



UNIVERSITE DE LILLE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Changement de réglementation de prescription du Zolpidem en 2017 :  
quelle évolution sur les délivrances des hypnotiques en ambulatoire en  
France et sur les pratiques des médecins généralistes du Nord-Pas-de-  
Calais ?**

Présentée et soutenue publiquement le 07 décembre 2022 à 16 heures  
Au Pôle Formation  
**Par Chloé ALBARIC**

---

**JURY**

**Présidente :**  
**Madame le Professeur Sophie GAUTIER**

**Assesseur :**  
**Monsieur le Docteur Maurice PONCHANT**

**Directeur de Thèse :**  
**Monsieur le Docteur Michaël ROCHOY**

---

## **AVERTISSEMENT**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
<b>CNAM</b>	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
<b>CNSP</b>	Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes
<b>DDD</b>	<i>Defined Daily Dose</i> (dose journalière délivrée)
<b>DPO</b>	Délégué à la Protection des Données
<b>DREES</b>	Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
<b>EGB</b>	Echantillon Généraliste de Bénéficiaires
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i> (Agence Européenne des Médicaments)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>JORF</b>	Journal Officiel de la République Française
<b>MG(s)</b>	Médecin(s) Généraliste(s)
<b>MSU</b>	Maître de Stage Universitaire
<b>NPDC</b>	Nord Pas-de-Calais
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>OPEMA</b>	Programme d'Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire
<b>OSIAP</b>	Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible
<b>QCM</b>	Question à Choix Multiples
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques de Produit
<b>ROSP</b>	Rémunération sur Objectifs de Santé Publique
<b>SMR</b>	Service Médical Rendu

## TABLE DES MATIERES

<b>Résumé</b> .....	<b>1</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>2</b>
Insomnie .....	2
Bref historique des hypnotiques .....	3
Prescription d'hypnotiques en France et en Europe.....	4
Effets attendus et effets indésirables du Zolpidem .....	4
Mesures prises pour promouvoir un meilleur usage du Zolpidem avant 2017 .....	6
Loi encadrant la réglementation du Zolpidem en 2017 .....	7
Conséquences à court et moyen terme du changement de réglementation .....	8
Objectifs .....	9
<b>Matériels et méthodes</b> .....	<b>10</b>
Étude nationale dans les bases publiques de l'Assurance Maladie .....	10
Type d'étude .....	10
Ethique et réglementation .....	10
Médicaments inclus, médicaments exclus .....	11
Dose journalière délivrée (Defined Daily Dose) .....	12
Analyses statistiques descriptives.....	13
Régression linéaire simple et "test de nullité du coefficient de corrélation de Pearson" .....	14
Étude régionale par questionnaire auprès de médecins généralistes .....	15
<b>Résultats</b> .....	<b>16</b>
Étude nationale sur les bases publiques de l'Assurance Maladie .....	16
Hypnotiques remboursés depuis 2015 : tous hypnotiques confondus .....	16
Hypnotiques remboursés depuis 2015 : détail par médicament .....	17
Modélisation des évolutions de Zolpidem, Zopiclone et Lormétazépam avec la réglementation de 2017 .....	23
Evolution du nombre de boîtes délivrées de Zolpidem en fonction du sexe et des classes d'âge .....	26
Évolution du nombre de boîtes délivrées de Zopiclone en fonction du sexe et des classes d'âge .....	27
Report des hypnotiques .....	28
Étude régionale par questionnaire auprès de médecins généralistes .....	32
Description de la population.....	32
Description des résultats.....	33
<b>Discussion</b> .....	<b>39</b>
Résultats principaux.....	39
Comparaison à la littérature .....	41
Forces et limites de notre travail .....	47
Forces et limites de l'étude nationale.....	47
Forces et limites de l'étude régionale.....	49
Perspectives.....	50
<b>Conclusion</b> .....	<b>53</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>54</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>64</b>

Annexe 1 : Descriptif des données de la base Open Medic.....	64
Annexe 2 : Classification ATC et code CIP 13.....	65
Annexe 3 : Questionnaire CPTS Opale Sud (protocole initialement prévu) .....	66
Annexe 4 : Accord DPO .....	68
Annexe 5 : Questionnaire LimeSurvey à l'adresse des MSU du Nord-Pas-de-Calais .....	69
Annexe 6 : Évolution relative du nombre de boîtes remboursées et équivalent en DDD, des années N par rapport aux années N-1.....	74
Annexe 7 : Graphiques supplémentaires, analysés de façon visuelle.....	75
Annexe 8 : Lettre de l'ANSM, envoyée aux laboratoires titulaires des autorisations des spécialités pharmaceutiques à base de Zolpidem et Zopiclone, pour une demande de production d'un plus petit conditionnement. ....	77

## RESUME

**Introduction** : Depuis avril 2017, le Zolpidem est soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants, avec notamment l'obligation de prescription sur ordonnance sécurisée. Notre objectif était de décrire l'évolution des délivrances ambulatoires françaises d'hypnotiques, depuis le changement de réglementation, avec un recul de presque 5 ans, et de présenter les habitudes de prescription rapportées par les médecins généralistes.

**Matériel et méthode** : Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive à partir du recueil de données rétrospectives dans les bases de l'Assurance Maladie Medic'AM et Open Medic, sur les hypnotiques ayant l'autorisation de mise sur le marché dans l'insomnie, remboursés de janvier 2015 à décembre 2021. Les délivrances de 2017 à 2021 ont été comparées à la moyenne annuelle des délivrances sur 2015-2016 et des régressions linéaires ont été réalisées sur 3 périodes distinctes (2015-2016, 2017, 2018-2021) concernant le Zolpidem, la Zopiclone et le Lormétazépam. Nous avons également réalisé une enquête par questionnaire sur les prescriptions d'hypnotiques, auprès des médecins généralistes maitres de stage universitaires (MSU) du Nord-Pas-de-Calais en septembre-octobre 2022.

**Résultats** : En 2021, il y a eu environ 9,4 millions de boîtes remboursées d'hypnotiques en moins par rapport à la moyenne de 2015-2016, soit une baisse d'environ 146 millions de doses journalières délivrées (DDD). La diminution a principalement concerné le Zolpidem (10,7 millions de boîtes et 150 millions de DDD en moins), avec un report partiel vers la Zopiclone (1,8 million de boîtes et 19,2 millions de DDD en plus) et vers le Lormétazépam (0,4 million de boîtes et 8,8 millions de DDD en plus). La diminution des délivrances de Zolpidem se poursuit entre 2018 et 2021 ( $p < 0,001$ ), associée à une diminution du Zopiclone sur la même période ( $p < 0,05$ ). Notre enquête auprès des MSU retrouve que 52 % ont arrêté la primo-prescription et 71 % ont diminué ou arrêté les renouvellements de Zolpidem suite à la réglementation.

**Conclusion** : La réglementation a permis une baisse des délivrances remboursées du Zolpidem, et plus globalement de tous hypnotiques confondus, qui se poursuit dans le temps, avec presque 5 ans de recul.

## INTRODUCTION

### ***Insomnie***

En moyenne, le temps de sommeil est de 7 heures par nuit en France avec un temps moyen d'endormissement de 25 minutes [1]. La physiologie du sommeil se modifie avec l'âge [2] : le sommeil devient plus court et de moins bonne qualité avec des réveils spontanés plus fréquents [3].

La capacité à s'endormir à l'heure souhaitée et à maintenir le sommeil sans réveil excessif est fragile et influencée par de multiples facteurs : traumatismes personnels ou interpersonnels, schémas veille-sommeil irréguliers (travail posté), troubles mentaux (notamment anxiété, dépression, stress post-traumatique), conditions médicales (douleurs chroniques, insuffisance cardiaque, trouble ventilatoire obstructif, hyperthyroïdie, nycturie, reflux gastro-œsophagien, prurit, etc.), affections neurologiques (maladies neurodégénératives, AVC, céphalées, etc.) événements de vie (grossesse, nouveau-né, deuil, divorce, déménagement, changement d'emploi, etc.), comportements perpétuant les insomnies (exposition aux écrans le soir, siestes, position allongée pendant la journée, anxiété quant à la perte de sommeil, etc.) ou exposition à des stimulants (caféine, tabac, alcool, cocaïne, antidépresseurs, corticoïdes, etc.) [4].

L'insomnie est décrite par des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes ou un réveil précoce, une sensation de sommeil non réparateur [5].

Elle touche jusqu'à 20 % des Français, avec une prédominance féminine [6]. Ainsi, en soins primaires, l'insomnie est un motif fréquent de consultation.

Ses conséquences sont nombreuses : irritabilité, difficultés de concentration, fatigue, somnolence diurne avec ses conséquences collectives (absentéisme, accidents de la route, etc.) ou individuelles (dégradation de qualité de vie, aggravation de symptômes somatiques ou psychiatriques, etc.) [7]

Il existe également d'autres troubles du sommeil, pouvant en altérer sa qualité, tels que le syndrome d'apnées du sommeil, le syndrome des jambes sans repos.

