait en moyenne 2,1 épisodes respiratoires au cours du suivi, principalement une bronchite aiguë (27,4%). Trente-sept virgule neuf pour cent ont reçu au moins un vaccin et 31,5% ont bénéficié d'un suivi spécialisé auprès d'un pneumologue.

3. Caractéristiques de la population atteinte de BPCO et de comorbidité psychiatrique

Cent soixante-dix patients atteints de BPCO avaient au moins une comorbidité psychiatrique (49,1%) (tableau 1). Il s'agissait significativement plus de femmes que d'hommes (50.6% vs 49,4%). L'âge moyen était de 65,9 (+/- 12,8) ans. Les patients présentant une comorbidité psychiatrique avaient une utilisation plus importante des soins de santé que l'autre groupe. Le statut tabagique était comparable entre les deux groupes. Les patients présentant des comorbidités psychiatriques avaient significativement plus de maladies somatiques chroniques associées (moyenne 5,89 +/- 3,48 vs 4,18 +/- 2,8), bien que le nombre total de médicaments, le score de Charlson et le statut ALD ne soient pas significativement différents entre les deux groupes. Les patients atteints de BPCO et de comorbidités psychiatriques étaient plus nombreux à ne pas avoir de traitement respiratoire (9,4%) que l'autre groupe. Les épisodes respiratoires, la procédure de vaccination et le suivi par un pneumologue étaient comparables entre les deux groupes. La population atteinte de BPCO et de comorbidité psychiatrique avait en moyenne 1,56 (+/- 0,86) maladie psychiatrique. Les plus fréquentes étaient l'alcoolisme chronique (49,4%), la dépression (44,1%), les troubles du sommeil (22,9%) et l'anxiété (21,8%). Ces patients avaient significativement plus de prescriptions de médicaments psychotropes, bien que 45,3% n'en aient jamais eu. Les médicaments psychotropes les plus prescrits étaient les BZD (61,8%), puis les antidépresseurs (38,8%) et les autres traitements (30,0%). Nous avons remarqué que 56 patients sans diagnostic psychiatrique avaient une prescription de médicaments psychotropes - et que tous les thymorégulateurs étaient des prescriptions documentées.

4. Description des prescriptions de benzodiazépines

Pendant la période d'étude, 81% des patients atteins de BPCO (n = 119) ont reçu au moins une prescription d'anxiolytique, 59,2% (n = 87) d'hypnotique et 50,3% (n = 74) de ces deux classes (tableau 2).

Tableau 2 : Description des prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques des patients atteints de BPCO

	BZD anxiolytiques *n (% ou EC)*	**BZD hypnotiques** *n (% ou EC)*	**Total des BZD** *n (% ou EC)*
Nombre total de prescriptions de BZD par patient			
total	1079 (53%)	959 (47%)	2038
moyenne	7,9 (+/-12,0)	6,1 (+/-11,5)	13,9 (+/-19,0)
médiane	3	1	7,5
Profil de prescription			
au moins une prescription par patient	119 (81,0%)	87 (59,2%)	
≤ 3 BZD au total	76 (51,7%)	97 (66%)	52 (35,4%)
> 3 BZD au total	71 (48,3%)	50 (34%)	95 (64,6%)
au moins une BZD anxiolytique et 1 BZD hypnotique par patient			74 (50,3%)
Comorbidité psychiatrique			
>= 1 comorbidité psychiatrique	71 (67,6%)	45 (42,8%)	105 (71,4%)
dépression	41 (73,2%)	24 (42,8%)	56 (38,1%)
anxiété	23 (71,8%)	15 (45,7%)	32 (21,8%)
troubles du sommeil	17 (47,2%)	22 (61,1%)	36 (24,5%)
alcoolisme chronique	28 (66,6%)	20 (47,6%)	42 (27,9%)
démence	3 (75%)	2 (50%)	4 (2,7%)
autres pathologies psychiatriques	7 (70%)	2 (50%)	10 (6,8%)
Demi-vie			
demi-vie courte (<20h)	530 (49,1%)	959 (100%)	1489 (73,1%)
demi-vie longue (> 20h)	548 (50,9%)	0 (0%)	548 (26,9%)
Durée de prescription			
durée de prescription ≤ à 12 semaines pour BZD anxiolytiques, ou ≤ à 4 semaines pour BZD hypnotiques	39 (32,8%)	21 (24,1%)	60 (27,7%)
durée de prescription > à 12 semaines pour BZD anxiolytiques, et > à 4 semaines pour BZD hypnotiques	80 (67,2%)	66 (75,9%)	146 (67,3%)
Nombre de boites de BZD par patient et par année			
total	3871 (64%)	2174 (36,0%)	6045
moyenne	26,8 (+/- 54,5)	15,2 (+/-29,0)	41,7 (+/-67,0)
médiane	6	3	16
min-max	0-375	0-162	1-437
	nombre de prescriptions *n (%)*	**% de la classe ***	**% du total des prescriptions de BZD**
Molécules de BZD prescrites les plus fréquentes			
BZD anxiolytiques			
oxazepam	306	28,50%	15,00%
bromazepam	286	26,50%	14,00%
alprazolam	120	11,10%	5,90%
BZD hypnotiques			
zopiclone	385	39,80%	18,70%
zolpidem	368	38,30%	18,00%
lormetazepam	123	12,80%	6,00%
Prescription concomitante de BZD			
1 BZD	115 (78,2%)		
2 BZD	27 (18,4%)		
≥ 3 BZD	5 (3,4%)		
Nombre de molécules de BZD différentes par patient au cours du suivi			
1 molécule de BZD	78 (53,1%)		
2 molécules de BZD	38 (25,8%)		
≥ 3 molécules de BZD	31 (21,1%)		

* BZD anxiolytiques ou BZD hypnotiques

BZD = Benzodiazépines - EC = Ecart type

Parmi les patients avec une prescription de BZD, 71,4% avaient une comorbidité psychiatrique rapportée dans leur DME : dépression (38,1%), alcoolisme chronique (27,9%), troubles du sommeil (24,5%) et anxiété (21,8%). Les BZD anxiolytiques ont été prescrits à 73,2% des patients souffrant de dépression et 71,8% à ceux souffrant d'anxiété, tandis que les BZD hypnotiques ont été prescrits à 61,1% des patients souffrant de troubles du sommeil. Les patients ont reçu en moyenne 13,9 (+/- 19) prescriptions de BZD au cours de leur suivi. Les BZD les plus prescrites étaient le zopiclone (18,7% des BZD totaux), le zolpidem (18%), l'oxazépam (15%) et le bromazépam (14%). Une moyenne globale de 41,7 (+/- 67,0) boîtes de médicaments de BZD par patient et par an ont été délivrées, essentiellement des boîtes de BZD anxiolytiques (moyenne 26,8 +/- 54,5) puis des boîtes de BZD hypnotiques (moyenne 15,2 +/- 29,0). Vingt -un virgule huit pour cent avaient une prescription concomitante de plusieurs BZD. La même molécule de BZD a été prescrite pendant tout le suivi pour 53,1% des patients. La plupart des BZD prescrits (73,1%) avaient une demi-vie courte (49,1% des BZD anxiolytiques, 100% des BZD hypnotiques). La durée de prescription était inférieure à 12 semaines pour 32,8% des BZD anxiolytiques et inférieure à 4 semaines pour 21% des BZD hypnotiques.

5. Déterminants de la prescription de BZD pour la population atteinte de BPCO dans la base de données PRIMEGE-PACA

Dans notre travail, 43,0% (n = 147) de la population atteinte de BPCO a bénéficié au moins d'une prescription de BZD pendant le suivi (tableau 3).

Tableau 3 : Analyse descriptive univariée des déterminants de la prescription de benzodiazépines

	Patients atteints de BPCO avec prescription de BZD n = 147 (43%) *n (% ou EC)*	**Patients atteints de BPCO sans prescription de BZD** n = 199 (57%) *n (% ou EC)*	**Valeur p univarié**	**Odd Ratio univarié**	**Intervalle de confiance à 95%**
Sexe					
femme	78 (53,1%)	66 (33,2%)	**0,0002**	**2,28**	**[1,47-3,53]**
homme	69 (46,9%)	133 (66,8%)			
Age			0,016		
moyenne	64,9 (+/-12,4)	68,1 (+/-11,7)			
médiane	65	68			
Consommation médicale					
nombre total de consultations de MG	6536	4808	**<0,001**		
moyenne nombre de consultations par patient et par année	9,5 (+/-5,2)	5,8 (+/-3,9)			
patients avec au moins une fois > 4 consultations par année	134 (91,1%)	138 (69,3%)	**<0,001**	**4,55**	**[2,39-8,67]**
durée moyenne de suivi en jours	1562 (+/- 763,1)	1280 (+/- 855,7)	**0,002**		
Affection Longue Durée			0,3384		
oui	91 (61,9%)	113 (56,8%)			
Médecin traitant déclaré					
oui	96 (65,3%)	101 (50,8%)	**0,007**	**1,82**	**[1,17-2,83]**
Statut tabagique			0,299		
jamais fumé	3 (3,0%)	2 (1,8%)			
tabagisme actif	65 (63,7%)	83 (73,4%))			
tabagisme sevré	34 (33,3%)	28 (24,8%)			
total	102	113			

	Patients atteints de BPCO avec prescription de BZD n = 147 (43%) *n (% ou EC)*	Patients atteints de BPCO sans prescription de BZD n = 199 (57%) *n (% ou EC)*	Valeur p univarié	Odd Ratio univarié	Intervalle de confiance à 95%
Comorbidités					
nombre total	810	926	**0,016**		
nombre moyen par patient	5,5 (+/-3,3)	4,6 (+/-3,2)			
0-2 comorbidités	27 (18,4%)	62 (31,1%)	**0,003**	**0,64**	**[0,46-0,91]**
≥ 3 comorbidités	120 (81,6%)	137 (68,9%)			
Score de Charlson			0,325		
moyenne	2,53 (+/-1,51)	2,61 (+/-2,05)			
score = 1	45 (30,6%)	69 (34,7%)			
score = 2	38 (25,9%)	57 (28,6%)			
score ≥ 3	64 (43,5%)	73 (36,7%)			
Comorbidités somatiques chroniques					
pathologies rhumatologiques et/ou articulaires	69 (46,9%)	77 (38,7%)	0,125		
hypertension artérielle	66 (44,9%)	89 (44,7%)	0,974		
pathologies hépatiques et/ou coliques	41 (27,9%)	58 (29,1%)	0,799		
dyslipidémie	31 (21,0%)	41 (20,6%)	0,912		
néoplasie solide	24 (16,3%)	41 (20,6%)	0,232		
Comorbidités psychiatriques					
nombre total	189	79	**<0,001**		
au moins une comorbidité psychiatrique	105 (71,4%)	65 (32,7%)	**< 0,001**	**5,32**	**[3,425-8,49]**
anxiété	32 (21,8%)	5 (2,5%)	**< 0,001**	**10,79**	**[4,09-28,49]**
dépression	56 (38,1%)	19 (9,6%)	**< 0,001**	**21,18**	**[6,37-70,39]**
troubles du sommeil	36 (24,5%)	3 (1,5%)	**< 0,001**	**0,05**	**[0,01-0,15]**
alcoolisme chronique	42 (27,9%)	42 (21,1%)	0,109		
démence	4 (2,7%)	7 (3,5%)	0,676		
autre pathologie psychiatrique	10 (6,8%)	3 (1,5%)	**0,01**	**4,768**	**[1,28-17,64]**
Traitements					
Généralités					
nombre de traitements totaux	19029	11841	**<0,001**		
moyenne nombre de traitements par ordonnance et par patient	4,9 (+/- 2,2)	3,7 (+/-1,7)	**<0,001**		
moyenne > 4 traitements par ordonnance et par patient	82 (55,8%)	76 (38,2%)	**0,001**	**2,95**	**[1,85-4,70]**
Traitements psychotropes hors BZD					
nombre total de traitements psychotropes prescrits	1145	183	**<0,001**		
moyenne nombre total de traitements psychotropes prescrits par patient	7,8 (+/- 13,7)	0,9 (+/-4)			
au moins un traitement psychotrope *	94 (64,0%)	33 (16,6%)	**< 0,001**	**8,92**	**[5,39-14,75]**
patients sans traitement psychotrope *	53 (36,0%)	166 (83,4%)			
au moins un antidépresseur	73 (36,7%)	18 (9%)	**< 0,001**	**9,91**	**[5,54-17,75]**
au moins un antipsychotique	17 (8,5%)	3 (1,5%)	**< 0,001**	**8,54**	**[2,455-29,73]**
au moins un thymorégulateur	4 (2%)	2 (1%)	0,227		
au moins un autre traitement psychotrope hors BZD	54 (27,1%)	17 (8,5%)	**<0,001**	**6,21**	**[3,41-11,32]**
Traitements de la BPCO					
au moins un traitement respiratoire de la BPCO	139 (84,6%)	187 (94%)	0,817		
au moins un traitement SABA et/ou SAMA	76 (51,7%)	75 (37,7%)	**0,009**	**1,76**	**[1,14-2,72]**
au moins un traitement de fond respiratoire de la BPCO	134 (91,1%)	172 (86,4%)	0,174		
au moins une monothérapie en traitement de fond	95 (64,6%)	109 (54,8%)	0,066		
au moins une bithérapie en traitement de fond	94 (63,9%)	96 (48,2%)	**0,004**	**1,9**	**[1,22-2,94]**
au moins une trithérapie en traitement de fond	36 (24,5%)	49 (24,6%)	0,977		
au moins un traitement du sevrage tabagique	24 (16,3%)	12 (6%)	**0,002**	**3,04**	**[1,46-6,30]**

	Patients atteints de BPCO avec prescription de BZD n = 147 (43%) *n (% ou EC)*	Patients atteints de BPCO sans prescription de BZD n = 199 (57%) *n (% ou EC)*	Valeur p univarié	Odd Ratio univarié	Intervalle de confiance à 95%
Episodes infectieux respiratoires au cours du suivi					
nombre total d'IRB(hors grippe)	345	393	0,214		
moyenne nombre IRB (sans grippe) par patient	2,4 (+/- 2,7)	2 (+/-2,7)			
au moins un épisode (IRB ou grippe)	107 (72,8%)	128 (64,3%)	0,095		
0 épisode infectieux respiratoire	40 (27,2%)	71 (35,7%)			
au moins un épisode de grippe	11 (7,5%)	12 (6%)	0,592		
au moins une IRB sans précision	47 (32%)	37 (18,6%)	0,441		
au moins une bronchite aigue	61 (41,5%)	34 (17%)	**0,007**	**3,44**	**[2,10-5,60]**
au moins une exacerbation de BPCO	35 (23,8%)	45 (22,6%)	**0,002**	1,09	[0,65-1,80]
au moins une pneumopathie	26 (17,7%)	17 (8,5%)	0,141		
Vaccinations					
au moins un vaccin	60 (40,8%)	69 (34,7%)	0,243		
vaccin contre la grippe	44 (29,9%)	52 (26,1%)	0,435		
vaccin contre le pneumocoque	32 (21,7%)	37 (18,6%)	0,465		
vaccins contre la grippe et le pneumocoque	16 (10,9%)	20 (10%)	0,802		
Suivi spécialisé par un pneumologue					
oui	50 (34,0%)	59 (29,6%)	0,388		

* en excluant les benzodiazépines

BPCO = bronchopneumopathie obstructive chronique - BZD = benzodiazépine - EC = écart type - MG = médecine générale - SABA = Beta 2 mimétiques de courte durée d'action - SAMA = Anticholinergiques de courte durée d'action - IRB = infection respiratoire basse

Les femmes représentaient significativement 53,1% du groupe avec prescription de BZD dans l'analyse univariée (vs 33,2% dans le groupe sans prescription de BZD) (p = 0,0002). L'âge n'était pas corrélé à la prescription de BZD. La durée moyenne du suivi était significativement plus élevée dans le groupe avec prescription de BZD en analyse univariée. Rencontrer le médecin généraliste (MG) plus de 4 fois par an, au moins une fois pendant le suivi, était associé à la prescription de BZD dans l'analyse univariée. Cette dernière a également montré que les patients avec une prescription de BZD déclaraient significativement plus souvent un MG traitant. Il n'y avait aucune association entre le statut tabagique et la prescription de BZD. Avoir des comorbidités somatiques chroniques était significativement plus fréquent dans le groupe avec prescription de BZD. Avoir 0 à 2 comorbidités était significativement protecteur envers la prescription de BZD, comparativement à en avoir 3 ou plus. De plus, il n'y avait aucune différence entre le groupe BZD et la déclaration d'une ALD, ni pour chaque comorbidité somatique chronique prise séparément. Les patients atteints de BPCO et avec une prescription de BZD avaient significativement plus de comorbidités psychiatriques (71,4% vs 32,7%) en analyse univariée (p <0,0001). Les patients atteints de BPCO et avec prescription de BZD ont significativement reçu plus de prescriptions de tous types de traitements (moyenne de 4,9 +/- 2,2 médicaments par ordonnance et par patient, vs 3,7 +/- 1,7). Le même constat existait pour les médicaments psychotropes (hors BZD) : 64% du groupe avec prescription de BZD en avaient au moins une prescription (16,6% dans l'autre

groupe). Chaque médicament psychotrope, à l'exception des thymorégulateurs, était plus prescrit et associé au groupe avec prescription de BZD dans l'analyse univariée. Les patients atteints de BPCO avec prescription de BZD avaient significativement plus souvent une prescription de médicaments respiratoires de la BPCO en analyse univariée, y compris pour les SAMA et SABA, la bithérapie en traitement de fond respiratoire, le traitement de sevrage tabagique. Avoir des BZD en tant que patient BPCO n'était pas associé à une modification du nombre total d'épisodes respiratoires, des procédures vaccinales ni du suivi par un pneumologue. Cependant, avoir au moins une bronchite aiguë ou une exacerbation de BPCO était significativement plus fréquent dans le groupe « BZD » (p = 0,007 et p = 0,002 respectivement).

L'analyse multivariée (tableau 4) a montré une association persistante pour les patients atteints de BPCO entre avoir une prescription de BZD et les déterminants suivants : être une femme (p = 0,037, OR 1,7849, IC à 95% [1,034-3,078]), rencontrer le MG plus de 4 fois par an au moins une fois pendant le suivi (p = 0, OR 4,44, IC à 95% [2,061-9,573]), avoir 0 à 2 comorbidités (p = 0,006 OR 0,49, IC à 95% [0,294-0,829]) (vs en avoir 3 ou plus), avoir au moins une comorbidité psychiatrique (p = 0, OR 3,23, 95 % IC [1,873-5,593]) et avoir au moins un médicament psychotrope (p = 0, OR 1,00, IC à 95% [3,996-12,267]). Déclarer un MG traitant et avoir au moins une bronchite aiguë ou une exacerbation de BPCO n'était plus significatif en analyse multivariée (p = 0,063 et p = 0,47 respectivement).

Tableau 4 : Analyse multivariée des déterminants de prescription de benzodiazépines chez les patients atteints de BPCO

	Odd Ratio	Intervalle de confiance 95%	valeur *p*
femme	1,784	[1,034; 3,078]	**0,037**
au moins une fois > 4 consultations par an	4,442	[2,061; 9,573]	**0**
médecin traitant déclaré	1,713	[0,970; 3,026]	0,063
0-2 comorbidités	0,498	[0,294-0,829]	**0,006**
au moins une comorbidité psychiatrique	3,237	[1,873; 5,593]	**0**
au moins une bronchite aigue et/ou exacerbation de BPCO	0,819	[0,477; 1,406]	0,47
au moins 1 traitement psychotrope hors BZD	7,001	[3,996; 12,267]	**0**

BPCO = bronchopneumopathie obstructive chronique - BZD = benzodiazépines

DISCUSSION

1. Présentation des résultats important

Nous avons identifié 346 patients atteints de BPCO dans la base de données PRIMEGE-PACA, du 1er janvier 2012 au 31 mars 2019, soit une prévalence de 0,97% de BPCO chez les patients âgés de 40 ans et plus. Cent soixante-dix patients atteints de BPCO (49,1%) avaient au moins une comorbidité psychiatrique. Quarante-trois pour cent (n = 147) de la population atteinte de BPCO a reçu au moins une prescription de benzodiazépine (BZD) pendant le suivi. Les patients atteints de BPCO ayant reçu une prescription de BZD étaient plus susceptibles d'être des femmes, d'avoir une forte consommation de soins de santé, des comorbidités (notamment psychiatriques) et au moins une prescription de médicaments psychotropes (hors BZD).

2. Confrontation des résultats avec les données de la littérature

Dans notre étude, la prévalence de la BPCO était de 0,97% chez les patients de 40 ans et plus. Seuls 6 patients avaient moins de 40 ans, ce qui constitue un biais minimal : nous avons donc décidé de comparer nos données avec les taux de littérature existants dans la population âgée de 40 ans et plus. Notre prévalence est beaucoup plus faible que dans les études précédentes qui en rapportaient une entre 7.5%(33) et 16%(39,40). Martin(35) avait trouvé une prévalence de BPCO de 9,7% dans la base PRIMEGE-PACA. Ces discordances peuvent s'expliquer par plusieurs raisons : sous-diagnostic global important en médecine générale, hétérogénéité des méthodes (âge et statut tabagique de la population étudiée) et des définitions de la BPCO, manque de codage par les médecins généralistes (MG) dans la base de données PRIMEGE-PACA, performance de notre algorithme (inclusion des patients atteints de BPCO les plus sévères dans notre travail, seuls 20 patients étant sans traitement respiratoire de la BPCO). Une standardisation de la population de référence utilisée pour définir la prévalence de la BPCO, en particulier sur l'âge, pourrait faciliter la comparaison dans les études.

La plupart de nos données sont cohérentes avec les études existantes, ce qui suggère que la base de données PRIMEGE-PACA a une population représentative de patients atteints de BPCO. C'est le cas pour nos caractéristiques sociodémographiques : la BPCO était plus fréquente chez les hommes (58,4% de notre échantillon) et l'âge moyen était de 66,7 ans (41,42). Nous avions un peu plus de femmes que les études précédentes, probablement en raison de la prévalence de la BPCO chez les femmes qui tend à rattraper celle des hommes avec les années, et du fait qu'elles consultent plus souvent leur MG que les hommes. La forte utilisation des soins de santé (plus de 4 consultations avec un MG par an), était également confirmée par les données précédentes(35,43,44). Le taux de statut d'affection longue

durée (ALD) était plus élevé que dans le rapport de Fuhrman en 2003 en France (59% vs 44,1%) (43) mais il y a eu une évolution de la prévalence des maladies chroniques et de la liste des ALD depuis. Comme attendu, les patients atteints de BPCO étaient majoritairement fumeurs et multimorbides, avec une prévalence plus importante de l'hypertension artérielle et un score de Charlson comparables à la littérature (35,45–48). Cela renforce les recommandations concernant la détection et l'attention particulières à porter aux comorbidités dans la prise en charge globale de la BPCO. Nos résultats confortent ceux des études précédentes : les patients atteints de BPCO ont une plus grande proportion de comorbidités psychiatriques qu'en population générale(8,11,47,49), bien que plus faible dans notre étude, probablement en raison d'un manque de codage dans la base de données PRIMEGE-PACA et de leur sous-diagnostic général (majorés par certains symptômes identiques à la BPCO)(7,10). Plus de comorbidités impliquent plus de traitements médicamenteux (48) : 45,7% des patients atteints de BPCO avaient plus de 4 médicaments par ordonnance. La pharmacovigilance est nécessaire, en particulier pour les patients atteints de BPCO, en raison de l'association de la pathologie avec davantage d'effets secondaires et de problèmes d'observance thérapeutique (50). Bien que nous n'ayons pas reporté les traitements respiratoires de la BPCO avec la même méthode que dans d'autres études(46,50), les résultats étaient comparables. La moitié des patients avec une BPCO avaient une prescription de psychotrope (notamment BZD et antidépresseur), comme déjà rapporté précédemment, du fait de la prévalence élevée de comorbidités psychiatriques. Nous avons eu moins de patients avec au moins une exacerbation de la BPCO, probablement en raison de 24,3% des épisodes respiratoires qui n'ont pas été classés parce qu'ils n'ont pas été codés ou mentionnés en texte libre des dossiers médicaux électroniques (DME). Moins de 30% de nos patients atteints de BPCO avaient une couverture vaccinale contre la grippe et le pneumocoque, moins que dans une étude française en 2009(51) qui présentait également des taux faibles, malgré l'importance des procédures de vaccination dans la prise en charge de la BPCO. Nous n'avons trouvé aucune comparaison dans la littérature concernant le suivi par un pneumologue.

La moitié de la population atteinte de BPCO (49,1%) avait au moins une comorbidité psychiatrique. Nous n'avons trouvé qu'une seule référence(52) compatible avec le taux important de patient avec BPCO et un alcoolisme chronique dans notre étude. Comme dans la littérature, les femmes avaient plus de comorbidités psychiatriques(11,53) et l'âge moyen était cohérent sans constituer un facteur de risque de comorbidité psychiatrique(11,54). La plus forte utilisation du système de soins pour ces patients a conforté les données connues (7,41,53), concordant avec le fardeau des comorbidités chroniques somatiques (7,11). Ces observations sont également vraies en population générale, impliquant une évaluation régulière des troubles psychiatriques pendant le suivi complet de la BPCO et des patients multimorbides. Les patients atteints de BPCO et de comorbidités psychiatriques

présentaient globalement et significativement plus de comorbidités, notamment rhumatologiques et/ou articulaires : une qualité de vie dégradée et la douleur sont des facteurs de risque d'anxiété et de dépression(7,55). A l'inverse de la littérature, nous n'avons pas retrouvé d'association significative ni entre le tabac (52,56), ni entre la fréquence des épisodes respiratoires (57) et la présence les comorbidités psychiatriques pour les patients atteints de BPCO. Ces différences pour pourraient être dues au données manquantes et défaut de de codage dans les DME. Concernant les traitements médicamenteux, seul le résultat concernant la polymédication variait avec l'existant. Nous n'avons pas trouvé de données comparatives sur les traitements respiratoires dans les pathologies psychiatriques, cependant, les patients atteints de BPCO sévère avaient plus d'anxiété et de dépression (11,52,53,53).

Il y avait une grande proportion de patients atteints de BPCO avec une prescription de BZD dans notre étude (43%). Ce taux était plus important que dans la population générale (13,4% en France)(24) ou atteinte de BPCO (17,18,22,58). Le taux de prévalence global de prescription de chaque classe (BZD anxiolytique ou hypnotique) et de chaque molécule de BZD variait considérablement d'une base de données à l'autre(19,50,58–60). Toutes ces différences pourraient s'expliquer par les effectifs modérés et la méthode d'identification des patients atteints de BPCO dans notre travail d'une part, et d'autre part des habitudes diverses selon les médecins et pays(29). La plupart des études utilisent la DDD (dose quotidienne définie) comme unité (24,61), ce qui rend difficile la comparaison de nos résultats. Notre étude a confirmé une importante part de prescriptions de BZD inappropriées aux recommandations : trop de prescriptions de BZD à demi-vie longue, prescriptions concomitantes de BZD, longue durée de dispensation, notamment pour les BZD hypnotiques, prescription de BZD sans pathologie psychiatrique mentionnée dans le DME (17,24,59,62).

Notre étude a trouvé des points communs et discordants après l'analyse multivariée concernant les déterminants des prescriptions de BZD dans la population atteinte de BPCO de la base PRIMEGE-PACA. Comme dans la littérature, les femmes étaient plus susceptibles d'avoir une prescription de BZD (17,19,21,24), en particulier parce qu'elles avaient plus de comorbidités psychiatriques(8,11,47,49). L'âge n'était pas un déterminant, alors que les études étaient partagées sur son association à la prescription de BZD (17,21,24,59). Cela pourrait être lié aux caractéristiques de la population étudiée. Notre étude et tous les travaux précédents en population générale (21,30,63) ont confirmé qu'une utilisation intensive du système de santé (secteur hospitalier et soins primaires) est associé à la prescription de BZD. Il n'y a pas de données existantes spécifiques pour les patients atteints de BPCO avec prescription de BZD, mais la population atteinte de BPCO avec dépression ou anxiété concomitante est connue pour une utilisation importante de soins médicaux (7,41,64). Le tabac n'était pas un facteur associé à la prescription de BZD dans la BPCO, contrairement aux publications

antérieures en population générale(21,65), probablement lié au volume de données manquantes sur le statut tabagique dans notre base de données. Dans notre étude, Les patients présentant une multimorbidité, en particulier des maladies psychiatriques, étaient susceptibles d'avoir une prescription de BZD (17,24,65). A l'inverse, le score de Charlson retrouvé n'était pas significatif contrairement aux données existantes(16,17). Nous pouvons supposer que les données PRIMEGE-PACA ne sont pas suffisamment complètes pour obtenir des scores qualitatifs performants. Comme attendu, les patients ayant d'autres prescriptions de médicaments psychotropes avaient plus de prescription de BZD(22,24,62). Nous n'avons pas fait d'analyse multivariée pour la polymédication globale, nous n'avons donc pas pu conclure. Les traitements respiratoires de la BPCO n'étaient pas associés à la prescription de BZD dans nos analyses univariée et multivariée. Cependant, la polymédication et la BPCO sévère sont des déterminants connus de la prescription de BZD (17,56). Enfin, nos données n'ont pas montré d'association entre la prescription de BZD et les épisodes respiratoires, alors qu'un risque élevé d'évènement respiratoire défavorable a déjà été démontré(17,24,58,65). Cela peut être lié aux données incomplètes (23,4%) pour caractériser tous les épisodes respiratoires dans notre étude.

3. Limites et biais de l'étude

Notre étude a plusieurs limites. Premièrement, le choix des méthodes : il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, avec un nombre modéré de patients. Notre algorithme de détection des patients atteints de BPCO dans la base de données PRIMEGE-PACA pourrait être plus performant, grâce à une amélioration du codage par les MG et en requêtant des champs structurés pour les éléments diagnostiques, comme les épreuves fonctionnelles respiratoires par exemple. Nous avons étudié les caractéristiques et les déterminants de la BZD, mais ce n'est pas le véritable reflet de la consommation des BZD : les patients peuvent avoir d'autres sources de délivrance de médicaments, ou ne pas respecter la posologie(66). Pour comparer, nous pourrions utiliser la base du Système National des Données de Santé (SNDS), qui décrit la délivrance en officine. À propos du diagnostic de BPCO, nous n'avons pas utilisé les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires comme critère d'inclusion, en raison d'importantes données manquantes dans la base. Cela suggère un diagnostic déclaratif important, par les patients ou les MG, moins fiable, mais représentatif de la prise en charge quotidienne en soins courants. De plus, seuls douze MG sont inclus dans la base de données, et ils enseignent tous à l'université Côte d'Azur. Cela contribue à un biais de sélection et à un problème de représentativité. Un autre biais réside dans l'utilisation des données des DME, ce qui expose au défaut de codage ou de renseignement des informations, voire à des erreurs de codage. Le manque de temps des MG pour procéder au codage, le manque de pratique et de connaissance des classifications,

peuvent constituer des obstacles importants à l'utilisation du codage. Nous n'avons pas analysé les tendances globales des prescriptions de BZD. Les règles de prescription du BZD en France ont changé au cours de l'étude et pourraient être à l'origine de changements dans les habitudes de prescription des BZD (24). Nous n'avons pas étudié les prescriptions de BZD par sous-groupes, ni la posologie quotidienne définie (DDD), les trajectoires individuelles des prescriptions, les doses élevées, ce qui a limité l'analyse et la comparaison avec d'autres études. Nous n'avons pas comparé les pratiques entre les MG, bien que cela ait été décrit comme un facteur de variabilité de la prescription de BZD (29).

4. Forces de l'étude

Notre travail a plusieurs forces. Premièrement, la cohérence entre nos résultats sur la population atteinte de BPCO et la littérature renforce la validité et la représentativité de la base de données PRIMEGE-PACA, malgré les limites précédemment citées. L'utilisation des données des DME collectées lors des consultations directement auprès des médecins généralistes est rare en France, et permet une vision globale inédite de la prise en charge de la BPCO par les MG : c'est le reflet de la pratique réelle et quotidienne. La plupart des études sur la BPCO et les BZD sont hospitalières ou utilisent des bases de données médico-administratives. Deuxièmement, cette étude a mis en évidence un profil complet des patients atteints de BPCO, et une sous-analyse pour ceux qui ont des comorbidités psychiatriques et une prescription de BZD. Cela pourrait aider à identifier les patients à risque de problèmes psychiatriques et éviter les prescriptions inappropriées de BZD. À notre connaissance, il existe très peu d'études centrées sur les prescriptions de BZD dans la population atteinte de BPCO (nous n'en avons trouvé aucune française). Cette étude est innovante et offre un regard nouveau et spécifique sur cette problématique : nous avons apporté de nouvelles données sur le détail des épisodes respiratoires fréquents en médecine générale, des déclarations de MG traitant et d'ALD, des vaccinations contre la grippe et le pneumocoque, et du suivi spécialisé par un pneumologue. Par ailleurs, la plupart des études sur la BZD et la BPCO visaient une population spécifique : notre travail porte sur la population globale atteinte de BPCO. Troisièmement, nous proposons un algorithme pour identifier les patients atteints de BPCO, qui pourrait être réutilisé à l'avenir pour d'autres travaux sur les DME.