La prise en charge de l'insomnie passe par un diagnostic clair, une prise en charge

des facteurs associés et des règles hygiéno-diététiques personnalisées (arrêt des écrans la nuit, limitation des stimulants après 17 heures, etc.). La thérapie cognitivo-comportementale est également utile et efficace [8]. La phytothérapie est régulièrement proposée, mais sans preuve d'efficacité contre placebo [9]. Lorsque l'insomnie aiguë est grave ou associée à une importante détresse, un traitement par hypnotique peut être envisagé, de façon transitoire, associé aux prises en charge suscitées.

### **Bref historique des hypnotiques**

Au cours de l'Histoire, beaucoup d'agents thérapeutiques ont été utilisés à des fins sédatives ou hypnotiques (alcool, dérivés de l'opium, plantes narcotiques). Dans la deuxième moitié du 19<sup>ème</sup> siècle, les bromures, le paraldéhyde et l'hydrate de chloral ont été tout particulièrement utilisés [10]. Puis, la découverte de l'acide barbiturique en 1864 a permis la synthèse des premiers barbituriques : le Barbital en 1881 puis le Phénobarbital en 1911. Le Barbital a été introduit en médecine en 1904 et le Phénobarbital en 1912 [11]. Ces deux médicaments sont devenus rapidement populaires, avec un pic d'utilisation dans les années 1930-1940. Leurs effets indésirables ont été peu à peu découverts : dépendance et tolérance en cas d'utilisation prolongée, syndrome de sevrage à l'arrêt, surdosage pouvant entraîner le décès par détresse respiratoire... [12]

La première molécule de la classe des benzodiazépines, le Chlordiazépoxyde, a été découverte par hasard par le chimiste Léo Sternbach au milieu des années 1950. Elle a été commercialisée sous le nom de Librium® en 1960, puis le Diazépam a suivi, commercialisé sous le nom de Valium® à partir de 1962. D'autres molécules sont arrivées au fur et à mesure sur le marché [12]. Réputées plus sûres que les barbituriques, les benzodiazépines ont été davantage prescrites. En 1970, Librium® et Valium® avaient en grande partie remplacé les sédatifs et hypnotiques plus anciens et au milieu et fin des années 1970, les benzodiazépines étaient en tête des médicaments les plus fréquemment prescrits, avec environ 40 milliards de doses consommées par an au monde [10,13]. Dans les années 1980-1990, les cas d'abus, de mésusage et de dépendance aux benzodiazépines se sont succédés et ont commencé à inquiéter, donnant lieu à des alertes concernant leur prescription ; le Flunitrazépam, utilisé dans l'insomnie, avait par exemple la réputation d'être une « drogue du viol » [10–13]. Les benzodiazépines et notamment les apparentés aux



benzodiazépines, sont maintenant les molécules les plus prescrites dans l'insomnie.

### ***Prescription d'hypnotiques en France et en Europe***

Bien qu'ayant une indication limitée aux « troubles sévères du sommeil en cas d'insomnie occasionnelle et transitoire » pour une durée maximale de 28 jours [14][15], les hypnotiques sont très largement utilisés en France, y compris pour l'insomnie chronique [16].

Alors que la consommation de benzodiazépines a diminué entre 2000 et 2009, celle des apparentés hypnotiques comme la Zopiclone et le Zolpidem a augmenté, avant de diminuer après 2012 [16].

Entre 2012 et 2015, la consommation de benzodiazépines en France a encore baissé de 10 % (contre une moyenne de 5,1 % de diminution globale en Europe). Le nombre de consommateurs de benzodiazépines hypnotiques a notamment baissé de 12,8 % en 2015 par rapport à 2012 [16].

En 2015, la France se trouvait en 2<sup>ème</sup> position sur 8 pays européens quant à la consommation de benzodiazépines (derrière l'Espagne) et 3<sup>ème</sup> pour la consommation d'hypnotiques (derrière la Suède et la Norvège). Les benzodiazépines hypnotiques et apparentés représentaient 42 % des benzodiazépines vendues en 2015, dont 22 millions de boîtes de Zolpidem (contre 25 millions en 2010), le plaçant en tant qu'hypnotique le plus utilisé de 2010 à 2015 et benzodiazépine la plus utilisée chez les personnes de plus de 65 ans en 2015. Ces traitements étaient initiés dans 82 % des cas par des médecins généralistes [16].

### ***Effets attendus et effets indésirables du Zolpidem***

Le Zolpidem est un hypnotique apparenté aux benzodiazépines indiqué dans les troubles sévères du sommeil (insomnie occasionnelle ou transitoire), dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) date de 1987 [15]. Il appartient à la classe des imidazopyridines et se distingue des benzodiazépines par une affinité sélective pour la sous-unité alpha (notamment alpha1) des récepteurs GABA, impliquée dans le sommeil. Ce mécanisme d'action expliquerait son caractère sélectivement hypnotique, sédatif, amnésiant et moins anxiolytique, myorelaxant et anticonvulsivant que d'autres benzodiazépines [17].

Selon les résumés des caractéristiques des produits (RCP), le Zolpidem a une demi-vie de 2,4 heures en moyenne (0,7 à 3,5 heures) ; la dose recommandée est de 10 mg,

minorée à 5 mg chez les personnes âgées de plus de 65 ans, ou chez les patients pour lesquels cette posologie est efficace. En comparaison, la Zopiclone a une demi-vie environ 2 fois plus longue de l'ordre de 5 heures.

A court terme (jusqu'à 10 jours d'utilisation), le Zolpidem réduit le temps d'endormissement, augmente la durée totale du sommeil, diminue le nombre de réveils nocturnes et améliore subjectivement la qualité du sommeil d'une trentaine de minutes comparativement au placebo [18]. A un mois, le Zolpidem augmente le temps total de sommeil d'environ 20 minutes à 1 heure [19].

Les hypnotiques augmentent la quantité de sommeil lors d'une prise de courte durée, en moyenne de l'ordre d'une demi-heure à une heure de sommeil par nuit. La question de savoir si cela se traduit aussi par un meilleur fonctionnement diurne reste sans réponse [19,20]. Par ailleurs, une méta-analyse de 2003 avait montré que l'utilisation d'un placebo améliorerait d'environ 13,5 minutes la durée totale de sommeil [21].

Les effets indésirables du Zolpidem sont nombreux, et en partie communs aux benzodiazépines : amnésie antérograde, altération des fonctions psychomotrices dans les heures suivant la prise (avec risque d'accidents de la route [22], de chutes et fractures [23]), troubles mnésiques, de la vigilance, du comportement, dépendance physique et psychique avec syndrome de sevrage à l'arrêt [24,25].

Outre les nombreux effets indésirables, il existe aussi un effet de tolérance : diminution de l'efficacité thérapeutique pour une même dose administrée durant plusieurs semaines, associée à une dépendance physique et addiction, encourageant les patients à poursuivre leur traitement au long cours [24,26]. Une association avec un déclin cognitif est également décrite, sans causalité démontrée [27–30].

Le Zolpidem peut également être associé à un effet paradoxal à type de réveil, voire d'euphorie et d'exaltation (potentiellement par activation de certaines zones préfrontales) [31]. Sont également décrits entre autres effets plus spécifiques du Zolpidem des troubles à type d'hyperphagie nocturne, d'hallucinations visuelles ou somnambulisme [32,33].

Même si la plupart de ces effets indésirables sont souvent connus des patients en consommant au long cours, le bénéfice perçu est régulièrement surestimé avec l'impression d'être incapable de dormir sans hypnotique, probablement en raison de l'effet rebond d'insomnie à l'arrêt ou d'une mauvaise perception du sommeil [34].

Lors de sa commercialisation, le mécanisme d'action pharmacologique spécifique du Zolpidem laissait espérer une utilisation plus sécurisée que les autres

benzodiazépines. Cependant, des cas de mésusages, d'abus et de dépendance ont été notifiés [35], dans différents pays européens et aux Etats-Unis après plusieurs années de commercialisation [36].

Une enquête française d'addictovigilance, réalisée de 1993 à 2002, signalait que le Zolpidem pouvait induire une dépendance, avec mise en évidence de deux types de consommateurs : certains consommant le Zolpidem en vue d'obtenir les « effets psychiques positifs » sus-décrits (euphorie, exaltation), et d'autres traités pour insomnie, prenant cette spécialité à visée sédatrice, souvent à forte dose suite à un phénomène de tolérance [36]. Une consommation atypique de Zolpidem a également été décrite, notamment par voie intraveineuse, nasale ou encore sublinguale ; les taux d'effets indésirables avec issue fatale étaient plus élevés pour le Zolpidem que pour les autres apparentés benzodiazépines (Zopiclone, Zaleplon) [37].

Des études soulignent ces profils différents entre la Zopiclone et le Zolpidem (ZZ drugs ou « twins false ») [38,39] : ces différences pourraient être en partie expliquées par le caractère hautement sélectif à la sous-unité alpha1 du Zolpidem, qui provoque un important effet sédatif et un risque d'abus et de dépendance plus importants que la Zopiclone, qui se lie de manière non sélective à la fois à la sous-unité alpha1, mais aussi à d'autres sous-types du récepteur (sous-unités alpha2 et alpha3) [38].