5. Conclusion et perspectives

Une partie importante des prescriptions de BZD ne respectait pas les recommandations. La fréquence des maladies psychiatriques et des prescriptions de BZD chez les patients atteints de BPCO, combinée à l'absence de recommandations spécifiques à la BPCO, soulève de nouveau la question de la prise en charge par les MG de l'anxiété, de la dépression et des troubles du sommeil dans la BPCO en soins primaires. Les profils des patients et des prescriptions ont été établis et peuvent aider à l'avenir à

identifier les patients susceptibles d'avoir une prescription de BZD et à renforcer la vigilance et les procédures de comparaison individualisé des risques et des bénéfices attendus. Pour cela, les codages dans les DME ont une place importante, tout comme les diagnostics de BPCO et des problèmes psychiatriques. Cela questionne l'organisation des soins autour des comorbidités de la BPCO en soins primaires : consultation dédiée aux comorbidités, travail en équipe pluridisciplinaire avec délégation de certains actes à d'autres professionnels de santé (infirmière Asalée, infirmier de pratique avancée, assistant médical). Ces derniers pourraient continuer à développer les bilans de santé globaux, comme la spirométrie au cabinet, ou des évaluations régulières des pathologies et de la qualité de vie par des outils ou scores validés – et également renforcer l'éducation des patients sur la BPCO et ses comorbidités, accompagner sur le sevrage en BZD. Une autre perspective pourrait être de ne pas initier un nouveau traitement par BZD, mais aussi de promouvoir l'arrêt des BZD et encourager les alternatives. La prise en charge autre que par l'utilisation des BZD a déjà été étudiée mais peu développée en pratique : réhabilitation pulmonaire, thérapies non pharmacologiques, et traitements pharmacologiques « sûrs ». Une revalorisation française des actes de kinésithérapie respiratoire a d'ailleurs été récemment votée dans cette optique. Un nouveau «plan BPCO» devrait voir le jour prochainement, avec l'espoir de recommandations plus précises sur la prise en charge des comorbidités psychiatriques auprès des patients atteints de BPCO.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ministère de la Santé et des solidarités. Programme d'actions en faveur de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) : « Connaître, prévenir et mieux prendre en charge la BPCO ». [Internet]. 2005. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_bpco.pdf

2. Collège des Enseignants de Pneumologie. Item 205 - BronchoPneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) [Internet]. 2018. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2018/09/item_205_BPCO_2018.pdf

3. Barnett K. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. 2012;380:7.

4. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, et al. Anxiety and Depression in COPD - Current Understanding, Unanswered Questions, and Research Needs. Chest. oct 2008;134(4 Suppl):43S-56S.

5. Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety Disorders in Patients With COPD: A Systematic Review. Respir Care. 1 mai 2013;58(5):858-66.

6. Price D, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013;8:595-603.

7. Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. Int J Geriatr Psychiatry. 2010;25(12):1209-21.

8. Pumar MI, Gray CR, Walsh JR, Yang IA, Rolls TA, Ward DL. Anxiety and depression—Important psychological comorbidities of COPD. J Thorac Dis. nov 2014;6(11):1615-31.

9. Ninot G. L'anxiété et la dépression associées à la BPCO : une revue de question. Rev Mal Respir. juin 2011;28(6):739-48.

10. Rodriguez-Roisin R, Garcia-Aymerich J. Should we exercise caution with benzodiazepine use in patients with COPD? Eur Respir J. 1 août 2014;44(2):284-6.

11. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. Eur Respir Rev. 1 sept 2014;23(133):345-9.

12. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (2020 Report) [Internet]. 2020 [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf

13. Pollok J, van Agteren JE, Carson-Chahhoud KV. Pharmacological interventions for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 19 2018;12:CD012346.

14. Usmani Z, Carson K, Cheng J, Adrian J, Smith B. Pharmacological interventions for the treatment of anxiety disorders in chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2011 [cité 12 mars 2020];11. Disponible sur: https://www-cochranelibrary-com.proxy.unice.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008483.pub2/full

15. Nice Institute for health and Care Excellence(NICE). Depression in adults with a chronic physical health problem recognition and-management - Nice Guideline [Internet]. 2009. Disponible sur: https://www.nice.org.uk/guidance/cg91/resources/depression-in-adults-with-a-chronic-physical-health-problem-recognition-and-management-pdf-975744316357

16. Vozoris NT, Fischer HD, Wang X, Stephenson AL, Gershon AS, Gruneir A, et al. Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. Eur Respir J. 1 août 2014;44(2):332-40.

17. Vozoris NT, Fischer HD, Wang X, Anderson GM, Bell CM, Gershon AS, et al. Benzodiazepine Use among Older Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Drugs Aging. 1 mars 2013;30(3):183-92.

18. Vozoris NT. Do benzodiazepines contribute to respiratory problems? Expert Rev Respir Med. 1 déc 2014;8(6):661-3.

19. Ekström MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. The British Medical Journal [Internet]. 348: g445. janv 2014 [cité 13 mars 2020]; Disponible sur: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.unice.fr/pmc/articles/PMC3906915/

20. Tselebis A, Pachi A, Ilias I, Kosmas E, Bratis D, Moussas G, et al. Strategies to improve anxiety and depression in patients with COPD: a mental health perspective. Neuropsychiatr Dis Treat. 9 févr 2016;12:297-328.

21. Palmaro A, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Benzodiazepines and risk of death: Results from two large cohort studies in France and UK. Eur Neuropsychopharmacol. oct 15;25(10):1566-77.

22. Cabibel V, Alexandre F, Oliver N, Varray A, Héraud N. Psychoactive medications in chronic obstructive pulmonary disease patients: From prevalence to effects on motor command and strength. Respir Med. 1 nov 2019;159:105805.

23. Hazard A, Fournier L, Rossignol L, Pelletier Fleury N, Hervé C, Pitel T, et al. A top 5 list for French general practice. BMC Fam Pract [Internet]. 9 août 2020 [cité 22 oct 2020];21. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7416409/

24. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Rapport [Internet]. 2017. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/content/download/103771/1314799/version/4/file/ANSM_Rapport_Benzo_2017-2.pdf

25. Cowie MR, Blomster JI, Curtis LH, Duclaux S, Ford I, Fritz F, et al. Electronic health records to facilitate clinical research. Clin Res Cardiol. 2017;106(1):1-9.

26. Rimland JM, Abraha I, Luchetta ML, Cozzolino F, Orso M, Cherubini A, et al. Validation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) diagnoses in healthcare databases: a systematic review protocol. BMJ Open. 01 2016;6(6):e011777.

27. Chevreul K, Renaud T, Sermet C. Faisabilité d'un système d'information public sur la médecine de ville. 2006;206.

28. MC Delmas, Boussac Zarebska M, Houot M, Lauzeille D, Iwatsubo Y, Fuhrman C. L'apport des bases médico-administratives dans la surveillance des maladies respiratoires chroniques en France. Bull Epidémiologique Hebd. 19 déc 2013;30-5.

29. Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, Oliva B, Alvarez Y, Gardarsdottir H, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25(S1):56-65.

30. Rosman S, Marc LV, Nathalie P-F. Gaining insight into benzodiazepine prescribing in General Practice in France: a data-based study. BMC Fam Pract. 11 mai 2011;12:28.

31. Mapel DW, Frost FJ, Hurley JS, Petersen H, Roberts M, Marton JP, et al. An Algorithm for the Identification of Undiagnosed COPD Cases Using Administrative Claims Data. J Manag Care Pharm. juill 2006;12(6):458-65.

32. Alexopoulos GS, Raue PJ, Sirey JA, Arean PA. Developing an intervention for depressed, chronically medically ill elders: a model from COPD. Int J Geriatr Psychiatry. 2008;23(5):447-53.

33. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide du parcours de soins - BronchoPneumopathie Chronique Obstructive [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_bpco_finale.pdf

34. Lacroix-Hugues V, Schuers M, Pradier C, Staccini P, Letrilliart L, Darmon D. Utilisation des enregistrements médicaux électroniques dans le cadre du projet PRIMEGE PACA. Exercer. mai 2018;143:197-203.

35. Martin C. Prise en charge de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive en médecine générale : analyses de bases de données de Dossiers Médicaux Electroniques. UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen; 2018.

36. Lacroix-Hugues V. Utilisation des enregistrements médicaux électroniques, exemple d'utilisation dans le cadre du projet PRIMEGE PACA; quels sont les principaux motifs de recours, diagnostics et prescriptions en soins primaires. :71.

37. Lee TM, Tu K, Wing LL, Gershon AS. Identifying individuals with physician-diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in primary care electronic medical records: a retrospective chart abstraction study. NPJ Prim Care Respir Med [Internet]. 15 mai 2017 [cité 13 nov 2019];27. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5435091/

38. Smidth M, Sokolowski I, Kærsvang L, Vedsted P. Developing an algorithm to identify people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) using administrative data. BMC Med Inform Decis Mak. 22 mai 2012;12:38.

39. Quach A, Giovannelli J, Chérot-Kornobis N, Ciuchete A, Clément G, Matran R, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011–2013. Respir Med. 1 déc 2015;109(12):1553-61.

40. Atsou K, Annesi-Maesano I, Chouaid C. REVUE GENERALE - BPCO: définition, prévalence, étiologie et évaluation médico-économique. 2012;

41. Panagioti M, Scott C, Blakemore A, Coventry PA. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 13 nov 2014;9:1289-306.

42. Ana S.M. Afonso; Katia M.C.Verhamme; Miriam C.J.M.; Sturkenboom Guy; G.O.Brusselle. COPD in the general population: Prevalence, incidence and survival. Respiratory Medicine. Volume 105, Issue 12. déc 2011;1872-84.

43. Fuhrman C, Roche N, Vergnenègre A, Chouaid C, Zureik M, Delmas MC. Bronchite chronique: prévalence et impact sur la vie quotidienne. Anal Données L'enquête Santé Insee. 2002;2003:37.

44. Ferré A, Fuhrman C, Zureik M, Chouaid C, Vergnenègre A, Huchon G, et al. Chronic bronchitis in the general population: Influence of age, gender and socio-economic conditions. Respir Med. 1 mars 2012;106(3):467-71.

45. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 15 juill 2012;186(2):155-61.

46. Ställberg B, Janson C, Johansson G, Larsson K, Stratelis G, Telg G, et al. Management, morbidity and mortality of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS). Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group. mars 2014;23(1):38-45.

47. Chetty U, McLean G, Morrison D, Agur K, Guthrie B, Mercer SW. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care. Br J Gen Pract. mai 2017;67(658):e321-8.

48. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, McQueenie R, Lee D, Gallacher KI, et al. Examining patterns of multimorbidity, polypharmacy and risk of adverse drug reactions in chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional UK Biobank study. BMJ Open [Internet]. 14 janv 2018 [cité 25 oct 2020];8(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5781016/

49. Pelgrim CE, Peterson JD, Gosker HR, Schols AMWJ, van Helvoort A, Garssen J, et al. Psychological co-morbidities in COPD: Targeting systemic inflammation, a benefit for both? Eur J Pharmacol. janv 2019;842:99-110.

50. Dhamane AD, Schwab P, Hopson S, Moretz C, Annavarapu S, Burslem K, et al. Association between adherence to medications for COPD and medications for other chronic conditions in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 22 déc 2016;12:115-22.

51. Jebrak G. Recommandations et prise en charge de la BPCO en France : les recommandations sur la prise en charge de la BPCO ne sont pas suivies dans la vraie vie ! Rev Mal Respir. 1 janv 2010;27(1):11-8.

52. Chaudhary SC, Nanda S, Tripathi A, Sawlani KK, Gupta KK, Himanshu D, et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. Lung India Off Organ Indian Chest Soc. avr 2016;33(2):174-8.

53. Yohannes AM, Kaplan A, Hanania NA. Anxiety and Depression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Recognition and Management. Cleve Clin J Med. 1 févr 2018;85(2 suppl 1):S11-8.

54. Zhang MWB, Ho RCM, Cheung MWL, Fu E, Mak A. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. Gen Hosp Psychiatry. 1 mai 2011;33(3):217-23.

55. Blakemore A, Dickens C, Guthrie E, Bower P, Kontopantelis E, Afzal C, et al. Depression and anxiety predict health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 20 mai 2014;9:501-12.

56. lyer AS, Holm KE, Bhat SP, Kim V, Kinney GL, Wamboldt FS, et al. Symptoms of Anxiety and Depression and Use of Anxiolytic-Hypnotics and Antidepressants in Current and Former Smokers with and without COPD - A Cross Sectional Analysis of the COPDGene Cohort. J Psychosom Res. mars 2019;118:18-26.

57. Sundh J, Efraimsson EÖ, Janson C, Montgomery S, Staällberg B, Lisspers K. Management of COPD exacerbations in primary care: a clinical cohort study. Prim Care Respir J. déc 2013;22(4):393-9.

58. Chen S-J, Yeh C-M, Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Chen T-J, et al. The Use of Benzodiazepine Receptor Agonists and Risk of Respiratory Failure in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. Sleep. 1 juill 2015;38(7):1045-50.

59. Johnson CF, Frei C, Downes N, McTaggart SA, Akram G. Benzodiazepine and z-hypnotic prescribing for older people in primary care: a cross-sectional population-based study. Br J Gen Pract. juin 2016;66(647):e410-5.

60. Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. Thorax. nov 1986;41(11):846-54.

61. Martinussen P, Halvorsen T. Benzodiazepine use in COPD: empirical evidence from Norway. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. août 2015;1695.

62. Bénard-Laribière A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, et al. Trends in incident use of benzodiazepines and Z-drugs in France from 2006 to 2012: a population-based study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26(2):162-9.

63. Airagnes G, Lemogne C, Renuy A, Goldberg M, Hoertel N, Roquelaure Y, et al. Prevalence of prescribed benzodiazepine long-term use in the French general population according to sociodemographic and clinical factors: findings from the CONSTANCES cohort. BMC Public Health [Internet]. 14 mai 2019 [cité 11 oct 2020];19. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518636/

64. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EFM, et al. Determinants of Depression in the ECLIPSE Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort. Am J Respir Crit Care Med. 1 mars 2011;183(5):604-11.

65. Chung W-S, Lai C-Y, Lin C-L, Kao C-H. Adverse Respiratory Events Associated With Hypnotics Use in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Medicine (Baltimore) [Internet]. 13 juill 2015 [cité 30 avr 2020];94(27). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504567/

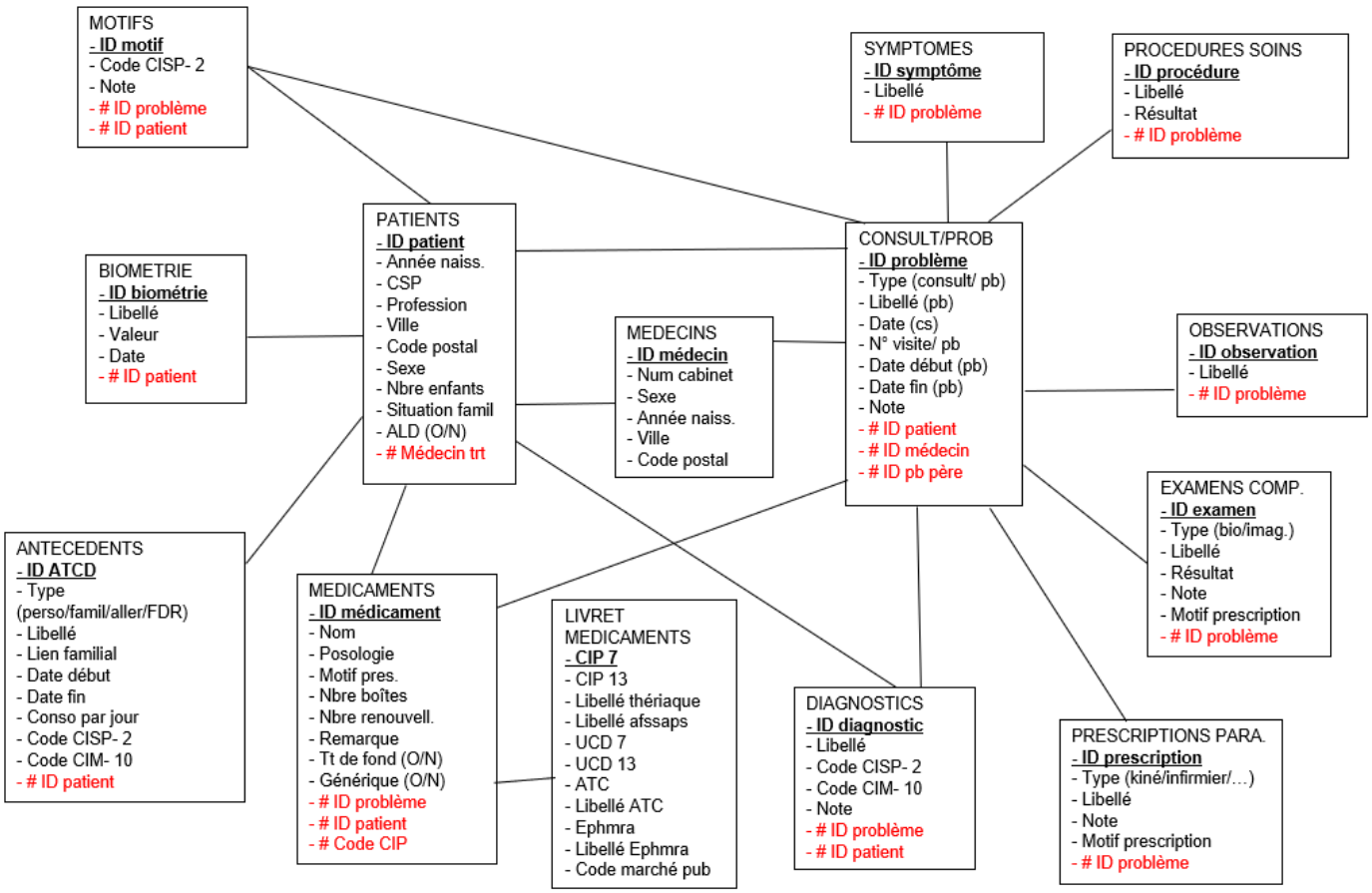
66. Kroll DS, Reyes Nieva H, Barsky AJ, Linder JA. Benzodiazepines are Prescribed More Frequently to Patients Already at Risk for Benzodiazepine-Related Adverse Events in Primary Care. J Gen Intern Med. mai 2016;31(9):1027-34.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Liste des données de la base de données PRIMEGE PACA

Catégorie de données		Données à recueillir
Caractéristiques du médecin		Nom, Prénom Sexe, année de naissance Ville et code postal
Caractéristiques du patient	Générales	Nom, Prénom Sexe, année de naissance, ville, code postal ALD, Médecin traitant
	Statut socio professionnel	Profession, nombre d'enfants, situation familiale Catégorie socio professionnelle
	Antécédents et facteurs de risque	Antécédents familiaux Antécédents personnels : date de début et de fin Facteurs de risque : date de début et de fin, consommation par jour
Caractéristiques de la consultation	Générales	Date de consultation, numéro consultation/visite, note
	Episode de soins	Données subjectives : motifs de la consultation, symptômes rapportés Données objectives recueillies par le médecin : biométries, observation Résultat de la consultation : diagnostic Prise en charge : Médicaments (nom, posologie, motifs de prescription, nombre de boîtes, nombre de renouvellements, remarques, traitement de fond, génériques Prescriptions paramédicales (type (kiné, infirmier…) et libellé, note, motif prescription) Examens complémentaires (type (biologie, imagerie) et libellé, résultat, note, motif prescription) Procédures effectuées lors de la consultation (procédure, résultat)

ANNEXE 2 : Modèle relationnel de la base de données PRIMEGE PACA



ANNEXE 3 : Classes ATC des traitements pharmacologiques et codes CISP-2 sélectionnés pour l'algorithme

Médicaments de la classe thérapeutique ATC R03 « Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires » spécifiques à la BPCO :

- R03AC Agonistes sélectifs des bêta2-adrénorécepteurs
- R03AK Adrénergiques en association avec des corticostéroïdes et d'autres principes actifs, à l'exclusion des anticholinergiques
- R03AL Adrénergiques en association avec un anticholinergique incluant les triple-associations avec des corticostéroïdes
- R03BB Anticholinergiques
- R03CC Agonistes sélectifs des bêta-2-adrénorécepteurs

Codes de la classification CISP-2 « psychologique » sélectionnés pour l'étude :

- Dépression : dépression (P76), sentiment de dépression (P03), suicide et tentative de suicide (P77)
- Anxiété : troubles et état anxieux (P74), sensation d'anxiété (P01), phobie trouble obsessionnel compulsif (P79), réaction de stress aigue (P02), syndrome de stress post traumatique (P82)
- Troubles du sommeil : perturbation du sommeil (P06)
- Alcoolisme chronique (P16)
- Démence : démence (P70) + perturbation de la mémoire (P20)
- Autres pathologies psychiatriques : usage abusif de drogue (P19), schizophrénie (P72), psychose affective (P73), trouble de la personnalité (P80), autre psychose (P98), anorexie mentale boulimie (P86), autre trouble psychologique (P99)

Médicaments de la famille des BZD anxiolytiques et hypnotiques de la classe thérapeutique ATC N05 « psycholeptiques » sélectionnées pour l'étude :

- N05BA anxiolytiques dérivés des benzodiazépines
- N05CD Hypnotiques et sédatifs dérivés des benzodiazépines
- N05CF Hypnotiques et sédatifs apparentés aux benzodiazépines

ANNEXE 4 : Liste des données extraites de la base PRIMEGE pour l'étude

Description de la population :

- Caractéristiques du patient :
    - Age, Sexe
    - Affection longue durée (oui/non)
    - Médecin traitant (oui/non)
    - Antécédents familiaux (notamment psychiatriques)
    - Antécédents personnels, nombre de comorbidités
    - Détails des comorbidités somatiques et psychiatriques chroniques
    - Calcul du score de Charlson
    - Facteurs de risques environnementaux (notamment statut tabagique)
    - Suivi par un spécialiste pneumologue (oui/non)

- Caractéristiques de consultation du patient :
    - Nombre de consultations, durée du suivi
    - Motifs de consultation, symptômes, observations, biométrie
    - Episodes infectieux respiratoires au cours du suivi
    - Prescriptions médicamenteuses : nombre global de traitements, nombre et classes médicamenteuses des traitements psychotropes et respiratoires utilisés dans la BPCO
    - Procédures : vaccins (grippe, pneumocoque)

NB : « autre traitement psychotrope » = médicaments pour aide au sevrage opiacé et alcoolique, anxiolytiques hors benzodiazépines, psychostimulants, homéopathie à visée psychiatrique)

Description des prescriptions de BZD :

- Caractéristiques des traitements médicamenteux par BZD :
    - Classe ATC et molécules prescrites
    - Demi-vie des BZD prescrites : courte (< 20 heures), longue (> 20 heures)

- Caractéristiques de la prescription médicamenteuse de BZD :
    - Nombre de BZD prescrites concomitantes
    - Nombre de BZD différentes prescrites au cours du suivi
    - Autres prescriptions concomitantes de traitement psychotrope
    - Durée de prescription
    - Calcul du nombre de boites/patient/année

ANNEXE 5 : Première ébauche d'article rédigé en anglais en vue de la publication dans la revue « European Respiratory Journal », sous réserve de l'accord des auteurs.

Patients with COPD and benzodiazepine prescription: a real-life approach through the general practitioners' electronic medical records

Marie Rousset-Bourdier, Dr Tiphanie Bouchez, Pr Pascal Staccini, Pr David Darmon, Dr Virginie Lacroix-Hugues

Abstract :
Introduction: COPD is a frequent, serious and expensive chronic respiratory disease. 82% of patients have comorbidities, especially psychiatric ones, leading to a decreased quality of life and an increased morbidity and mortality. Currently, there are no specific recommendations. These patients often receive a benzodiazepines prescription despite a significant iatrogenic risk. The use of electronic medical records from the PRIMEGE-PACA database allows to collect information from the consultations of 12 general practitioners. The objectives of this study are to describe the population with COPD from the PRIMEGE-PACA database, their psychiatric comorbidities and their benzodiazepines prescription, and to identify the determinants of the benzodiazepines prescription in this population.
Method: We did a descriptive, retrospective and cross-sectional study using the EMRs of general practitioners from the PRIMEGE-PACA database. Patients with COPD were identified in the database directly or by an algorithm that we built. The data from the consultations were then extracted for analysis.
Results: 346 patients with COPD were included. The prevalence of COPD among the population aged 40 and over was 0.97%. 49.1% of patients with COPD had at least one psychiatric comorbidity and 43% had a prescription for benzodiazepines. A significant part of benzodiazepines prescriptions didn't respect the guidelines. Patients with COPD likely to receive a prescription for benzodiazepines were rather women, with at least once more than 4 GP consultations per year, at least one psychiatric comorbidity, and at least one psychotropic treatment other than benzodiazepines.
Conclusion: Multidisciplinary and alternative therapeutic approaches should continue to be encouraged in primary care for the diagnosis and management of COPD and psychiatric comorbidities, with the aim of prescribing fewer benzodiazepines.

Keywords: "COPD", "comorbidities", "benzodiazepines", "general medicine", "electronic medical records"

INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic respiratory disease that is frequent, underdiagnosed, fatal, disabling, expensive and avoidable(1,2).

Both cost and impact do not consider comorbidities, whereas 82 % of patients with COPD had at least two or more(3). Among these comorbidities, 10 to 42 % of people with a stable COPD have a depression(4), 13 to 46 % of COPD outpatient an anxiety(5) and 78 % sleep disorders(6). Those psychiatric pathologies increase functional disable, mortality(7,8) and decrease quality of life (9). Yet they are underdiagnosed in COPD(10), and less than a third of patients with COPD and anxiety or depression would be treated as guidelines recommendations(11). According to the 2020 GOLD report(12), it is recommended to manage anxiety and depression in COPD patients as other patients and to purpose pulmonary rehabilitation. The meta-analyses of the Cochrane review(13,14) do not recommend any molecule and encourage non-pharmacological management. The NICE (National Institute for Health and Care Excellence) guide places the benzodiazepines (BZD) use of as a last resort(15). People with COPD have an increased iatrogenic risk with BZD use(16,17). BZD use is associated with a risk of all-cause mortality in the general population and especially for those with COPD(18,19) with a dose-dependent relationship(19,20) and an increased risk during chronic use(21). The main risk relates to adverse respiratory events, regardless of the severity of the COPD(16).
Despite these findings, 21% of French patients with COPD have at least one prescription for BZD, significantly more than other psychoactive substances(22). Their use is more frequent in people with more severe COPD, women, multimorbid patients, those with polypharmacy, and during COPD exacerbations(16,17). Prescriptions of BZD are too often inappropriate to guidelines, in the general population as for those with COPD, especially in the elderly (17,23,24).

Practice management of patients with COPD by general practitioners (GPs) can be studied using information from medico-administrative databases and electronic medical records (EMRs) (25,26). The medico-administrative databases mainly provide data on reimbursement of care, care contacts and recognition status of chronic long-term illness reimbursed at 100% (ALD), which limits the works (27).

The EMRs of GPs contain details of the reasons for consultation, history, physical examination, diagnosis and prescription of medication or otherwise. EMRs use improves identification and recruitment of patients, tracks those included remotely and reduces study costs(25). Data from different health insurance schemes have been used to estimate disease prevalence and drug reimbursement trends(28–30). Other studies have assessed the healthcare use and the costs associated with a pathology, or determined whether drug prescriptions may help identify patients at risk for a disease in particular(31,32).
In France, GPs are the main players in the care process for patients suspected of or suffering from COPD (33) and the first prescribers of BZD(24). Analysing data from the main elements of GPs consultations can help understand the place of the use of BZDs in the management of patients with COPD. Nationally, in France, there is no database collecting data from general medicine outpatient consultations. The PRIMEGE-PACA pilot project (Plateforme Régionale d'Information en MEdecine GEnérale) allowed the creation a database from EMRs of twelve liberal MG in the Provence Alpes Côte d'Azur (PACA) region (24). A medicine thesis has already studied the identification of patients with COPD in the PRIMEGE-PACA database (35) but no work has already been done about management of the iatrogenic risk of BZD in this population.

The objectives of this study were to describe the population with COPD from the PRIMEGE-PACA database, describe the psychiatric comorbidities and the prescriptions of BZD of these patients, and identify the determinants of the BZD prescription in patients with COPD in the PRIMEGE-PACA database.

METHODS

1. Study design and database conception

This is a descriptive, retrospective and cross-sectional study, based on a database of consultations conducted from January 1, 2012 to March 31, 2019 in the PACA region collected in the electronic medical records (EMR) of general practitioners (GPs).

The PRIMEGE-PACA database was created from EMRs of 12 voluntary GPs, practicing in different medical offices, recruited among the internship supervisors of the French Riviera University's Department of Education and Research in General Medicine (DERMG). The collected data (list in appendix 1) excluded data allowing the identification of patients to ensure their anonymity(34). A relational data model was then designed to integrate data and define the structure of PRIMEGE-PACA (see appendix 2). The database was developed in the MySQL® format (Structured Query Language) and is hosted at the CHU of Nice. All data from consultations from January 1, 2012 to December 31, 2018 - and up to March 31, 2019 for 6 GPs - were extracted. GPs coded the reasons for consultation and diagnoses during their visits using the CISP-2 (International Classification in Primary Care - 2nd version). The remaining data and variables (especially the free text) were coded a posteriori with an automatic procedure(36). To study pharmaceutic prescriptions, a table provided by the THERIAQUE drug database associated the CIP (Presentation Identifying Code) codes present in the EMRs, with the corresponding ATC (Anatomical, Therapeutic and Chemical Classification) code(34).

2. Development of the algorithm for patient identification

The study's first step was to identify the population with COPD within the database. Among these patients, we split those with or without psychiatric comorbidity on the one hand, and those with or without prescription of BZD on the other hand. The algorithm for these steps is available in figure 1.

a. Identification of patients with COPD

A first part of the patients suffering from COPD was directly identified, on the one hand thanks to the coded diagnosis of COPD in the "Diagnosis" field of the PRIMEGE-PACA database (CISP-2 code: R95 - CIM10 code: J44), and on the other hand through the identification of patients without a coded COPD diagnosis, presenting in the free text of the "Antecedents" field the terms "COPD" or "Chronic obstructive pulmonary disease".

Inclusion with standardized code is not sufficient to identify patients with COPD, because of a known under-coding by GPs(37). Various studies have studied the performance of an algorithm use in EMRs databases, to identify people at risk of COPD or with unknown COPD. These algorithms variably

associated several types of data: those which combined several criteria had better detection than those which treated each item individually, and were able to alleviate the lack of coding by GPs (26,31,37,38). In 2018, C. Martin developed an algorithm to identify and describe patients with COPD in two general medicine EMRs databases, including PRIMEGE-PACA(35). Patients had been identified by their GP in their EMR for 21% and by the algorithm for 79%. The literature has shown that physicians can use the terms "Broncho pneumopathy" and "chronic bronchitis" as equivalent to "COPD". We therefore identified patients whose records included these terms in the “antecedents” field free text . Then we chose the patients with at least one prescription from the ATC R03 therapeutic class (Drugs for obstructive airway diseases (list in Appendix 3). Finally, the complete free text of the antecedents and health problems of these files was reread by the investigator MRB : the patients for whom the free text confirmed the diagnosis of COPD retained by the GP were included and the patients for whom the data suggested another diagnosis than COPD or without enough argument to conclude were excluded. We finally set together patients identified thanks to the coding and thanks to the algorithm to obtain the total population with COPD in our study.

b. Identification of patients with psychiatric comorbidity

Among the population identified with COPD, we identified patients with psychiatric comorbidities. We chose to study the most frequent in adults: depression, anxiety, sleep disorders, chronic alcoholism, dementia, other psychiatric pathologies. The diseases were searched for in the EMRs by their CISP-2 code (see appendix 3). Then two sub-samples were formed: patients with COPD with and without psychiatric comorbidity.

c. Identification of patients with a benzodiazepine prescription

We identified in the population with COPD patients who had at least one prescription for BZD, BZD derivative, or related BZD from the ATC N05 therapeutic class (see appendix 3). We obtained two groups: those who had received at least one prescription for BZD (group "BZD") and those who never had (group "without BZD").

3. Description of identified populations and BZD prescriptions

We have chosen from the available data in PRIMEGE-PACA database (see appendix 1) those necessary to describe the profile of the population with COPD, and the characteristics of BZD prescriptions (see appendix 4). BZD misuse has been defined according to the French recommendations of the Haute Autorité de Santé (HAS) (67,68). Treatment durations with anxiolytic BZD greater than 12 weeks and hypnotic BZD greater than 4 weeks were considered inappropriate. Then we compared these results between each group. (cf. statistical analysis).

4. Data extraction

A public health doctor (VLH), also a computer engineer, developed the computer scripts for the algorithm queries and made the queries in the PRIMEGE-PACA database. Lookups matching the criteria of the algorithm were extracted using SQL® procedures. The consultation data of the EMRs PRIMEGE-PACA database concerning selected patients were then collected and analysed according to the elements described above (patient characteristics, and BZD prescriptions).

5. Statistical analysis

All the data were classified in an Excel spreadsheet. We performed a descriptive analysis of the population with COPD identified in the PRIMEGE-PACA database, then of patients with and without psychiatric comorbidity. To identify the determinants of BZD prescription in patients with COPD, we compared the characteristics of patients with COPD who had a prescription for BZD and those without. Chi2 and Fischer tests were performed for the qualitative variables. Student's t test was performed for the quantitative variables. The threshold of statistical significance was set at $p < 0.05$. We used Odd Ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). The groups without psychiatric comorbidities and without BZD prescription were used as a reference. Univariate analyses were performed to select significant variables (MRB) followed by a multivariate (upstream selection) approach (PS), to adjust potential confounders. Descriptive statistics were compiled to describe the characteristics of the BZD prescription content (MRB). The results were analysed using Microsoft Excel® and Jamovi® software.

6. Regulatory procedures

A declaration concerning the PRIMEGE-PACA database was made to the National Commission for Informatics and Freedoms (CNIL), under number 1585962, as a database for the purposes of evaluation and analysis of GPs practices.

RESULTS

1. Study selection

346 patients with COPD were identified and included from the PRIMEGE-PACA database. The COPD prevalence on population over 40 years from the whole database was 0.97%. Flow diagram is presented in figure 2. We identified 124 (35.8%) patients directly and 222 (64.2%) thanks to the algorithm (512 patients identified on free text diagnosis, 251 confirmed by drug prescription, 222 confirmed by full EMR reading). A total of 11344 consultations had been split for each analysis group.