Dans ce contexte, des mesures ont été prises en France et à l'international pour améliorer l'usage des hypnotiques et notamment du Zolpidem.

### ***Mesures prises pour promouvoir un meilleur usage du Zolpidem avant 2017***

En 1991, les spécialités contenant du Zolpidem ont été inscrites en France sur la liste I des substances vénéneuses, et soumises en tant qu'hypnotique à une durée de prescription réduite, limitée à 4 semaines [40]. Au niveau international, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) les a inscrites sur la liste des psychotropes en 2002 et plusieurs guides de bonne pratique ont incité à un recours inférieur à 4 semaines [41]. En 2004, le risque de pharmacodépendance du Zolpidem a été ajouté à son RCP [14]. En 2014, la Haute Autorité de Santé (HAS), via la Commission de la transparence, a passé le Service Médical Rendu (SMR) du Zolpidem d'« important » à « faible », baissant ainsi son taux de remboursement.

En 2015, la HAS a publié une fiche mémo à destination des médecins généralistes, ayant pour objectif de réduire les prescriptions au long cours de benzodiazépines et

apparentés, devant une balance bénéfique/risque défavorable [42,43]. Elle recommandait alors leur utilisation la plus courte, à la plus faible dose et en deuxième intention après la mise en place de règles d'hygiène du sommeil.

L'Assurance Maladie a également mis en place en 2012 des indicateurs de Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) pour inciter les médecins généralistes notamment à modifier leurs prescriptions [44] ; toutefois, l'Assurance Maladie ne favorise pas une faible prescription d'hypnotiques mais « un taux d'initiation de traitement par benzodiazépines hypnotiques de durée supérieure à 4 semaines dans moins de 30 % des cas » (qui pourrait inciter par effet de « gaming » à prescrire plus fréquemment des hypnotiques pour des durées très courtes [45]).

Malgré toutes ces mesures, les enquêtes de pharmacovigilance constatent toujours un usage problématique du Zolpidem.

La commission des Stupéfiants et Psychotropes en 2011 soulignait que la consommation des benzodiazépines hypnotiques diminuait au profit d'une augmentation régulière de celle des substances apparentées aux benzodiazépines (Zolpidem et Zopiclone). L'enquête « Programme d'observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire » (OPEMA) de 2015 rapportait que le Zolpidem était la molécule la plus détournée dans le cadre de « consommations à une dose supérieure à celle préconisée par l'AMM » parmi les benzodiazépines et apparentés. L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) retrouve qu'en 2016, le Zolpidem restait depuis 2007 la substance la plus fréquemment citée annuellement sur les ordonnances dites falsifiées ou suspectes. Une enquête d'addictovigilance montrait que la classe des benzodiazépines était la plus impliquée dans la soumission chimique en 2016, avec le Zolpidem en tête d'utilisation, et l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) soulignait également des usages détournés par voie injectable [46].

### ***Loi encadrant la réglementation du Zolpidem en 2017***

Devant une augmentation du nombre et de la sévérité des cas d'usages détournés, d'abus et de pharmacodépendance induite par le Zolpidem, et afin de favoriser son bon usage, la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) suggérait, déjà en juin 2011, l'introduction de l'ordonnance sécurisée pour encadrer les prescriptions de substances à base de Zolpidem [47].

La mesure a été annoncée au Journal Officiel de la République Française (JORF) du 10 janvier 2017 [48], avec prise d'effet 3 mois plus tard, relayée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Depuis, les spécialités contenant du Zolpidem doivent être prescrites en toutes lettres sur ordonnance sécurisée, avec mention du dosage, du nombre de comprimés et de prises par jour en toutes lettres. Il reste inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et sa prescription est toujours limitée à 28 jours. Le chevauchement est interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance.

Quant aux autres dispositions réglementaires relatives aux médicaments stupéfiants, elles ne sont pas applicables au Zolpidem : pas de stockage sécurisé, pas d'obligation pour le patient de présenter l'ordonnance au pharmacien dans les 3 jours suivant la date de prescription pour la délivrance de la totalité de son traitement, ni pour le pharmacien d'archiver une copie des ordonnances pendant 3 ans [14].

### ***Conséquences à court et moyen terme du changement de réglementation***

Des études ont noté une baisse de moitié du nombre de boîtes délivrées du Zolpidem dans l'année suivant l'introduction de cette réglementation, avec un report partiel sur la Zopiclone [49][50]. Si une augmentation significative des doses de Zopiclone délivrées est visualisée immédiatement après la réforme, elle ne semble pas se poursuivre par la suite, avec un recul jusqu'en avril 2019 [51].

Suite à une étude auprès de médecins généralistes français [52] retrouvant un report de prescription par ordre de fréquence vers la Zopiclone, puis l'Hydroxyzine et l'Alprazolam, une seconde étude, réalisée à partir de la base Medic'AM, n'a pas constaté de report vers l'Hydroxyzine ni l'Alprazolam jusque juin 2019 [51].

L'étude ZORRO a analysé l'impact sur la pratique de médecins généralistes : la prescription sur ordonnance sécurisée était perçue comme une contrainte supplémentaire, mais également comme un levier permettant d'initier un arrêt du traitement [53]. Concernant les utilisateurs à long terme de Zolpidem, une analyse dans l'Échantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) montrait un arrêt pour un tiers des patients et un relai vers un autre traitement pour un quart des patients (Zopiclone ou autre benzodiazépine, notamment Lormétazépan) [54].

A notre connaissance, il n'existe pas d'études réalisées avec un plus long recul. Nous avons ici pour ambition d'analyser ces tendances avec maintenant presque 5 ans de recul.

### **Objectifs**

Notre objectif principal était de décrire l'évolution des délivrances ambulatoires françaises d'hypnotiques, depuis le changement de réglementation concernant le Zolpidem, avec un recul de presque 5 ans.

En pratique, cela consistait à : décrire l'ensemble des médicaments remboursés par l'Assurance Maladie, ayant l'AMM dans l'insomnie, de janvier 2015 à décembre 2021, notamment pour rechercher un éventuel report de prescription non mis en évidence jusqu'à maintenant, une poursuite des reports vers la Zopiclone, ou un retour vers le Zolpidem à moyen / long terme.

Notre objectif secondaire était de présenter les habitudes de prescription rapportées par les médecins généralistes à 5 ans de ce changement de réglementation.

## MATERIELS ET METHODES

Afin de répondre à nos 2 objectifs, nous avons réalisé deux études : une nationale sur les bases publiques de l'Assurance Maladie (Medic'AM et Open Medic) et une régionale par questionnaire à destination des médecins généralistes.

### ***Étude nationale dans les bases publiques de l'Assurance Maladie***

#### ***Type d'étude***

Nous avons réalisé une étude observationnelle épidémiologique descriptive, à partir des données rétrospectives publiques issues des bases Medic'AM et Open Medic de l'Assurance Maladie, qui répertorient entre autres les données de délivrances par les pharmacies de ville des médicaments remboursés par les différents régimes de l'Assurance Maladie [55].

Nous avons utilisé les données du 1<sup>er</sup> janvier 2015 au 31 décembre 2021 pour Medic'AM et du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2021 pour Open Medic.

Ces bases de données recensent notamment le nombre de boîtes délivrées ayant fait l'objet d'un remboursement par l'Assurance Maladie, avec des informations sur les conditionnements (nombre de comprimés et dosage) pour Medic'AM, et un détail en sous-groupes (notamment selon le sexe et la catégorie d'âge : « 0 à 19 ans », « 20 à 59 ans » et « 60 ans et plus », « inconnu ») pour Open Medic.

La description des données recensées sur ces bases est disponible en **Annexe 1**.

#### ***Ethique et réglementation***

Cette étude est basée sur l'exploitation des données de l'Assurance maladie, mises à disposition en données ouvertes (*open data*) via les bases Medic'AM et Open Medic. Ces données sont accessibles via le site de l'Assurance Maladie [55]. Le traitement des données a été réalisé par l'Assurance Maladie de manière à garantir la confidentialité des informations sur les bénéficiaires ainsi que sur les professionnels de santé : lorsque le seuil de 10 bénéficiaires n'était pas respecté, certaines données

ont été masquées par la valeur « inconnu ». Nous n'avons reçu aucun financement pour cette étude.

### ***Médicaments inclus, médicaments exclus***

Dans ce travail, nous avons analysé les délivrances issues de prescriptions de ville (médecins généralistes ou autres spécialistes exerçant à titre libéral).

Les délivrances remboursées des molécules ayant l'AMM dans l'insomnie [56] et appartenant à la classe ATCN05C (système nerveux-psycholeptiques-hypnotiques et sédatifs) ont été analysées :

- les apparentés benzodiazépines : Zolpidem (N05CF02), Zopiclone (N05CF01)
- les benzodiazépines hypnotiques : Estazolam (N05CD04), Lormetazepam (N05CD06), Nitrazepam (N05CD02), Loprazolam (N05CD11).

L'Alimémazine (R06AD01), antihistaminique H1 ayant l'AMM dans l'insomnie occasionnelle, a également été étudié.

Nous avons fait le choix d'analyser l'Alprazolam (N05BA12), benzodiazépine anxiolytique la plus utilisée, pour rechercher un éventuel report sur cette classe, et l'Hydroxyzine (N05BB01), que nous savons utilisé hors AMM dans l'insomnie. D'autres hypnotiques ayant eu l'AMM dans l'insomnie, tels que Témazépam, Triazolam, Flunitrazépam et Acéprométazine ont été retirés du marché ou arrêtés d'être commercialisés avant 2016 ; des délivrances de Témazépam (N05CD07) et Flunitrazépam (N05CD03) ont néanmoins été retrouvées après 2015, mais en faible nombre.

D'autres antihistaminiques H1 ont l'AMM dans l'insomnie mais n'ont pas été inclus dans l'étude : Prométhazine et Doxylamine ne sont pas remboursés par l'Assurance Maladie et n'apparaissent donc pas dans Medic'AM.

Pour ce qui est de la Mélatonine, le Circadin® n'est pas remboursé chez l'adulte [57] ; Slenyto® est lui remboursé par l'Assurance Maladie, mais n'a l'AMM dans l'insomnie que chez certains mineurs (« traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes ») [58]. Les spécialités contenant de la Mélatonine n'ont donc pas été analysées.

Le détail des différents conditionnements a été analysé en utilisant la classification la plus fine : le Code Identification Spécialité Pharmaceutique ou CIP13 (détail de chaque



conditionnement et chaque médicament de chaque laboratoire). Les classifications ATC et CIP 13 sont résumées en **Annexe 2**.

### ***Dose journalière délivrée (Defined Daily Dose)***

La dose journalière délivrée ou *defined daily dose* (DDD) est une unité de mesure définie par l'OMS, utilisée pour les comparaisons de consommation de médicaments, en exprimant le nombre d'unités délivrées sous une référence commune [59,60].

Une seule DDD est attribuée par code ATC et par voie d'administration et est définie comme étant la posologie quotidienne de référence, déterminée par des experts internationaux, qui est censée représenter la posologie usuelle pour un adulte de 70 kg dans l'indication principale d'un principe actif.

Les DDD utilisées dans notre étude sont résumées en **Tableau 1**.

**Tableau 1** : Médicaments inclus dans l'étude (ayant l'AMM dans l'insomnie) [56]

DCI	Nom commercial	T max	Durée de demi-vie	DDD
<b>Benzodiazépines</b>				
Estazolam	Nuctalon®	15-30min	17h (entre 8h et 24h)	3 mg
Lormétazépam	Noctamide®	3h	10h	1 mg
Loprazolam	Havlane®	1h	8h	1 mg
Nitrazépam	Mogadon®	2-3h	16-48h	5 mg
Témazépam	Normison®	45min -4h	5-8h	20 mg
Flunitrazépam	Rohypnol®	3h	16-35h	1 mg
<b>Apparentés aux benzodiazépines</b>				
Zolpidem	Stilnox®	et 30min-3h	2,4h (entre 0,7h et 3.5h)	10 mg
	génériques			
Zopiclone	Imovane®	et 1h30-2h	5h	7,5 mg
	génériques			
<b>Antihistaminiques</b>				
Alimémazine	Théralène®	1h30-3h30	5h (variable)	30 mg
	Donormyl®			
Doxylamine	(non remboursé)	1h-2h	10h	15 mg

DCI = dénomination commune internationale ; T max = temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale Cmax ; DDD = Dose journalière définie ou *Defined Daily Dose* pour la voie *per os*, d'après [60].

Concernant l'Alimémazine, l'Alprazolam et l'Hydroxyzine, nous avons utilisé leurs DDD, respectivement de 30 mg, 1 mg et 75 mg (bien que l'insomnie ne soit pas leur indication principale).

### ***Analyses statistiques descriptives***

Afin de décrire l'évolution des délivrances, le nombre mensuel de boîtes délivrées pour chaque molécule de janvier 2015 à décembre 2021 a été relevé en valeur absolue. Pour éliminer les différences de mesures liées aux différents conditionnements et voies d'administration, le nombre de milligrammes par boîte a été calculé (nombre de comprimés par boîte x dosage en milligrammes) pour chaque molécule, permettant de définir un nombre de doses journalières délivrées par boîte (nombre de milligrammes par boîte/DDD), et ainsi de comparer un nombre de doses équivalentes pour chaque médicament.

Une analyse visuelle et descriptive a tout d'abord été réalisée à partir des données mensuelles de chaque molécule, permettant de repérer d'éventuelles modifications de courbes.

La moyenne des boîtes délivrées pour chaque médicament sur les années 2015 et 2016 a été définie, permettant de refléter la période « avant changement de réglementation ». Afin de s'abroger des fluctuations saisonnières bien décrites dans la littérature, une moyenne mobile effectuée sur 6 mois a été réalisée sur les graphes montrant l'évolution des délivrances de façon mensuelle, puis les données mensuelles de 2017 à 2021 concernant le nombre de boîtes et de DDD délivrées ont été étudiées en valeur absolue de façon annuelle, de janvier à décembre. Ces données annuelles ont ensuite été comparées à la moyenne annuelle de 2015-2016 ainsi qu'à l'année précédente (N-1), en pourcentage.

Nous avons également utilisé les données concernant le sexe et les classes d'âge des bénéficiaires, afin d'étudier l'évolution de la répartition des délivrances selon ces critères.

Les données « inconnues » concernant le sexe et l'âge représentant moins de 0.005 % des données pour les molécules analysées, elles ont été considérées comme négligeables et de ce fait non prises en compte dans les analyses.

### **Régression linéaire simple et "test de nullité du coefficient de corrélation de Pearson"**

Nous avons déterminé 3 périodes :

- période 1 (P1) : avant le changement de réglementation (janvier 2015 à décembre 2016),
- période 2 (P2) : entourant l'application de la réglementation (janvier à décembre 2017)
- période 3 (P3) : après le changement de réglementation (janvier 2018 à décembre 2021).

Pour les médicaments semblant présenter une hausse des délivrances au cours du temps sur notre analyse visuelle, nous avons réalisé une courbe de tendance (régression linéaire) sur chacune de ces périodes, comme réalisé par Bourbon et al. [50]. Pour analyser si les variations de délivrances de DDD étaient ou non statistiquement significatives en fonction du temps, nous avons réalisé des « tests de nullité du coefficient de corrélation de Pearson », en admettant qu'au moins l'une des deux variables étudiées suit une loi normale.

Le coefficient de corrélation de Pearson ( $r$ ) est un indice reflétant une relation linéaire entre deux variables quantitatives continues. Il varie entre  $-1$  et  $+1$ ,  $0$  reflétant une relation nulle entre les deux variables, une valeur négative (corrélation négative) signifiant que lorsqu'une des variables augmente, l'autre diminue ; tandis qu'une valeur positive indique que les deux variables varient ensemble dans le même sens. Ainsi, les pentes  $A$  des régressions linéaires correspondent à la moyenne des délivrances quotidiennes (en DDD) en plus ou en moins sur la période donnée.

Nous présentons les intervalles de confiance à 95 % : si la  $p$ -value est inférieure à  $0,05$ , alors cette fluctuation est significative et non liée uniquement aux fluctuations saisonnières.

Le carré du coefficient de corrélation de Pearson ( $R^2$ ), appelé coefficient de détermination linéaire de Pearson, est un indicateur qui permet de juger la qualité d'une régression linéaire simple. Il varie entre  $0$  et  $1$ . Globalement, plus le  $R^2$  tend vers  $1$ , plus le nuage de points se resserre autour de la droite de régression (plus le modèle est proche de la réalité), tandis que s'il se rapproche de  $0$ , le nuage de points se disperse autour de la droite de régression.

Le traitement des données a été réalisé avec Excel®, BiostaTGV® et Jamovi®.

## **Étude régionale par questionnaire auprès de médecins généralistes**

L'étude nationale a été étayée par une analyse observationnelle, quantitative épidémiologique descriptive, via un questionnaire à destination de médecins généralistes, pour présenter les conséquences de cette réglementation sur leurs prescriptions d'hypnotiques.

Nous avons d'abord proposé un questionnaire à l'échelle de la Communauté Professionnelle Territoriale de Santé (CPTS) Opale Sud, à partir d'adresses mails collectées de 55 médecins généralistes ; malheureusement, nous n'avons obtenu que 6 réponses. Nous présentons cette expérience en **Annexe 3**.

Nous avons finalement opté pour un questionnaire transmis aux médecins généralistes maîtres de stage universitaires (MSU) des universités de Lille sur la période mai à novembre 2022. Leurs courriels électroniques ont été obtenus via le Portail d'Accompagnement des Professionnels de Santé (PAPS), avec accord du Délégué à la protection des données (DPO). Le questionnaire, réalisé via LimeSurvey® (logiciel d'enquête statistique, de sondage, et de création de formulaires en ligne), a été autorisé par le DPO de l'université de Lille (**Annexe 4**). La déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été réalisée par le biais de ce DPO.

Le questionnaire a été transmis aux médecins par un mail groupé comprenant le lien d'accès et expliquant brièvement ce travail de thèse et ses enjeux (**Annexe 5**). La diffusion a été réalisée le 22 septembre 2022, avec une relance effectuée le 07 octobre, et le questionnaire clôturé le 12 octobre 2022.