2. Characteristics of population with COPD in PRIMEGE-PACA database

The characteristics of the patients with COPD included are summarized in table 1. Overall, 58.4% were man (n=202). The mean age was 66.7 years (+/-12.1). The mean duration of follow-up was three years and ten months (1400 days). The population had mean 7.4 (+/-4.9) consultations/year, and 78.6% (n =272) had once more than 4 consultations/ a year. Fifty-seven percent reported a referent GP and 59% a status of chronic long-term illness reimbursed at 100 % (ALD). Concerning tobacco, 68.8% were smokers, 28.8% had stopped and 2.4% never smoked. there was an average of 5 (+/3.3) somatic chronic comorbidities. The more frequent were high blood pressure (44.8%), rheumatologic diseases (42,1%), hepatic and colic diseases (28,6%). The mean multimorbidity score of Charlson was 2.58 (+/- 1.84) (i.e. 50 to 77% of survival at 10 years). One hundred seventy patients (49,1%) had at least one psychiatric comorbidity. Most psychiatric diagnoses were only mentioned in the EMRs free text (59.2%). Patients had mean 4.2 (+/-2) medications by prescription. One hundred eighty (52.0%) had at least one psychotropic medication prescription. The overall population with COPD had a mean of 2,1 respiratory exacerbation during follow-up, mostly acute bronchitis (27.4%). 37.9% received at least one vaccine, and 31.5% had a pneumological follow-up.

3. Characteristics of population with COPD and psychiatric comorbidity

One hundred seventy patients with COPD had at least one psychiatric comorbidity (49.1 %), (table 1). Woman (50.6%) were significatively more prevalent than men (49.4%). Mean age was 65.9 (+/- 12.8) years. Patients with psychiatric comorbidity had a higher healthcare use than the other group. Smoking status was comparable between the two groups. Patients with psychiatric comorbidities had significatively more chronic somatic diseases associated (mean 5.89 +/- 3.48 vs 4.18 +/- 2.8). Although, total number of medications, Charlson's score and ALD status weren't significatively different between patients. Patients with COPD and psychiatric comorbidities were more not to have respiratory treatment than others groups (i.e. 9.4%). Respiratory events, vaccine procedure and pneumological follow-up were comparable between the two groups. Population with COPD and psychiatric comorbidity had mean 1.56 (+/-0.86) psychiatric disease. The more frequent were chronic alcoholism (49.4%), depression (44.1%), sleep disorders (22.9%) and anxiety (21.8%). They had significatively more psychotropic medication prescriptions, yet 45.3% never had one. The most prescribed psychoactive medications were BZD (61.8%), then antidepressant (38.8%) and other treatments (30.0%). We noticed that 56 patients without psychiatric diagnosis had a psychotropic medication prescription – and that all mood regulators were documented prescriptions.

4. Description of the BZD prescriptions content

Throughout the study period, 81 % of our population with COPD (n=119) had at least one prescription of anxiolytic, 59.2 % (n=87) of hypnotic, and 50.3 % (n=74) both (table 2). Among patients with a BZD prescription 71.4 % had a psychiatric comorbidity reported in their file: depression (38.1 %), chronic alcoholism (27.9 %), sleep disorders (24.5 %) and anxiety (21.8 %). Anxiolytic BZD were prescribed to 73.2 % of the patients with depression and 71.8% to those with anxiety, whereas hypnotic BZD were prescribed to 61.1% of patients with sleep disorders. Patients received an average of 13.9 (+/- 19) prescriptions of BZD during their follow-up. The more prescribed BZD were zopiclone (18.7% of total

BZD), zolpidem (18%), oxazepam (15%), and bromazepam (14%). Global mean of 41.7 (+/- 67,0) medicine boxes of BZD/ patient /year were delivered, essentially anxiolytic BZD boxes (mean 26.8 (+/- 54.5) then hypnotic BZD boxes (mean 15.2 +/-29.0). Twenty-one-point eight percent had a concomitant prescription of several BZD. The same molecule of BZD has been prescribed during the whole follow-up for 53.1% of the patients. Most of the BZD prescribed (73.1%) had short half-life (49.1% of anxiolytic BZD, 100% of hypnotic BZD). Duration of prescription was inferior to 12 weeks for 32.8% of anxiolytic BZD, and inferior to 4 weeks for 21% of hypnotic BZD.

5. Determinants of BZD prescription for population with COPD in PRIMEGE-PACA database

In our work, 43,0% (n=147) of the population had at least one BZD prescription during follow-up time, (Table 3). Women accounted significatively for 53.1% of the BZD-group in univariate analysis (vs 33.2% in the free-BZD group) (p=0.0002). Age wasn't correlated with BZD prescription. Mean duration of follow-up was significatively higher in BZD-group only in univariate analysis. Meeting the GP more than 4 times a year, at least once during follow up, was associated with BZD prescription in univariate analysis. It also showed that patients with BZD reported more significatively a referent GP. There was no interaction between smoking status and BZD prescription. The occurrence of chronic somatic comorbidities was significatively higher in the BZD-group. Having 0 to 2 comorbidities was significatively protective towards BZD prescription, comparatively with having 3 or more. Furthermore, there were no difference between BZD-group and reporting an ALD, neither having any chronic somatic comorbidity. Patients with COPD and BZD prescription had significatively more psychiatric comorbidities (71.4% vs 32.7%) in univariate analysis ($p < 0.0001$), mainly represented by depression (38.1 vs 9.6%), anxiety (21.8% vs 2.5%), sleep disorders (24.5% vs 1.5%), and other psychiatric diseases (6.8% vs 1.5%). Patients with COPD and BZD prescription were prescribed significatively more medication (mean 4.9 +/-2.2 medications by prescription and by patient, vs 3.7 +/-1.7). The same observation existed for psychotropic medications (except BZD): 64% of BZD-group had at least a prescription (16.6% in the other group). Each psychotropic medication, except mood stabilizer, was more prescribed and associated with BZD-group in univariate analysis. Patients with COPD and with BZD had significatively more often a respiratory medication prescription in univariate analysis, including LABA/LAMA, bitherapy, smoking cessation treatment. There were no differences between the two groups concerning total number of respiratory events, neither vaccine procedures nor pneumological follow-up. However, having at least one acute bronchitis or COPD exacerbation was significative in univariate analysis (p=0.007 and p=0.002 respectively).
Multivariate analysis (table 4) showed a persistent association for patient with COPD with a BZD prescription and being a women (p= 0.037, OR 1.7849, 95% IC [10.3-3.07]), meeting the GP more than 4 times a year at least once during follow up (p=0, OR 4.44, 95% IC [2.06-9.57]), having 0 to 2 comorbidities (p= 0.006 OR 0.49, 95% IC [0.29-0.85]), having at least one psychiatric comorbidity (p= 0, OR 3.23, 95% CI [1.87-5.59]) and having at least one psychotropic medication (p=0, OR 1.00, 95% IC [3.99-12.26]). Reporting a referent GP, having at least one acute bronchitis or COPD exacerbation weren't significative any more in multivariate analysis (p= 0.063, p=0.47 respectively).

DISCUSSION

We identified 346 patients with COPD in PRIMEGE-PACA database, from January 1st, 2012 and March 31, 2019, i.e. a prevalence of 0.97% of COPD in patients aged 40 years and more. One hundred seventy Patients with COPD (49.1%) had at least one psychiatric comorbidity. Forty-three percent (n=147) of the population with COPD had at least one benzodiazepine (BZD) prescription during follow-up time. Patients with COPD who received a BZD prescription were more susceptible to be woman, have a heavy health care consumption, comorbidities (especially psychiatric) and at least one prescription of psychotropic medication (except BZD).

In our study, the prevalence of COPD was 0.97% of the patients of 40 years old and more. Only 6 patients were under 40, constituting a minimal bias, so we decided to compare our data with existing rates of literature in population aged 40 and more. Our prevalence is much lower than in previous studies which reported one between 7.5%(33) and 16%(39,40). Martin(35) found a COPD prevalence of 9.7% in PRIMEGE-PACA database. These discordances can be explained by several reasons: important general underdiagnosis, heterogeneity of the methods (age and tobacco status of the population studied) and of definitions of COPD, lack of coding by the general practitioners in PRIMEGE-PACA database, performance of our algorithm (including selection of the most severe patients with COPD in our work, only 20 patients being without respiratory COPD treatment). A standardization of population used to define prevalence of COPD, especially the age, could ease comparison in studies.

Most of our data are consistent with existing studies, suggesting that PRIMEGE-PACA database has a representative population of patients with COPD. Overall, our sociodemographic characteristics comforted the literature: COPD was more frequent in men (58.4% of men in our sample) and mean age was 66.7 years(41,42). We had little more women than previous studies, likely mainly due to women's COPD prevalence which tends to catch up with the men's one with years and they consult more often their GP than men. Our population with COPD had an heavy healthcare use (more than 4 consultations with a GP a year), also confirmed by previous data(35,43,44). Rate of status of chronic long-term illness reimbursed at 100% (ALD) was higher than in Fuhrman's report in 2003 in France (43) (59% vs 44.1%), but prevalence of chronic diseases has raised and ALD list has evolved in the meantime. As expected, a large part of our patients with COPD were active smokers. As in others studies, patients with COPD were multimorbid, with high Charlson comorbidity score (35,45–48) and high blood pressure on top of list (35,45–47). This reinforce the guideline for detection and special attention to comorbidities in the overall management of the COPD. We highlighted a large proportion of psychiatric comorbidities in our patients with COPD, also reported by a lot of studies(8,11,47,49). This rate was however less important in our study than in literature, probably due to a lack of coding in PRIMEGE-PACA database (59.2% of psychiatric diagnoses were mentioned in the EMRs free text) and their general underdiagnosis (identic symptoms with COPD)(7,10). More comorbidities involve more medications: as in literature(48), 45.7 % of our patients with COPD had more than 4 medications by prescription. Pharmacovigilance is needed, especially in population with COPD, because of association with more side effects and medication adherence problems(50). Although, we didn't report COPD respiratory treatments with the same method as in others studies(46,50), results were comparable: only 5.8% of our population with COPD didn't had a respiratory prescription and 88.4% had at least one background respiratory treatment. Patients with COPD were more likely to have a psychotropic prescription (especially BZD and antidepressant), in literature as in our work, concerning half of them(22,35), linked to higher prevalence of psychiatric comorbidities. Compared to existing studies(46,57), we had less patients with at least one COPD exacerbation, probably due to 24,3 % of the respiratory events that wasn't categorized because not coded or mentioned in free text in the EMR. Less than 30% of our patients with COPD had an influenza and pneumococcal vaccine coverage, less than a French study(51) in 2009 which had also low rates, despite importance of vaccination procedures in COPD management. We didn't find any comparison in literature concerning pneumological follow-up.

A half of our population with COPD (49.1%) had at least one psychiatric comorbidity. Among these patients, rates of anxiety, depression, and sleep disorders were less important in our study than in literature(4,5,8,53), probably due to a lack of coding in PRIMEGE-PACA database (59.2% of psychiatric diagnoses were mentioned in the EMRs free text) and known underdiagnosis(7,10). We found only one reference(52) consistent with our important rate of chronic alcoholism. Women had more psychiatric comorbidities, as in literature(11,53). Mean age was consistent and wasn't a risk factor in studies(11,54) and in our work. Existing literature confirmed the heavier healthcare use found for these patients(7,41,53), concordant with the burden of somatic chronic comorbidities found in our study as in previous works(7,11). These observations are also true in general population, involving regular assessment of psychiatric disorders during whole COPD follow-up and for multimorbid patients. Patients with COPD and psychiatric comorbidities presented significantly more comorbidities, particularly rheumatologic and / or articular, which is consistent with the literature (lower quality of life and pain are risk factors for anxiety and depression)(7,55). Despite it is proved that patients with COPDs with active smoking are more likely to suffer from psychiatric problems(52,56), and 68.9% of our population with COPD and psychiatric comorbidities were smokers, we didn't find significative association. Moreover, patients with psychiatric comorbidity had more respiratory events than those without, but this was non-significant and in contradiction with literature(57). These differences for tobacco and respiratory events could be due to a lack of report and coding in PRIMEGE-PACA database of psychiatric condition. We found that polypharmacy wasn't correlate in univariate analysis to psychiatric comorbidities in population with COPD, unlike COPD respiratory and psychotropic (especially BZD and antidepressant) medications. Concerning respiratory medication, we didn't find comparative data, however, severe patients with COPDs had more anxiety and depression(11,52,53,53).

There was a large proportion (43%) of patients with COPDs with a BZD prescription in our study. This is more than in general population (13,4 % in France)(24) and in other studies in population with COPD(17,18,22,58). We had also higher rates than literature concerning anxiolytic BZD (81%), hypnotic BZD (59.2%) and both of them (50.9%)(50,58,60). The overall prevalence rate of each BZD prescription varied considerably across databases(19,58,59). All these differences could be explained by low

effectives, method of identification of patients with COPDs in our work and to diverse habits of physicians and countries(29). Most studies(24,61) use DDD (defined daily dosage) as unit, making it difficult to compare our results. There were an important number of inappropriate prescriptions of BZD, in our study as in literature : lot of BZD with long half-life (17,62), concomitant BZD prescriptions(17,24,59), long dispensation duration, especially for hypnotics BZD(17,24), BZD prescription without psychiatric disease mentioned in EMR.

Our study found common and discordant points after multivariate analysis concerning determinants of BZD prescriptions in PRIMEGE-PACA COPD population. As in literature women were more susceptible to have BZD prescription (in general and in population with COPD)(17,19,21,24), especially because they had more psychiatric comorbidities(8,11,47,49). Age wasn't a determinant, some studies found that older people had more BZD prescriptions(24,59), whereas some didn't found association(17,21). Our study and all previous works in general population(21,30,63) confirmed that heavy healthcare use (hospital and primary care) is associated with BZD prescription. There is no specific data for patients with COPD with BZD in literature, however population with COPD with comorbid depression or anxiety is known for an important healthcare use(7,41,64). Tobacco was not associated to BZD prescription in population with COPD in our work, in contrast with previous publications in general population (21,65) and tobacco association with anxiety and depression in COPD (20,49,55,56). The important volume of missing data for smoking status in our database can explain our non-significance. Patients with multimorbidity, especially psychiatric diseases, were likely to have BZD prescription as previously demonstrated(17,24,65). On the contrary, Charlson's comorbidity score wasn't significant in our study, unlike in previous studies(16,17). We can suppose that PRIMEGE-PACA data aren't complete enough to reach performant qualitative scores. As in previous studies(22,24,62), patients having other psychotropic medication prescriptions, had more BZD prescription. We didn't do multivariate analysis for global polypharmacy so we couldn't conclude. COPD respiratory treatments were not associated with BZD prescription in our univariate and multivariate analysis. However, in literature, polypharmacy and severe COPD are determinants of BZD prescription(17,56). Finally, our data didn't show an association between BZD prescription and respiratory events while large risk of adverse respiratory outcomes have been demonstrated before(17,24,58,65). This can be due to uncomplete data (23.4%) for characterizing all respiratory events.

Our study has several limits. First, the choice of methods: it's a retrospective observational study, with low number of patients. Our algorithm of detection of patients with COPDs in PRIMEGE-PACA database should be improved by COPD diagnosis objective assessment and including COPD low grade patients. We studied characteristics and determinants of BZD but it isn't the real reflection of BZD use: patients should have other sources of drug delivery, or not respecting posology(66,69). To compare, we could use the National Health Data System (SNDS), which reflects pharmacy's delivery. About COPD diagnosis, we didn't use respiratory function test's results as inclusion criteria because of important missing data in database. That suggests an important declarative diagnosis, by patient or GP, less reliable but representative of daily care. Moreover, only twelve GPs are included in database, and they are all teaching at Côte d'Azur university. This contributes to a selection bias and representativity problem. Another bias lies in the use of data from EMRs, which leads to coding or failure to provide information, and even to coding errors. GPs' lack of time required to complete coding, practice and knowledge of classifications, can be significant obstacles to the coding use. We didn't analyse global trends of BZD prescriptions. French BZD rules of prescription have changed during the study and could have been responsible of changes in BZD prescription habits(24). We didn't study BZD prescriptions by subgroups, Defined Daily Dosage (DDD) neither individual trajectories of prescriptions, high doses, which limited analysis and comparison with other studies. We didn't compare practices between GP, despite it has be described as a variability factor of BZD prescription(29).

Our work has several strengths. First, the coherence between our results on population with COPD and literature reinforce validity and representativity of PRIMEGE-PACA database, despite limits previously quoted. Using EMR's data collected during consultations directly from GPs is rare in France, and an insight of management of COPD in general practice: it is real and daily practice. Most of the studies about COPD and BZD are in hospital or using medico administrative databases. Second, it highlighted a complete profile of whole French patients with COPD, and a sub analysis for those with psychiatric comorbidities and BZD prescription. This should help to identify patients at risk of psychiatric problems and avoid inappropriate BZD prescriptions. To our knowledge, there are a very few studies focus on BZD prescriptions in the population with COPD, moreover in France (we didn't find any). This study is innovant and offers a new and specific eye on this problematic.: we brought new data about details of

frequent respiratory events in general practice, referent general practitioner and long during affection report, vaccination against influenza/ pneumococcus specialised pneumologist follow-up. Moreover, most of the studies about BZD and COPD were targeting a specific population: our work treats about global population with COPD, with an overall vision. Third, we purpose an algorithm to identify patients with COPD, which should be reused in future for other works.