L'auto-questionnaire comprenait 14 questions, et une possibilité d'ajout de remarques en fin de questionnaire. Certaines questions étaient à choix unique, d'autre à choix multiples. Un item « autre » était proposé pour la plupart des questions. Le questionnaire était scindé en 3 sous-parties : « Évolution des prescriptions, à ce jour » (4 questions), « Ressenti sur l'encadrement de la prescription de Zolpidem » (4 questions), « Questions pour mieux vous connaître » (6 questions).

Les questions et leurs items ont été inspirés de travaux préexistants [52,54]. L'analyse des réponses à ce questionnaire a été réalisée grâce à Excel® et LimeSurvey®. Les questionnaires incomplets ont été exclus.

Nous présentons les résultats par leur médiane et intervalle interquartile (IQR) ou par leur moyenne et écart-type pour les variables continues, et par leur fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles.

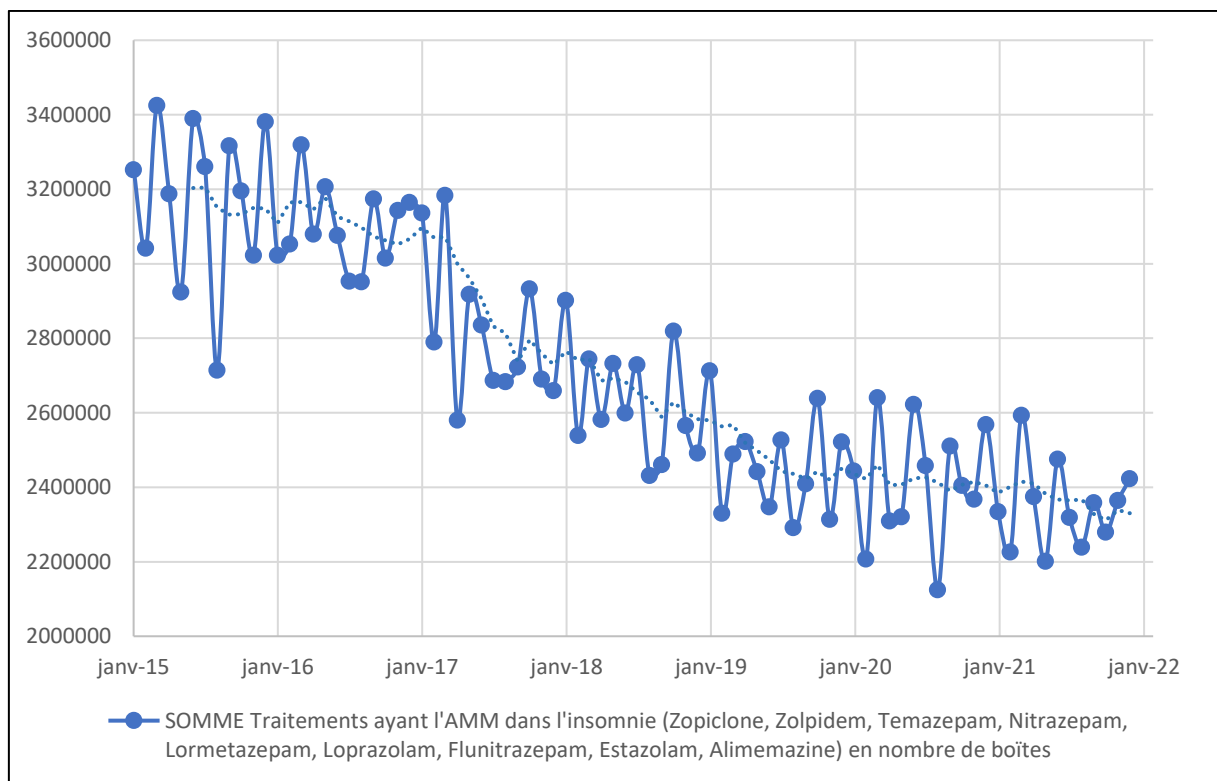
## RESULTATS

Nous présentons les résultats des deux études de façon séparée.

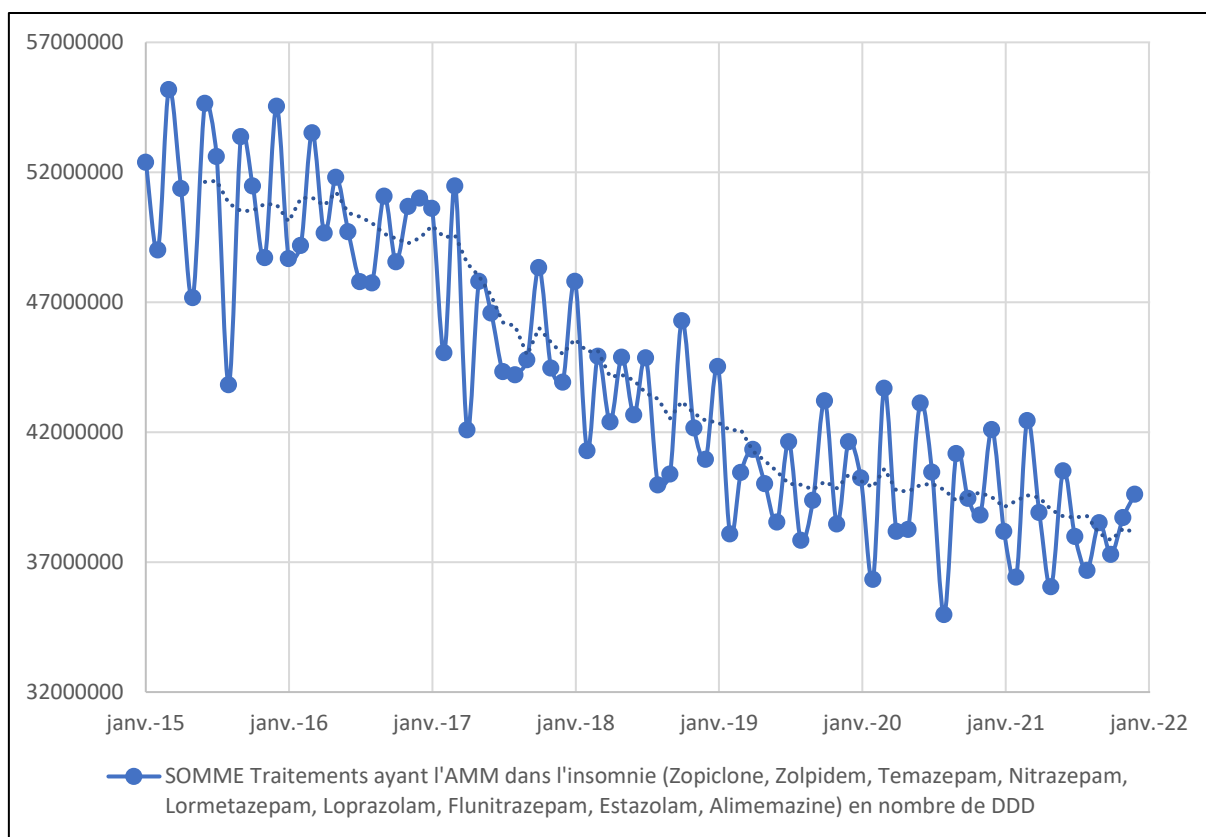
### ***Étude nationale sur les bases publiques de l'Assurance Maladie***

#### ***Hypnotiques remboursés depuis 2015 : tous hypnotiques confondus***

En valeur absolue, sur l'année 2021, il y a eu 9 447 737 boîtes d'hypnotiques remboursées en moins par rapport à la moyenne annuelle 2015-2016 (**Figure 1**), soit une diminution de 145 539 415 d'équivalent DDD (**Figure 2**).



**Figure 1 : Évolution des délivrances remboursées cumulées des hypnotiques ayant l'AMM dans l'insomnie, en nombre de boîtes, de 2015 à 2021 inclus**



**Figure 2 : Évolution des délivrances remboursées cumulées des traitements ayant l'AMM dans l'insomnie, en nombre de DDD, de 2015 à 2021 inclus**

### ***Hypnotiques remboursés depuis 2015 : détail par médicament***

Il a également été remboursé 10 732 381 boîtes de Zolpidem de moins en 2021 que sur la moyenne annuelle 2015-2016 (6 509 330 en 2021 contre 17 241 711 en moyenne sur 2015-2016) (**Tableau 2**). Le nombre de boîtes remboursées de Zolpidem a ainsi diminué de 62,2 % entre 2021 et la référence 2015-2016 ; le nombre de DDD a diminué également de 62,2 % (soit de 149 773 190 DDD) (**Tableau 3**).

La baisse de délivrance de Zolpidem sur le 1<sup>er</sup> semestre de 2017 a été accompagnée d'une hausse du Zopiclone à cette même période (**Figure 3**, **Figure 4**), dans une proportion moindre : au total, en 2021, 1 788 358 boîtes ou 19 179 931 DDD ont été remboursées en plus qu'en moyenne annuelle sur 2015-2016 pour la Zopiclone (**Tableau 2**). Le nombre de boîtes remboursées de Zopiclone a ainsi augmenté de 15,0 % et celui de DDD de 11,9 % entre 2021 et la référence 2015-2016, après avoir augmenté respectivement de 19,8 % et 18,4 % en 2018 par rapport à la référence 2015-2016 (**Tableau 3**).

En 2021, le nombre de DDD délivrées de Zopiclone est 2 fois supérieur au nombre de DDD délivrées de Zolpidem (180 424 275 contre 90 983 102). (**Tableau 2**)

Le Lormétazepam a également été plus délivré depuis 2015 : augmentation de 8,1 % du nombre de boîtes et de 6,9 % de DDD délivrées en 2021 par rapport à la moyenne 2015-2016 (**Tableau 3, Figure 3, Figure 4**).

Les données en DDD montrent une évolution similaire : diminution des délivrances de Zolpidem depuis début 2017 avec une décroissance rapide au premier semestre puis une lente décroissance continue depuis, associée à un report partiel sur la Zopiclone et le Lormétazepam (**Figure 4**).

Nous observons pour l'Alimémazine une augmentation du nombre de boîtes délivrées (+13,5 %), mais une baisse du nombre de DDD délivrées (-7,9 %) en 2021 par rapport à la moyenne de 2015-2016 (**Tableau 3**), sans modification de courbe au moment de la réglementation du Zolpidem en 2017 (**Figure 3, Figure 4**).

Hors hypnotique, nous avons analysé une autre benzodiazépine : l'Alprazolam. Pour ce médicament, nous constatons une légère hausse des boîtes délivrées (+3,3 %) et du nombre de DDD (+1,45 %) en 2021 par rapport à la moyenne de 2015-2016 (**tableau 3**), mais sans décrochage net au moment de la réglementation de prescription du Zolpidem.

Les autres traitements (Estazolam, Flunitrazepam, Hydroxyzine, Loprazolam, Nitrazepam et Témazepam) présentent visuellement une baisse ou une stabilité de leurs délivrances, les résultats ne seront donc pas explicités ici (**Tableau 3, Figure 3, Figure 4**).

Nous présentons en **Annexe 6** un tableau de l'évolution relative des délivrances en nombre de boîtes et en DDD des années N par rapport aux années N-1.

**Tableau 2 : Nombre de boîtes remboursées d'hypnotiques, d'Alprazolam et d'Hydroxyzine depuis 2015 et équivalent en DDD**

Médicament		2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>ALIMEMAZINE</b>	Boîtes	1 329 281	1 346 411	1 410 075	1 468 132	1 432 458	1 505 625	1 518 212
	DDD	38 434 872	38 365 518	38 421 843	36 431 693	36 317 855	36 592 958	35 374 278
<b>ALPRAZOLAM</b>	Boîtes	16 861 763	17 177 096	17 180 979	17 162 263	16 741 449	17 503 555	17 574 331
	DDD	175 764 368	178 392 840	178 057 800	177 235 433	172 504 538	179 278 245	179 641 973
<b>ESTAZOLAM</b>	Boîtes	370 146	346 296	284 854	270 207	218 914	176 916	193 661
	DDD	4 935 280	4 617 280	3 798 053	3 602 760	2 918 853	2 358 880	2 582 147
<b>FLUNITRAZEPAM</b>	Boîtes	70	0	0	0	0	0	0
	DDD	490	0	0	0	0	0	0
<b>HYDROXYZINE</b>	Boîtes	6 184 835	5 455 507	4 951 399	4 637 612	4 299 157	4 202 393	4 088 244
	DDD	60 464 770	53 280 470	48 308 610	45 238 680	41 897 740	40 981 470	39 780 860
<b>LOPRAZOLAM</b>	Boîtes	1 444 073	1 384 899	1 421 959	1 363 844	44 0151	712 125	771 293
	DDD	28 881 460	27 697 980	28 439 180	27 276 880	8 803 020	14 242 500	15 425 860
<b>LORMETAZEPAM</b>	Boîtes	5 058 254	5 030 449	5 406 388	5 566 822	5 869 524	5 696 183	5 454 692
	DDD	128 188 114	127 452 372	135 850 826	139 766 620	145 228 214	142 299 192	136 570 392
<b>NITRAZEPAM</b>	Boîtes	289 739	264 988	260 660	46 676	92	13	0
	DDD	5 794 780	5 299 760	5 213 200	933 520	1 840	260	0
<b>TEMAZEPAM</b>	Boîtes	18 264	273	15	22	16	5	0
	DDD	127 848	1 911	105	154	112	35	0
<b>ZOLPIDEM</b>	Boîtes	17 473 194	17 010 228	11 383 233	8 560 186	7 592 565	6 951 243	6 509 330
	DDD	243 964 973	237 547 611	159 011 993	119 642 705	106 123 157	97 147 001	90 983 102
<b>ZOPICLONE</b>	Boîtes	12 126 428	11 770 899	13 648 671	14 315 643	13 986 338	13 931 746	13 737 021
	DDD	164 011 471	158 477 218	182 957 356	190 945 863	185 759 146	184 187 093	180 424 275



**Tableau 3 : Évolution du nombre de boîtes remboursées d'hypnotiques, d'Alprazolam et d'Hydroxyzine par rapport à la moyenne 2015-2016 et équivalent en DDD (en gras les évolutions à la hausse du nombre de boîtes et de DDD sur la période)**

Médicament		Moyenne annuelle sur 2015-2016 (réf)	2017	2018	2019	2020	2021
ALIMEMAZINE	Boîtes	1 337 846	5,4 %	9,7 %	7,1 %	12,5 %	13,5 %
	DDD	38 400 195	0,1%	-5,1%	-5,4 %	-4,7%	-7,9 %
ALPRAZOLAM	Boîtes	17 019 430	<b>0,9 %</b>	<b>0,8 %</b>	<b>-1,6 %</b>	<b>2,8 %</b>	<b>3,3 %</b>
	DDD	177 078 604	<b>0,6 %</b>	<b>0,1 %</b>	<b>-2,6 %</b>	<b>1,2 %</b>	<b>1,4 %</b>
ESTAZOLAM	Boîtes	358 221	-20,5 %	-24,6 %	-38,9 %	-50,6 %	-45,9 %
	DDD	4 776 280	-20,5 %	-24,6 %	-38,9 %	-50,6 %	-45,9 %
FLUNITRAZEPAM	Boîtes	35	-100,0 %	-100,0 %	-100,0 %	-100,0 %	-100,0 %
	DDD	245	-100,0 %	-100,0 %	-100,0 %	-100,0 %	-100,0 %
HYDROXYZINE	Boîtes	5 820 171	-14,9 %	-20,3 %	-26,1%	-27,8 %	-29,8 %
	DDD	56 872 620	-15,1 %	-20,5 %	-26,3 %	-27,9 %	-30,1 %
LOPRAZOLAM	Boîtes	1 414 486	0,5 %	-3,6 %	-68,9 %	-49,7 %	-45,5 %
	DDD	28 289 720	0,5 %	-3,6 %	-68,9 %	-49,7 %	-45,5 %
LORMETAZEPAM	Boîtes	5 044 352	<b>7,2 %</b>	<b>10,4 %</b>	<b>16,4 %</b>	<b>12,9 %</b>	<b>8,1 %</b>
	DDD	127 820 243	<b>6,3 %</b>	<b>9,3 %</b>	<b>13,6 %</b>	<b>11,3 %</b>	<b>6,8 %</b>
NITRAZEPAM	Boîtes	277 364	-6,0 %	-83,2 %	-100,0 %	-100,0 %	-100,0 %
	DDD	5 547 270	-6,0 %	-83,2 %	-100,0 %	-100,0 %	-100,0 %
TEMAZEPAM	Boîtes	9 269	-99,8 %	-99,8 %	-99,8 %	-99,9 %	-100,0 %
	DDD	64 880	-99,8 %	-99,8 %	-99,8 %	-99,9 %	-100,0 %
ZOLPIDEM	Boîtes	17 241 711	-34,0 %	-50,4 %	-56,0 %	-59,7 %	-62,2 %
	DDD	240 756 292	-34,0 %	-50,3 %	-55,9 %	-59,6 %	-62,2 %
ZOPICLONE	Boîtes	11 948 664	<b>14,2 %</b>	<b>19,8 %</b>	<b>17,1 %</b>	<b>16,6 %</b>	<b>15,0 %</b>
	DDD	161 244 344	<b>13,5 %</b>	<b>18,4 %</b>	<b>15,2 %</b>	<b>14,2 %</b>	<b>11,9 %</b>