A significant part of BZD's prescriptions did not respect the guidelines. The frequency of psychiatric comorbidities and prescriptions of BZD in patients with COPD, combined with the absence of specific guidelines for COPD, again raises the question of GP management of anxiety, depression and sleep disturbances in COPD in primary care. Patient and prescription profiles have been established and may help in the future to identify patients who may have a prescription for BZD and to strengthen vigilance and procedures for individualized comparison of risks and expected benefits. For this, coding in EMRs is important, as are diagnoses of COPD and psychiatric problems. This calls into question the care organization around the co-morbidities of COPD in primary care: consultation dedicated to co-morbidities, multidisciplinary team with delegation of certain acts to other profiles of health professionals (Asalée nurse, advanced practice nurse, assistant medical). These ones could continue to develop global health checks, such as spirometry, or regular assessments of pathologies and quality of life by validated tools or scores - and strengthen patient education on COPD and its comorbidities, support on withdrawal in BZD. Another perspective might be not to initiate a new treatment with BZD, but also to promote stopping BZD and encourage alternatives. Management other than the use of BZDs has already been studied but little developed in practice: pulmonary rehabilitation, non-pharmacological therapies, and "safe" pharmacological treatments. A French revaluation of acts of respiratory physiotherapy was also recently voted in this perspective. A new “COPD plan” should see the light of day soon, with the hope of more precise recommendations on the management of psychiatric comorbidities in patients with COPD.

Bibliography :

1. Ministère de la Santé et des solidarités. Programme d’actions en faveur de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) : « Connaître, prévenir et mieux prendre en charge la BPCO ». [Internet]. 2005. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_bpco.pdf

2. Collège des Enseignants de Pneumologie. Item 205 - BronchoPneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) [Internet]. 2018. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2018/09/item_205_BPCO_2018.pdf

3. Barnett K. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. 2012;380:7.

4. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, et al. Anxiety and Depression in COPD - Current Understanding, Unanswered Questions, and Research Needs. Chest. oct 2008;134(4 Suppl):43S-56S.

5. Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety Disorders in Patients With COPD: A Systematic Review. Respir Care. 1 mai 2013;58(5):858-66.

6. Price D, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013;8:595-603.

7. Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. Int J Geriatr Psychiatry. 2010;25(12):1209-21.

8. Pumar MI, Gray CR, Walsh JR, Yang IA, Rolls TA, Ward DL. Anxiety and depression—Important psychological comorbidities of COPD. J Thorac Dis. nov 2014;6(11):1615-31.

9. Ninot G. L’anxiété et la dépression associées à la BPCO : une revue de question. Rev Mal Respir. juin 2011;28(6):739-48.

10. Rodriguez-Roisin R, Garcia-Aymerich J. Should we exercise caution with benzodiazepine use in patients with COPD? Eur Respir J. 1 août 2014;44(2):284-6.

11. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. Eur Respir Rev. 1 sept 2014;23(133):345-9.

12. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (2020 Report) [Internet]. 2020 [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf

13. Pollok J, van Agteren JE, Carson-Chahhoud KV. Pharmacological interventions for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 19 2018;12:CD012346.

14. Usmani Z, Carson K, Cheng J, Adrian J, Smith B. Pharmacological interventions for the treatment of anxiety disorders in chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2011 [cité 12 mars 2020];11. Disponible sur: https://www-cochranelibrary-com.proxy.unice.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008483.pub2/full

15. Nice Institute for health and Care Excellence(NICE). Depression in adults with a chronic physical health problem recognition and-management - Nice Guideline [Internet]. 2009. Disponible sur: https://www.nice.org.uk/guidance/cg91/resources/depression-in-adults-with-a-chronic-physical-health-problem-recognition-and-management-pdf-975744316357

16. Vozoris NT, Fischer HD, Wang X, Stephenson AL, Gershon AS, Gruneir A, et al. Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. Eur Respir J. 1 août 2014;44(2):332-40.

17. Vozoris NT, Fischer HD, Wang X, Anderson GM, Bell CM, Gershon AS, et al. Benzodiazepine Use among Older Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Drugs Aging. 1 mars 2013;30(3):183-92.

18. Vozoris NT. Do benzodiazepines contribute to respiratory problems? Expert Rev Respir Med. 1 déc 2014;8(6):661-3.

19. Ekström MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. The British Medical Journal [Internet]. 348: g445. janv 2014 [cité 13 mars 2020]; Disponible sur: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.unice.fr/pmc/articles/PMC3906915/

20. Tselebis A, Pachi A, Ilias I, Kosmas E, Bratis D, Moussas G, et al. Strategies to improve anxiety and depression in patients with COPD: a mental health perspective. Neuropsychiatr Dis Treat. 9 févr 2016;12:297-328.

21. Palmaro A, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Benzodiazepines and risk of death: Results from two large cohort studies in France and UK. Eur Neuropsychopharmacol. oct 15;25(10):1566-77.

22. Cabibel V, Alexandre F, Oliver N, Varray A, Héraud N. Psychoactive medications in chronic obstructive pulmonary disease patients: From prevalence to effects on motor command and strength. Respir Med. 1 nov 2019;159:105805.

23. Hazard A, Fournier L, Rossignol L, Pelletier Fleury N, Hervé C, Pitel T, et al. A top 5 list for French general practice. BMC Fam Pract [Internet]. 9 août 2020 [cité 22 oct 2020];21. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7416409/

24. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Rapport [Internet]. 2017. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/content/download/103771/1314799/version/4/file/ANSM_Rapport_Benzo_2017-2.pdf

25. Cowie MR, Blomster JI, Curtis LH, Duclaux S, Ford I, Fritz F, et al. Electronic health records to facilitate clinical research. Clin Res Cardiol. 2017;106(1):1-9.

26. Rimland JM, Abraha I, Luchetta ML, Cozzolino F, Orso M, Cherubini A, et al. Validation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) diagnoses in healthcare databases: a systematic review protocol. BMJ Open. 01 2016;6(6):e011777.

27. Chevreul K, Renaud T, Sermet C. Faisabilité d'un système d'information public sur la médecine de ville. 2006;206.

28. MC Delmas, Boussac Zarebska M, Houot M, Lauzeille D, Iwatsubo Y, Fuhrman C. L'apport des bases médico-administratives dans la surveillance des maladies respiratoires chroniques en France. Bull Epidémiologique Hebd. 19 déc 2013;30-5.

29. Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, Oliva B, Alvarez Y, Gardarsdottir H, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25(S1):56-65.

30. Rosman S, Marc LV, Nathalie P-F. Gaining insight into benzodiazepine prescribing in General Practice in France: a data-based study. BMC Fam Pract. 11 mai 2011;12:28.

31. Mapel DW, Frost FJ, Hurley JS, Petersen H, Roberts M, Marton JP, et al. An Algorithm for the Identification of Undiagnosed COPD Cases Using Administrative Claims Data. J Manag Care Pharm. juill 2006;12(6):458-65.

32. Alexopoulos GS, Raue PJ, Sirey JA, Arean PA. Developing an intervention for depressed, chronically medically ill elders: a model from COPD. Int J Geriatr Psychiatry. 2008;23(5):447-53.

33. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide du parcours de soins - BronchoPneumopathie Chronique Obstructive [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_bpco_finale.pdf

34. Lacroix-Hugues V, Schuers M, Pradier C, Staccini P, Letrilliart L, Darmon D. Utilisation des enregistrements médicaux électroniques dans le cadre du projet PRIMEGE PACA. Exercer. mai 2018;143:197-203.

35. Martin C. Prise en charge de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive en médecine générale : analyses de bases de données de Dossiers Médicaux Electroniques. UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen; 2018.

36. Lacroix-Hugues V. Utilisation des enregistrements médicaux électroniques, exemple d'utilisation dans le cadre du projet PRIMEGE PACA; quels sont les principaux motifs de recours, diagnostics et prescriptions en soins primaires. :71.

37. Lee TM, Tu K, Wing LL, Gershon AS. Identifying individuals with physician-diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in primary care electronic medical records: a retrospective chart abstraction study. NPJ Prim Care Respir Med [Internet]. 15 mai 2017 [cité 13 nov 2019];27. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5435091/

38. Smidth M, Sokolowski I, Kærsvang L, Vedsted P. Developing an algorithm to identify people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) using administrative data. BMC Med Inform Decis Mak. 22 mai 2012;12:38.

39. Quach A, Giovannelli J, Chérot-Kornobis N, Ciuchete A, Clément G, Matran R, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011–2013. Respir Med. 1 déc 2015;109(12):1553-61.

40. Atsou K, Annesi-Maesano I, Chouaid C. REVUE GENERALE - BPCO: définition, prévalence, étiologie et évaluation médico-économique. 2012;

41. Panagioti M, Scott C, Blakemore A, Coventry PA. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 13 nov 2014;9:1289-306.

42. Ana S.M. Afonso; Katia M.C.Verhamme; Miriam C.J.M.; Sturkenboom Guy; G.O.Brusselle. COPD in the general population: Prevalence, incidence and survival. Respiratory Medicine. Volume 105, Issue 12. déc 2011;1872-84.

43. Fuhrman C, Roche N, Vergnenègre A, Chouaid C, Zureik M, Delmas MC. Bronchite chronique: prévalence et impact sur la vie quotidienne. Anal Données L'enquête Santé Insee. 2002;2003:37.

44. Ferré A, Fuhrman C, Zureik M, Chouaid C, Vergnenègre A, Huchon G, et al. Chronic bronchitis in the general population: Influence of age, gender and socio-economic conditions. Respir Med. 1 mars 2012;106(3):467-71.

45. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 15 juill 2012;186(2):155-61.

46. Ställberg B, Janson C, Johansson G, Larsson K, Stratelis G, Telg G, et al. Management, morbidity and mortality of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS). Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group. mars 2014;23(1):38-45.

47. Chetty U, McLean G, Morrison D, Agur K, Guthrie B, Mercer SW. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care. Br J Gen Pract. mai 2017;67(658):e321-8.

48. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, McQueenie R, Lee D, Gallacher KI, et al. Examining patterns of multimorbidity, polypharmacy and risk of adverse drug reactions in chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional UK Biobank study. BMJ Open [Internet]. 14 janv 2018 [cité 25 oct 2020];8(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5781016/

49. Pelgrim CE, Peterson JD, Gosker HR, Schols AMWJ, van Helvoort A, Garssen J, et al. Psychological co-morbidities in COPD: Targeting systemic inflammation, a benefit for both? Eur J Pharmacol. janv 2019;842:99-110.

50. Dhamane AD, Schwab P, Hopson S, Moretz C, Annavarapu S, Burslem K, et al. Association between adherence to medications for COPD and medications for other chronic conditions in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 22 déc 2016;12:115-22.

51. Jebrak G. Recommandations et prise en charge de la BPCO en France : les recommandations sur la prise en charge de la BPCO ne sont pas suivies dans la vraie vie ! Rev Mal Respir. 1 janv 2010;27(1):11-8.

52. Chaudhary SC, Nanda S, Tripathi A, Sawlani KK, Gupta KK, Himanshu D, et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. Lung India Off Organ Indian Chest Soc. avr 2016;33(2):174-8.

53. Yohannes AM, Kaplan A, Hanania NA. Anxiety and Depression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Recognition and Management. Cleve Clin J Med. 1 févr 2018;85(2 suppl 1):S11-8.

54. Zhang MWB, Ho RCM, Cheung MWL, Fu E, Mak A. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. Gen Hosp Psychiatry. 1 mai 2011;33(3):217-23.

55. Blakemore A, Dickens C, Guthrie E, Bower P, Kontopantelis E, Afzal C, et al. Depression and anxiety predict health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 20 mai 2014;9:501-12.

56. lyer AS, Holm KE, Bhat SP, Kim V, Kinney GL, Wamboldt FS, et al. Symptoms of Anxiety and Depression and Use of Anxiolytic-Hypnotics and Antidepressants in Current and Former Smokers with and without COPD - A Cross Sectional Analysis of the COPDGene Cohort. J Psychosom Res. mars 2019;118:18-26.

57. Sundh J, Efraimsson EÖ, Janson C, Montgomery S, Staällberg B, Lisspers K. Management of COPD exacerbations in primary care: a clinical cohort study. Prim Care Respir J. déc 2013;22(4):393-9.

58. Chen S-J, Yeh C-M, Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Chen T-J, et al. The Use of Benzodiazepine Receptor Agonists and Risk of Respiratory Failure in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. Sleep. 1 juill 2015;38(7):1045-50.

59. Johnson CF, Frei C, Downes N, McTaggart SA, Akram G. Benzodiazepine and z-hypnotic prescribing for older people in primary care: a cross-sectional population-based study. Br J Gen Pract. juin 2016;66(647):e410-5.

60. Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. Thorax. nov 1986;41(11):846-54.

61. Martinussen P, Halvorsen T. Benzodiazepine use in COPD: empirical evidence from Norway. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. août 2015;1695.

62. Bénard-Laribière A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, et al. Trends in incident use of benzodiazepines and Z-drugs in France from 2006 to 2012: a population-based study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26(2):162-9.

63. Airagnes G, Lemogne C, Renuy A, Goldberg M, Hoertel N, Roquelaure Y, et al. Prevalence of prescribed benzodiazepine long-term use in the French general population according to sociodemographic and clinical factors: findings from the CONSTANCES cohort. BMC Public Health [Internet]. 14 mai 2019 [cité 11 oct 2020];19. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518636/

64. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EFM, et al. Determinants of Depression in the ECLIPSE Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort. Am J Respir Crit Care Med. 1 mars 2011;183(5):604-11.

65. Chung W-S, Lai C-Y, Lin C-L, Kao C-H. Adverse Respiratory Events Associated With Hypnotics Use in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Medicine (Baltimore) [Internet]. 13 juill 2015 [cité 30 avr 2020];94(27). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504567/

66. Kroll DS, Reyes Nieva H, Barsky AJ, Linder JA. Benzodiazepines are Prescribed More Frequently to Patients Already at Risk for Benzodiazepine-Related Adverse Events in Primary Care. J Gen Intern Med. mai 2016;31(9):1027-34.

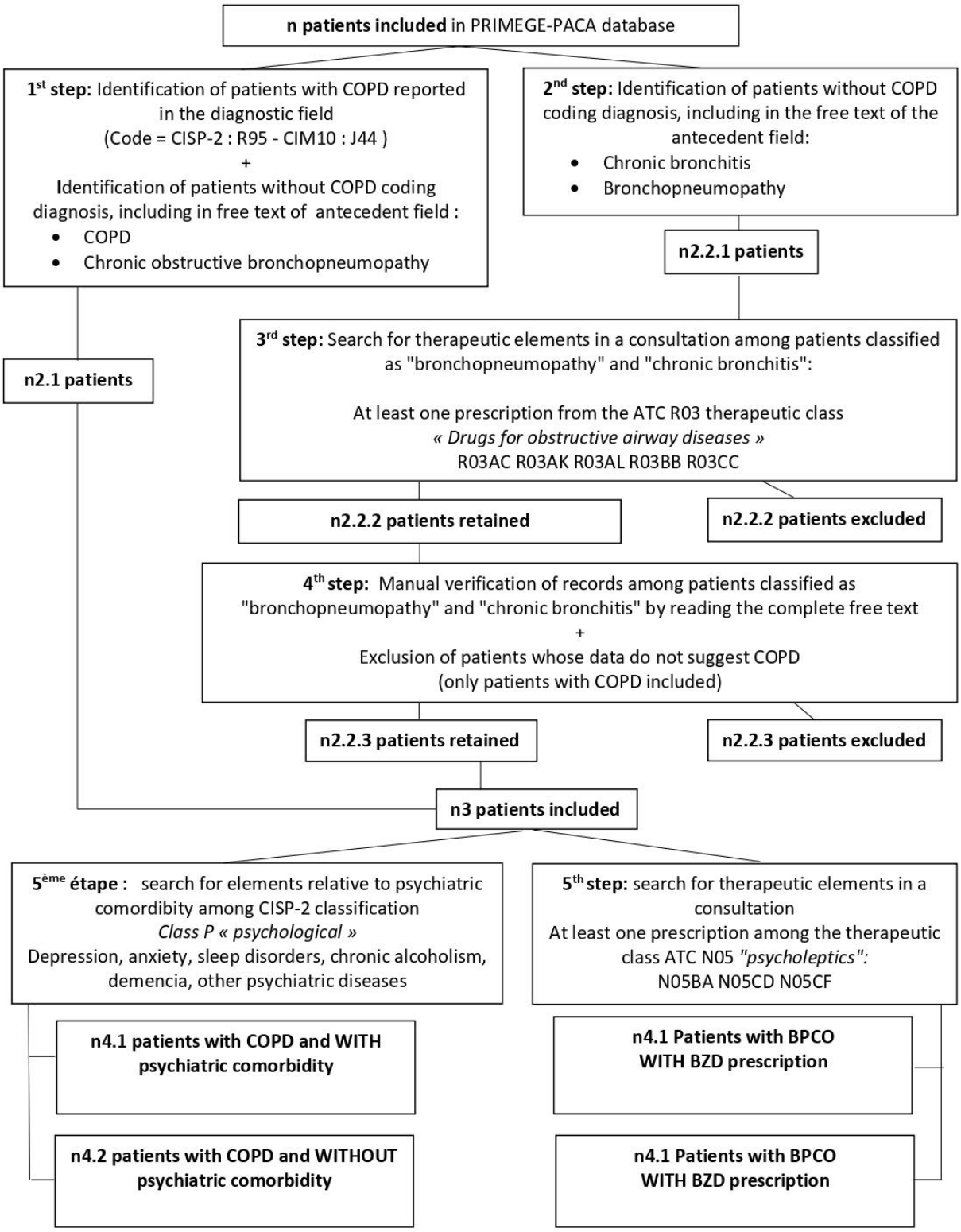
67. HAS (HAute Autorité de Santé). Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete

68. HAS (Haute Autorité de Santé). Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2017 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie

69. Baillargeon J, Singh G, Kuo Y-F, Raji MA, Westra J, Sharma G. Association of Opioid and Benzodiazepine Use with Adverse Respiratory Events in Older Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Am Thorac Soc. oct 2019;16(10):1245-51.