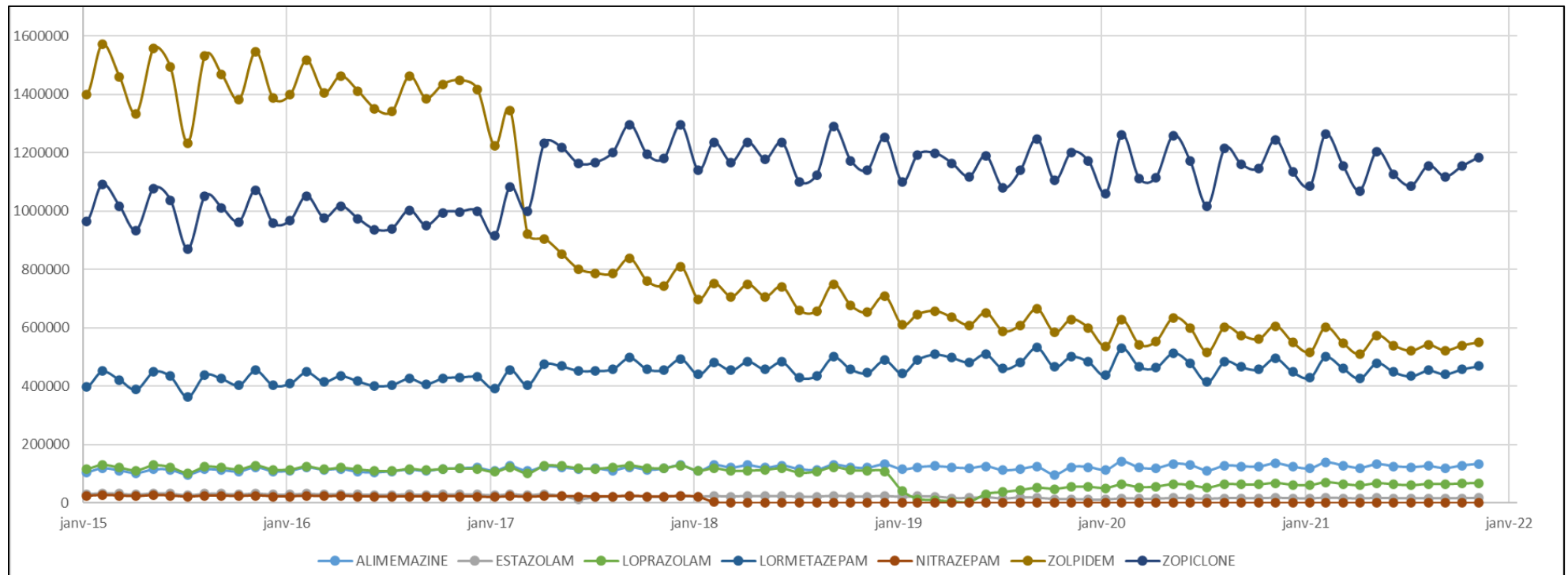


Figure 3 : Évolution des délivrances remboursées pour chaque traitement, en nombre de boîtes, de 2015 à 2021 inclus

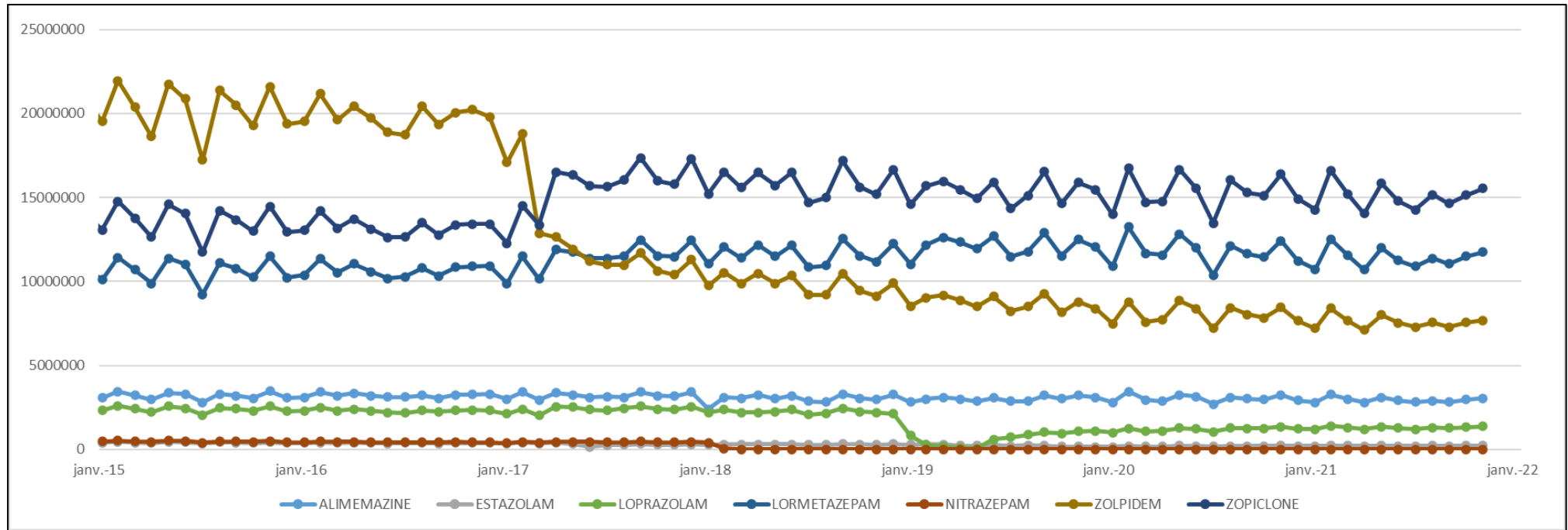


Figure 4 : Évolution des délivrances remboursées pour chaque traitement, en nombre de DDD, de 2015 à 2021 inclus

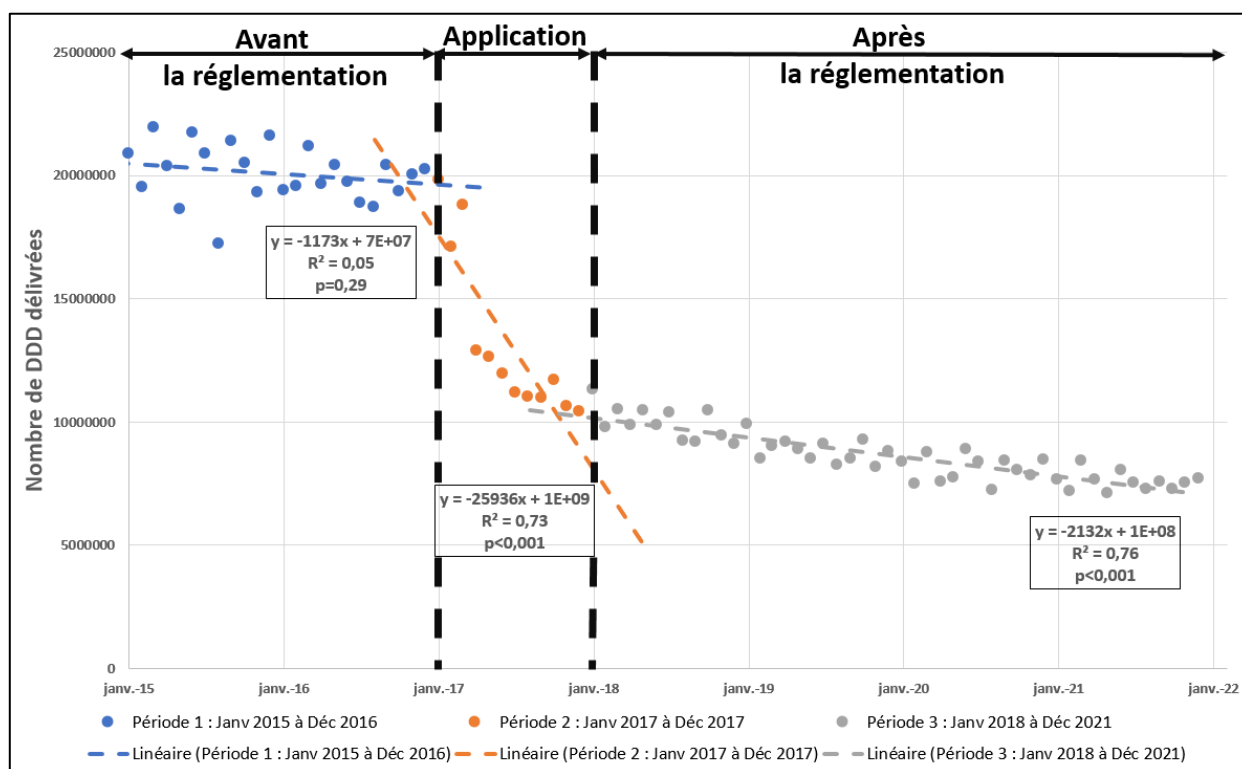
### Modélisation des évolutions de Zolpidem, Zopiclone et Lormétazéпам avec la réglementation de 2017

Les courbes de délivrance de Zolpidem et Zopiclone de 2015 à 2021 ont tout d'abord été analysées visuellement et individuellement (**Annexe 7**). Nous avons ensuite modélisé la diminution de délivrance du Zolpidem en DDD par une régression linéaire par période (**Figure 5**).

Concernant les délivrances de Zolpidem, la période avant le changement de réglementation (2015-2016) présente des fluctuations saisonnières, les délivrances sont stables (pente A : -1 173 ;  $p = 0,29$  ;  $r = -0,22$ , Intervalle de confiance à 95% [-0,58 ; 0,20] ;  $R^2 = 0,05$ ).