FIGURES, APPENDIXS and TABLES

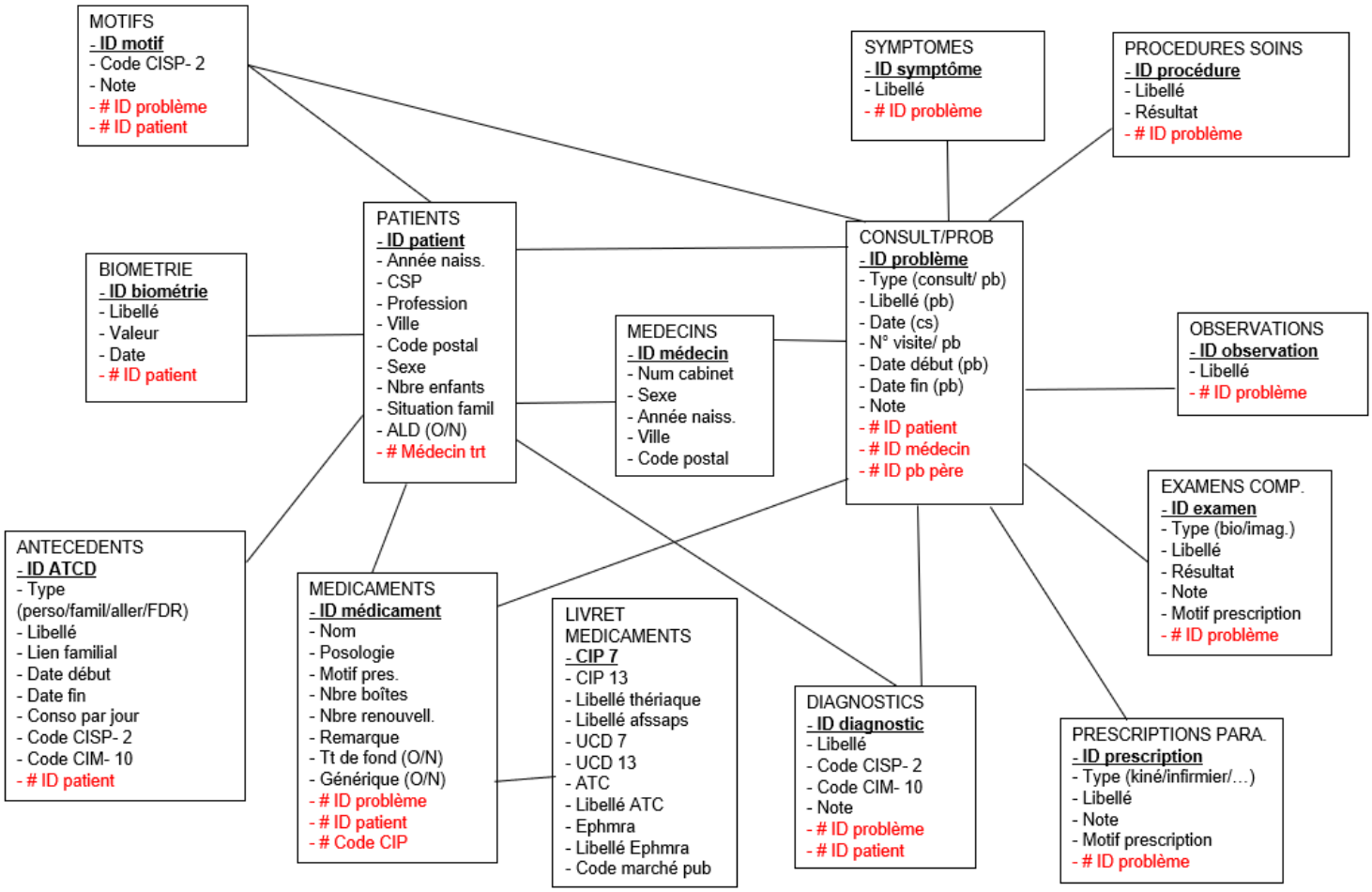
FIGURE 1 : Procedure for the patient identification algorithm in PRIMEGE PACA database



APPENDIX 1 : PRIMEGE PACA database data list

Category of data		Data to be collected
Physician characteristics		Last name, first name Gender, year of birth City and postcode
Patient characteristics	General	Last name, First name Gender, year of birth, city, postal code ALD, referent general practitioner
	Socio-professional status	Profession, number of children, family situation Socio-Professional category
	Antecedent and risk factors	Family antecedent Personal antecedent: start and end date Risk factors: start and end date, consumption per day
Consultation characteristics	General	Date of consultation, consultation / visit number, note
	Care episode	Subjective data: reasons for consultation, symptoms reported Objective data collected by the doctor: biometrics, observation Result of the consultation: diagnosis Management: Medicines (name, dosage, prescription reasons, number of boxes, number of refills, comments, basic treatment, generics Paramedical prescriptions (type (physiotherapist, nurse, etc.) and wording, note, reason for prescription) Additional examinations (type (biology, imaging) and wording, result, note, reason for prescription) Procedures during the consultation (procedure, result)

APPENDIX 2 : Relational model of the PRIMEGE PACA database



APPENDIX 3: ATC classes of pharmacological treatments chosen for the algorithm

Drugs from ATC R03 therapeutic class « Drugs for obstructive airway diseases » specific to COPD

- R03AC Selective beta-2-adrenoreceptor agonists
- R03AK Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics
- R03AL Adrenergics in combination with anticholinergics incl. triple combinations with corticosteroids
- R03BB Anticholinergics
- R03CC Selective beta-2-adrenoreceptor agonists

Codes of the "psychological" CISP-2 classification selected for the study:

- Depression: depression (P76), feeling of depression (P03), suicide and suicide attempt (P77)
- Anxiety: anxiety disorders and state (P74), feeling of anxiety (P01), obsessive-compulsive disorder phobia (P79), acute stress reaction (P02), post-traumatic stress syndrome (P82)
- Sleep disorders: sleep disturbance (P06)
- Chronic alcoholism (P16)
- Dementia: dementia (P70) + memory disturbance (P20)
- Other psychiatric pathologies: drug abuse (P19), schizophrenia (P72), affective psychosis (P73), personality disorder (P80), other psychosis (P98), anorexia nervosa bulimia (P86), other psychological disorder (P99)

Medicines from the family of anxiolytic and hypnotic BZDs of the therapeutic class ATC N05 "psycholeptics"

- N05BA Anxiolytics Benzodiazepine derivatives
- N05CD Hypnotics and sedatives Benzodiazepine derivatives
- N05CF Hypnotics and sedatives Benzodiazepine related drugs

APPENDIX 4: List of data extracted from the PRIMEGE database for the study:

Description of the population:

- Patient characteristics:
    - Age, Gender
    - Long during affection (yes / no)
    - Referent general practitioner (yes / no)
    - Family antecedent (especially psychiatric)
    - Personal antecedent, number of comorbidities
    - Details of chronic somatic and psychiatric comorbidities
    - Calculation of the Charlson score
    - Environmental risk factors (particularly smoking status)
    - Follow-up by a pulmonologist specialist (yes / no)

- Patient consultation characteristics:
    - Number of consultations, duration of follow-up
    - Reasons for consultation, symptoms, observations, biometrics, diagnosis
    - Respiratory infectious episodes during follow-up
    - Drug prescriptions: overall number of treatments, number and drug classes of psychotropic and respiratory treatments used in COPD
    - Procedures: vaccines (influenza, pneumococcus)

NB: "other psychotropic treatment" = drugs to help with opioid and alcohol withdrawal, anxiolytics other than benzodiazepines, psychostimulants, homeopathy for psychiatric purposes)

Description des prescriptions de BZD :

- Characteristics of drug treatments with BZD:
    - ATC class and prescribed molecules
    - Half-life of prescribed BZDs: short (<20 hours), long (> 20 hours)

- Characteristics of the drug prescription of BZD:
    - Number of concomitant prescribed BZDs
    - Number of different BZDs prescribed during follow-up
    - Other concomitant prescriptions of psychotropic treatment
    - Duration of prescription
    - Calculation of the number of boxes / patient / year

FIGURE 2 : Patient flow diagram in the PRIMEGE PACA database

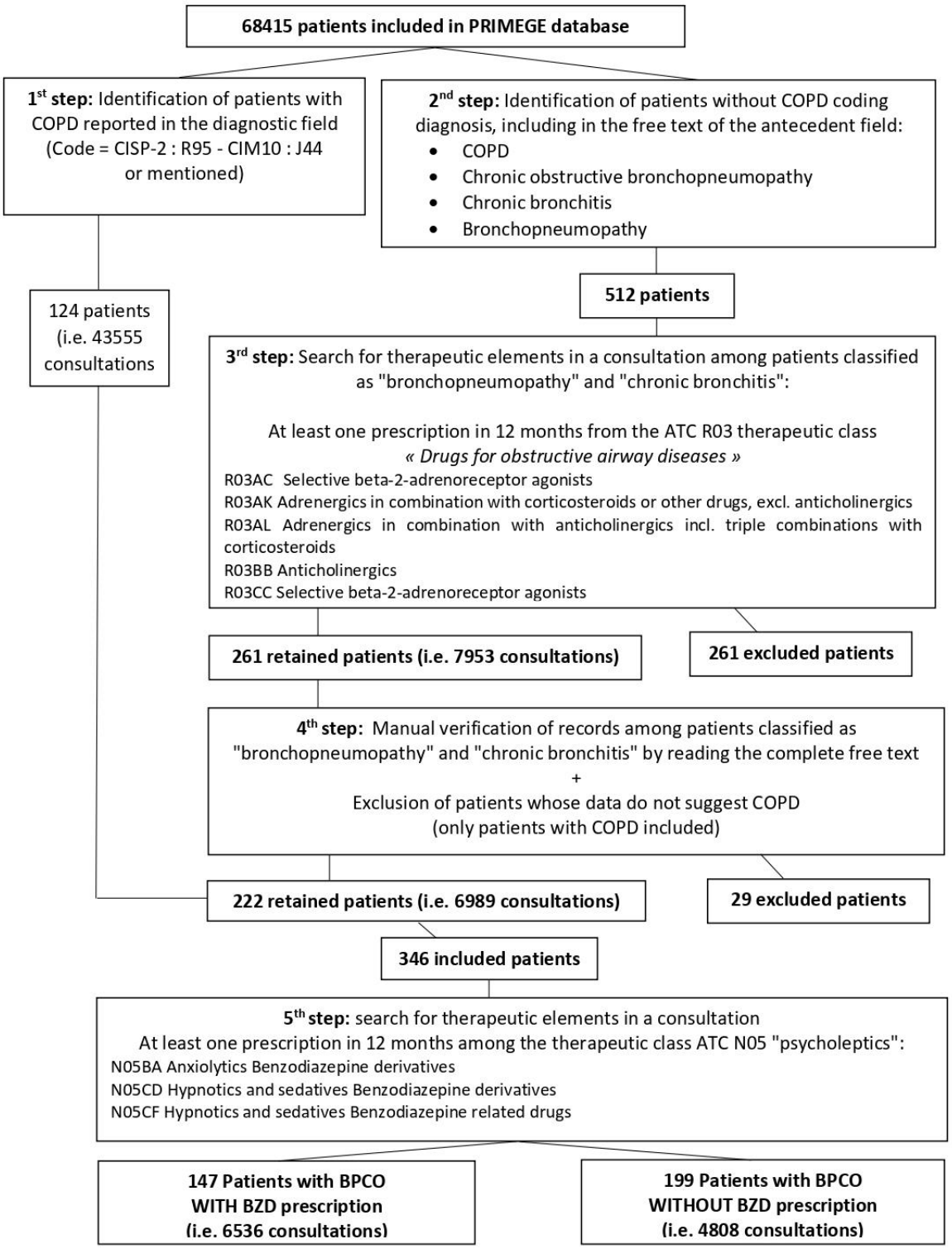


TABLE 1: Descriptive characteristics of the population with COPD and comparative analysis according to status with or without psychiatric comorbidity

	total of patients with COPD n= 346 *n (% or SD)*	patients with COPD and <u>with</u> psychiatric comorbidity n = 170 (49,1%) *n (% or SD)*	patients with COPD and <u>without</u> psychiatric comorbidity n = 176 (50,9%) *n (% or SD)*	p value	Non ajusted Odd ratio	95% Confidence Interval
Sex						
Women	144 (41,6%)	86 (50,6%)	58 (33,0%)	**<0,001**	**2,08**	**1,35-3,22**
Men	202 (58,4%)	84 (49,4%)	118 (67,0%)			
Age				0,208		
Mean	66,7 (+/- 12,1)	65,9 (+/-12,8)	67,6 (+/-11,5)			
Median	66	65	67			
Healthcare use						
Total number of GPs consultations	11344	6452	4892	**0,010**		
Mean number of consultations by patient and by year	7,4 (+/-4,9)	8,4 (+/- 5,24)	6,5 (+/- 4,33)	**<0,001**		
patients with at least > 4 consultations a year	272 (78,6%)	143	131	**0,027**	**1,82**	**1,07-3,10**
Mean follow-up duration (in days)	1400 (+/- 829,4)	1395 (+/-757)	1405 (+/-898)	0,913		
ALD						
yes	204 (59%)	105 (61,8%)	99 (56,2%)	0,297		
Referent GP						
yes	197 (57%)	105 (61,8%)	92 (52,3%)	0,075		
Smoking status				0,991		
Never smoking	5 (2,4%)	3 (2,2%)	2 (2,5%)			
Active smoking	148 (68,8%)	93 (68,9%)	55 (68,8%)			
Stop smoking	62 (28,8%)	39 (28,9%)	23 (28,7%)			
total	215	135	80			
Comorbidities						
Total number	1736	1001	735	**0,003**		
Mean number by patient	5 (+/-3,3)	5,89 (+/-3,48)	4,18 (+/2,87)			
0-2 comorbidities	89 (25,7%)	28 (16,5%)	61 (34,7%)			
≥ 3 comorbidities	257 (74,3%)	142 (83,5%)	115 (65,3%)			
Charlson's score				0,336		
mean	2,58 (+/-1,84)	2,64 (+/-1,89)	2,52 (+/- 1,81)			
score = 1	114 (32,9%)	51 (30%)	63 (35,8%)			
score = 2	95 (27,5%)	47 (27,7%)	48 (27,3%)			
score ≥ 3	137 (39,6%)	72 (42,3%)	35 (19,9%)			
Somatic chronic comorbidities						
Rhumatologic and/or articular diseases	146 (42,1%)	82 (48,2%)	64 (36,4%)	**0,025**	**1,63**	**1,06-2,51**
High blood pressure	155 (44,8%)	84 (49,4%)	71 (40,3%)	0,090		
Hepatic and/or colic diseases	99 (28,6%)	53 (31,2%)	46 (26,1%)	0,30		
Dyslipidemia	72 (20,8%)	44 (25,9%)	28 (15,9%)	**0,022**	**1,84**	**1,08-3,13**
Solid cancer tumor	65 (18,8%)	33 (19,4%)	12 (6,8%)	0,522		
Psychiatric comorbidities						
Mean number by patiet	0,8 (+/- 1)	1,56 (+/- 0,86)				
Anxiety	37 (10,7%)	37 (21,8%)				
depression	75 (21,7%)	75 (44,1%)				
Sleep disorders	39 (11,2%)	39 (22,9%)				
Chronic alcoholism	84 (24,3%)	84 (49,4%)				
Dementia	11 (3,2%)	11 (6,5%)				
Other psychiatric diseases	13 (3,8%)	13 (7,7%)				

Medications						
Generalities						
Total number of medications	30870	18227	12620	0,192		
Mean number of medications by prescription and by patient	4,2 (+/-2)	4,28 (+/- 2,12)	3,30 (+/- 1,90)			
Mean > 4 medications by prescription and by patient	158 (45,7%)	90 (50,9%)	68 (38,6%)			
Pyschoactive drugs						
Total number of prescribed psychoactive drugs	2253	1997	556	**< 0,001**		
Mean number of prescribed psychoactive drugs by patient	7,38 (+/-14,75)	11,7 (+/- 18,8)	3,16 (+/- 7,20)			
At least one psychotropic drug	180 (52,0%)	124 (72,9%)	56 (31,8%)	**<0,001**	**5,77**	**3,62-9,18**
At least one BZD	147 (42,5%)	105 (61,8%)	42 (23,9%)	**<0,001**	**5,15**	**3,24-8,20**
At least one antidepressant	91 (26,3%)	66 (38,8%)	25 (14,2%)	**<0,001**	**3,83**	**2,27-6,47**
At least one antipsychotic	20 (5,8%)	16 (9,4%)	4 (2,3%)	**0,004**	**4,47**	**1,46-13,65**
At least one mood-regulator	6 (1,7%)	6 (3,5%)	0 (0%)	0,0758		
At least one other psychotropic medication	71 (20,5%)	51 (30,0%)	20 (11,4%)	**<0,001**	**333,34**	**1,89-5,90**
COPD medications						
At least one COPD respiratory treatment	326 (94,2%)	154 (90,6%)	172 (97,7%)	**0,004**	**0,22**	**0,07-0,68**
At least one SABA and/or SAMA	151 (43,6%)	77 (45,3%)	74 (42,0%)	0,542		
At least one COPD background medication	306 (88,4%)	149 (87,6%)	157 (89,2%)	0,651		
At least one monotherapy background medication	204 (58,9%)	106 (62,3%)	98 (55,7%)	0,207		
At least one bitherapy background medication	190 (54,9%)	93 (54,7%)	97 (55,1%)	0,939		
At least one tritherapy background medication	85 (24,5%)	38 (22,3%)	47 (26,7%)	0,347		
At least one smoking cessation medication	36 (10,4%)	23 (13,5%)	13 (7,4%)	0,061		
Infectious respiratory events during follow-up						
Total number of low respiratory infections (except influenza)	738	389	349	0,455		
Mean number of low respiratory infectinons (except influenza) by patient	2,1 (+/-2,7)	2,29 (+/- 2,76)	1,98 (+/- 2,73)			
At least one infectious respiratory event	235 (67,9%)	120 (70,6%)	115 (65,3%)	0,296		
0 infectious respiratory event	101 (29,1%)	50 (29,4%)	61 (34,7%)	0,296		
At least one influenza	23 (6,6%)	22 (6,5%)	12 (6,8%)	0,897		
At least one infectious respiratory event without precision	84 (24,3%)	49 (28,8%)	54 (30,7%)	0,705		
At least one acute bronchitis	95 (27,4%)	66 (38,8%)	50 (28,4%)	0,040		
At least one COPD exacerbation	80 (23,1%)	54 (31,8%)	60 (34,1%)	0,645		
At least one pneumopathy	44 (12,7%)	28 (16,5%)	22 (12,5%)	0,294		
Vaccine procedures						
At least one vaccine	129 (37,9%)	70 (41,2%)	59 (33,5%)	0,141		
Vaccine against influenza	96 (27,7%)	51 (30,0%)	45 (25,6%)	0,357		
Vaccine against pneumococcus	69 (19,9%)	40 (23,5%)	29 (16,5%)	0,101		
Vaccine against influenza and pneumococcus	36 (10,4%)	21 (12,3%)	15 8,5%)	0,243		
Pneumologist follow-up						
yes	109 (31,5%)	56 (32,9%)	53 (30,1%)	0,571		

COPD = chronic obstructive pulmonary disease – SD = standard deviation - GP = general practitioner – ALD = chronic long-term illness reimbursed at % - BZD = benzodiazepine – SABA = Short-Acting β2-adrenergic receptor Agonists – SAMA = Short-Acting Muscarinic acetylcholine receptor Antagonists

TABLE 2 : Description of the prescriptions of anxiolytic and hypnotic benzodiazepines for patients with COPD

	Anxiolytic BZD *n (% or SD)*	Hypnotic BZD *n (% or SD)*	Total BZD *n (% or SD)*
Total number of BZD prescriptions by patient			
Total	1079 (53%)	959 (47%)	2038
Mean	7,9 (+/-12,0)	6,1 (+/-11,5)	13,9 (+/-19,0)
median	3	1	7,5
Prescription profile			
At least one prescription by patient	119 (81,0%)	87 (59,2%)	
≤ 3 total BZD	76 (51,7%)	97 (66%)	52 (35,4%)
> 3 total BZD	71 (48,3%)	50 (34%)	95 (64,6%)
At least one anxiolytic BZD and one hypnotic			74 (50,3%)
Psychiatric comorbidity			
At least one psychiatric comorbidity	71 (67,6%)	45 (42,8%)	105 (71,4%)
Depression	41 (73,2%)	24 (42,8%)	56 (38,1%)
Anxiety	23 (71,8%)	15 (45,7%)	32 (21,8%)
Sleep disorders	17 (47,2%)	22 (61,1%)	36 (24,5%)
Chronic alcholism	28 (66,6%)	20 (47,6%)	42 (27,9%)
Dementia	3 (75%)	2 (50%)	4 (2,7%)
Other psychiatric diseases	7 (70%)	2 (50%)	10 (6,8%)
Half life			
Short half life (<20h)	530 (49,1%)	959 (100%)	1489 (73,1%)
Long half life (> 20h)	548 (50,9%)	0 (0%)	548 (26,9%)
Duration of prescription			
Duration of prescription ≤ à 12 weeks for anxiolytic BZD, or ≤ à 4 weeks for hypnotic BZD	39 (32,8%)	21 (24,1%)	60 (27,7%)
Duration of prescription > à 12 weeks for anxiolytic BZD, or > à 4 weeks for hypnotic BZD	80 (67,2%)	66 (75,9%)	146 (67,3%)
Number of boxes by patient and by year			
total	3871 (64%)	2174 (36,0%)	6045
mean	26,8 (+/- 54,5)	15,2 (+/-29,0)	41,7 (+/-67,0)
Mediane	6	3	16
Min-max	0-375	0-162	1-437
	Number of prescriptions *n (%)*	**% of the class ***	**% of total of prescriptions**
Most frequent BZD molecules			
Anxiolytic BZD			
oxazepam	306	28,50%	15,00%
bromazepam	286	26,50%	14,00%
alprazolam	120	11,10%	5,90%
Hypnotic BZD			
zopiclone	385	39,80%	18,70%
zolpidem	368	38,30%	18,00%
lormetazepam	123	12,80%	6,00%
BZD concomitant prescription			
1 BZD	115 (78,2%)		
2 BZD	27 (18,4%)		
≥ 3 BZD	5 (3,4%)		
Number of differents BZD molecules prescribed during follow up			
1 BZD	78 (53,1%)		
2 BZD	38 (25,8%)		
3 BZD	31 (21,1%)		

* anxiolytic BZD or hypnotic BZD

BZD = Benzodiazepines – SD = standard deviation

TABLE 3 : Univariate descriptive analysis of the determinants of the prescription of benzodiazepines

	patients with COPD and with BZD prescription n = 147 (43%) *n (% or SD)*	patients with COPD and without BZd prescription n = 199 (57%) *n (% or SD)*	Non ajusted p value	Non ajusted Odd Ratio	95% Confidence Interval
Sex					
Women	78 (53,1%)	66 (33,2%)	**0,0002**	**2,28**	**1,47-3,53**
Men	69 (46,9%)	133 (66,8%)			
Age			0,016		
Mean	64,9 (+/-12,4)	68,1 (+/-11,7)			
Median	65	68			
Healthcare use					
Total number of GPs consultations	6536	4808	**<0,001**		
Mean number of consultations by patient and by year	9,5 (+/-5,2)	5,8 (+/-3,9)			
patients with at least > 4 consultations a year	134 (91,1%)	138 (69,3%)	**<0,001**	**4,5**	**2,39-8,67**
Mean follow-up duration (in days)	1562 (+/- 763,1)	1280 (+/- 855,7)	**0,002**		
ALD			0,338		
yes	91 (61,9%)	113 (56,8%)			
Referent GP					
yes	96 (65,3%)	101 (50,8%)	**0,007**	**1,82**	**1,17-2,83**
Smoking status			0,299		
Never smoking	3 (3,0%)	2 (1,8%)			
Active smoking	65 (63,7%)	83 (73,4%))			
Stop smoking	34 (33,3%)	28 (24,8%)			
total	102	113			
Total number					
Total number	810	926	**0,016**		
Mean number by patient	5,5 (+/-3,3)	4,6 (+/-3,2)			
0-2 comorbidities	27 (18,4%)	62 (31,1%)	**0,003**	**0,64**	**0,46-0,91**
≥ 3 comorbidities	120 (81,6%)	137 (68,9%)			
Charlson's score			0,325		
mean	2,53 (+/-1,51)	2,61 (+/-2,05)			
score = 1	45 (30,6%)	69 (34,7%)			
score = 2	38 (25,9%)	57 (28,6%)			
score ≥ 3	64 (43,5%)	73 (36,7%)			
Somatic chronic comorbidities					
Rhumatologic and/or articular diseases	69 (46,9%)	77 (38,7%)	0,125		
High blood pressure	66 (44,9%)	89 (44,7%)	0,974		
Hepatic and/or colic diseases	41 (27,9%)	58 (29,1%)	0,799		
Dyslipidemia	31 (21,0%)	41 (20,6%)	0,912		
Solid cancer tumor	24 (16,3%)	41 (20,6%)	0,232		
Psychiatric comorbidities					
Total number	189	79	**<0,001**		
T least one psychiatric comorbidity	105 (71,4%)	65 (32,7%)	**< 0,001**	**5,32**	**3,425-8,49**
Anxiety	32 (21,8%)	5 (2,5%)	**< 0,001**	**10,79**	**4,09-28,49**
depression	56 (38,1%)	19 (9,6%)	**< 0,001**	**21,18**	**6,37-70,39**
Sleep disorders	36 (24,5%)	3 (1,5%)	**< 0,001**	**0,04**	**0,014-0,15**
Chronic alcoholism	42 (27,9%)	42 (21,1%)	0,109		
Dementia	4 (2,7%)	7 (3,5%)	0,676		
Other psychiatric diseases	10 (6,8%)	3 (1,5%)	**0,01**	**4,76**	**1,28-17,64**

Medications					
Generalities					
Total number of medications	19029	11841	**<0,001**		
Mean number of medications by prescription and by patient	4,9 (+/- 2,2)	3,7 (+/-1,7)	**<0,001**		
Mean > 4 medications by prescription and by patient	82 (55,8%)	76 (38,2%)	**0,001**	**2,95**	**1,85-4,70**
Pyschoactive drugs					
Total number of prescribed psychoactive drugs	1145	183	**<0,001**		
Mean number of prescribed psychoactive drugs by patient	7,8 (+/- 13,7)	0,9 (+/-4)			
At least one psychotropic drug *	94 (64,0%)	33 (16,6%)	**< 0,001**	**8,92**	**5,39-14,75**
Patients without psychotropic drug *	53 (36,0%)	166 (83,4%)			
At least one antidepressant	73 (36,7%)	18 (9%)	**< 0,001**	**9,91**	**5,54-17,75**
At least one antipsychotic	17 (8,5%)	3 (1,5%)	**< 0,001**	**8,54**	**2,455-29,73**
At least one mood-regulator	4 (2%)	2 (1%)	0,227		
At least one other psychotropic medication	54 (27,1%)	17 (8,5%)	**<0,001**	**6,21**	**3,41-11,32**
COPD medications					
At least one COPD respiratory treatment	139 (84,6%)	187 (94%)	0,817		
At least one SABA and/or SAMA	76 (51,7%)	75 (37,7%)	**0,009**	**1,76**	**1,14-2,72**
At least one COPD background medication	134 (91,1%)	172 (86,4%)	0,174		
At least one monotherapy background medication	95 (64,6%)	109 (54,8%)	0,066		
At least one bitherapy background medication	94 (63,9%)	96 (48,2%)	**0,004**	**1,90**	**1,22-2,94**
At least one tritherapy background medication	36 (24,5%)	49 (24,6%)	0,977		
At least one smoking cessation medication	24 (16,3%)	12 (6%)	**0,002**	**3,04**	**1,46-6,30**
Infectious respiratory events during follow-up					
Total number of low respiratory infections (except influenza)	345	393	0,214		
Mean number of low respiratory infections (except influenza) by patient	2,4 (+/- 2,7)	2 (+/-2,7)			
At least one infectious respiratory event	107 (72,8%)	128 (64,3%)	0,095		
0 infectious respiratory event	40 (27,2%)	71 (35,7%)			
At least one influenza	11 (7,5%)	12 (6%)	0,592		
At least one infectious respiratory event without precision	47 (32%)	37 (18,6%)	0,441		
At least one acute bronchitis	61 (41,5%)	34 (17%)	**0,007**	**3,44**	**2,10-5,6**
At least one COPD exacerbation	35 (23,8%)	45 (22,6%)	**0,002**	1,09	0,65-1,80
At least one pneumopathy	26 (17,7%)	17 (8,5%)	0,141		
Vaccine procedures					
At least one vaccine	60 (40,8%)	69 (34,7%)	0,243		
Vaccine against influenza	44 (29,9%)	52 (26,1%)	0,435		
Vaccine against pneumococcus	32 (21,7%)	37 (18,6%)	0,465		
Vaccine against influenza and pneumococcus	16 (10,9%)	20 (10%)	0,802		
Pneumologist follow-up					
yes	50 (34,0%)	59 (29,6%)	0,388		

* excluding benzodiazepines

COPD = chronic obstructive pulmonary disease - BZD = benzodiazepine -SD = standard deviation – GP = general practitioner - SABA = Short-Acting β2-adrenergic receptor Agonists – SAMA = Short-Acting Muscarinic acetylcholine receptor Antagonists

TABLE 4 : Multivariate analysis of determinants of benzodiazepine prescribing in patients with COPD

	Odd Ratio	95% confidence interval	p value
women	1,7849	(1,0349; 3,0784)	**0,037**
At least once > 4 consultations a year	4,4424	(2,0613; 9,5739)	**0**
Referent general practitionner	1,7139	(0,9704; 3,0269)	0,063
0-2 comorbidities	0,49	0,29-0,85	**0,006**
At least one psychiatric comorbidity	3,2374	(1,8739; 5,5931)	**0**
At least one acute bronchitis / COPD exacerbation	0,8196	(0,4776; 1,4063)	0,47
At least one psychoactive drug (except BZD)	7,0017	(3,9964; 12,2670)	**0**

BZD = benzodiazepine - COPD = chronic obstructive pulmonary disease

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction : La BPCO est une maladie respiratoire chronique fréquente, grave et coûteuse. 82% des patients atteints présentent des comorbidités, notamment psychiatriques, entraînant une dégradation de la qualité de vie et une augmentation de la morbi-mortalité. Actuellement, il n'existe pas de recommandations précises. Souvent, ces patients reçoivent une prescription de benzodiazépines malgré un risque iatrogène important. L'utilisation des dossiers médicaux électroniques (DME) de la base de données PRIMEGE-PACA permet le recueil d'informations des consultations de 12 médecins généralistes. Les objectifs de cette étude sont de décrire la population atteinte de BPCO de la base PRIMEGE-PACA, leurs comorbidités psychiatriques et leurs prescriptions de benzodiazépines, et d'identifier les déterminants de la prescription de benzodiazépines dans cette population.

Méthode : Nous avons réalisé une étude descriptive, rétrospective et transversale, à partir des DME des médecins généralistes de la base PRIMEGE-PACA. Les patients atteints de BPCO ont été identifiés dans la base directement ou par un algorithme que nous avons construit. Les données des consultations ont ensuite été extraites pour analyse.

Résultats : 346 patients atteints de BPCO ont été inclus. La prévalence de la BPCO parmi la population âgée de 40 ans ou plus était de 0.97%. 49.1% des patients atteints de BPCO avaient au moins une comorbidité psychiatrique et 43% une prescription de benzodiazépines. Une partie importante des prescriptions de BZD ne respectait pas les recommandations. Les patients atteints de BPCO susceptibles de recevoir une prescription de benzodiazépines étaient plutôt des femmes, avec au moins une fois plus de 4 consultations chez le MG par an, au moins une comorbidité psychiatrique, et au moins un traitement psychotrope hors benzodiazépines.

Conclusion : Les approches pluridisciplinaires et alternatives doivent continuer à être développées en soins primaires pour le diagnostic et la prise en charge de la BPCO et des comorbidités psychiatriques. L'analyse des DME de la base PRIMEGE-PACA est pertinente pour l'étude des pratiques en médecine générale.

Mots-clés : « BPCO », « comorbidités », « benzodiazépines », « médecine générale », « dossier médicaux électroniques »