Lors de la période de l'application de la réglementation (2017), un net décrochage est constaté dans les délivrances de Zolpidem. La tendance est significativement à la baisse (pente A : -25 936 ;  $p < 0,001$  ;  $r = -0,85$ , Intervalle de confiance à 95% [-0,96 ; -0,55] ;  $R^2 = 0,73$ ).

La tendance à la baisse se poursuit significativement sur la 3<sup>ème</sup> période (2018-2021) (pente A : -2 132 ;  $p < 0,001$  ;  $r = -0,87$ , Intervalle de confiance à 95% [-0,93 ; -0,78] ;  $R^2 = 0,76$ ).



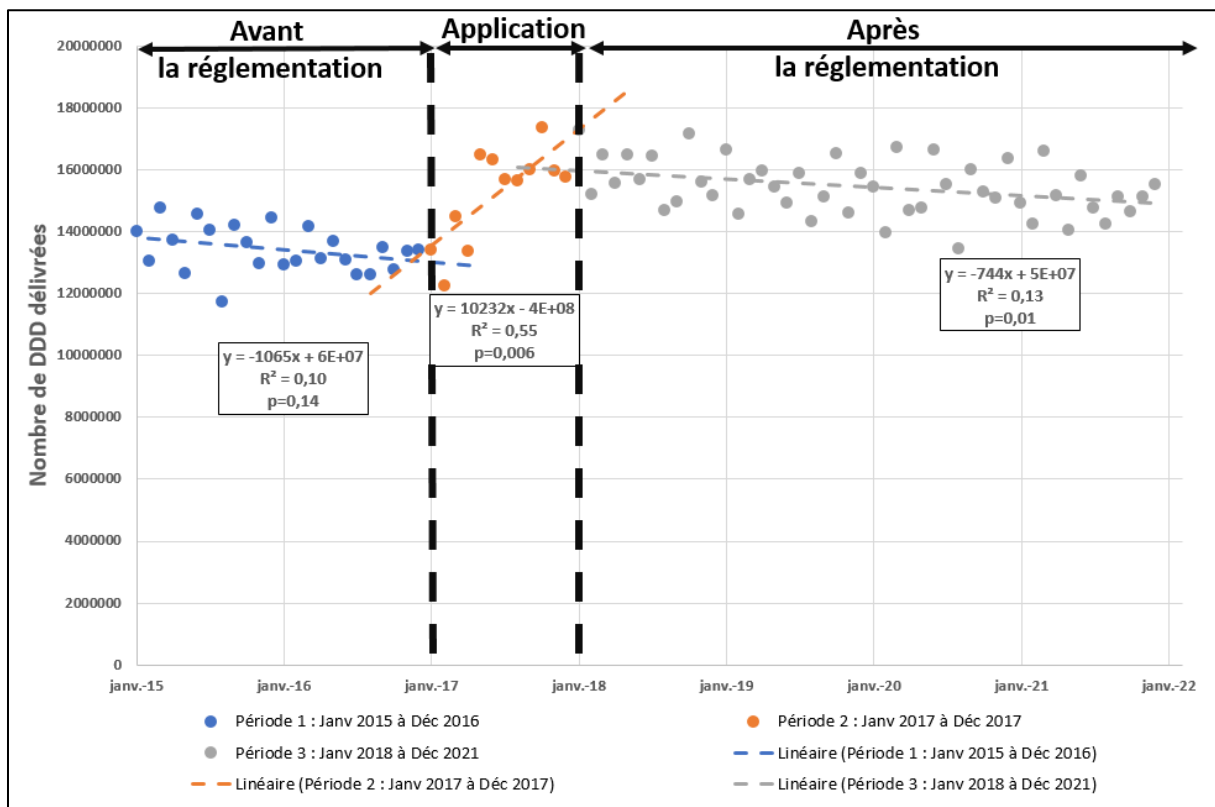
**Figure 5 : Évolution des délivrances de Zolpidem en DDD de 2015 à 2021 : régression linéaire par période**

Nous avons également modélisé l'augmentation de délivrance de la Zopiclone en DDD (**Figure 6**).

Concernant les délivrances de Zopiclone en P1 (2015-2016), nous retrouvons des fluctuations saisonnières, les délivrances sont stables (pente A :  $-1\ 065$  ;  $p = 0,14$  ;  $r = -0,31$  Intervalle de confiance à 95%  $[-0,64 ; 0,10]$  ;  $R^2 = 0,10$ ).

Inversement aux délivrances de Zolpidem, les délivrances de Zopiclone ont augmenté dans la période entourant la réglementation de prescription du Zolpidem (P2), avec une hausse significative (pente A :  $+10\ 232$  ;  $p=0,006$  ;  $r = 0,74$ , Intervalle de confiance à 95%  $[0,29 ; 0,92]$  ;  $R^2 = 0,55$ ).

Contrairement au Zolpidem, cette tendance à la hausse ne se poursuit pas. En effet, sur la période P3 (2018-2021), les délivrances de Zopiclone exprimées en DDD ont à présent une tendance à la baisse significative (pente A :  $-744$  ;  $p=0,01$  ;  $r = -0,36$  Intervalle de confiance à 95%  $[-0,58 ; -0,08]$  ;  $R^2 = 0,13$ ).



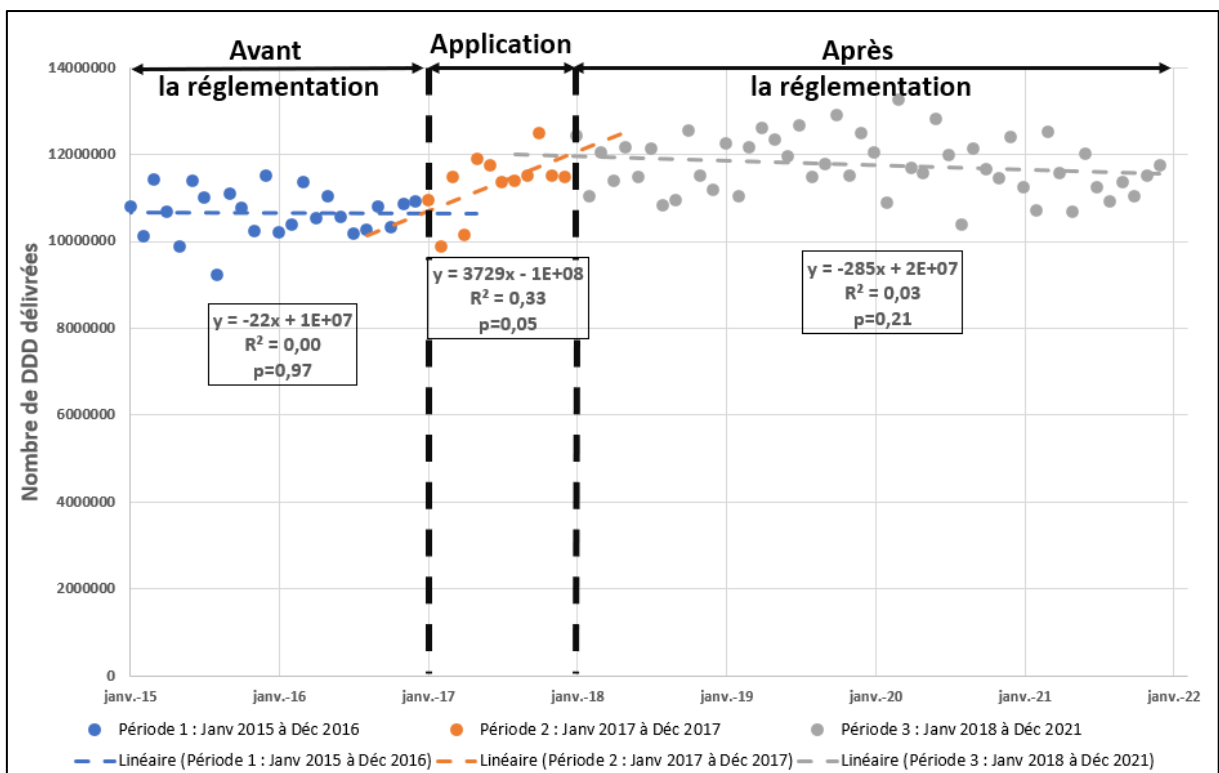
**Figure 6 : Évolution des délivrances de Zopiclone en DDD de 2015 à 2021 : régression linéaire par période**

Nous avons également modélisé l'évolution des délivrances du Lormétazépam en DDD (Figure 7).

En ce qui concerne le Lormétazépam, nous retrouvons des fluctuations saisonnières sur la période P1, les délivrances sont stables (pente A : -22 ;  $p= 0,97$  ;  $r = -0,01$  Intervalle de confiance à 95% [-0,41 ; 0,40] ;  $R^2=0,00$ ).

En 2017, période entourant l'application de la réglementation de prescription du Zolpidem, on observe une tendance à l'augmentation non significative des délivrances de Lormétazépam (pente A : +3 729 ;  $p= 0,05$  ;  $r = +0,57$ , Intervalle de confiance à 95% [-0,00 ; 0,86] ;  $R^2 = 0,33$ ).

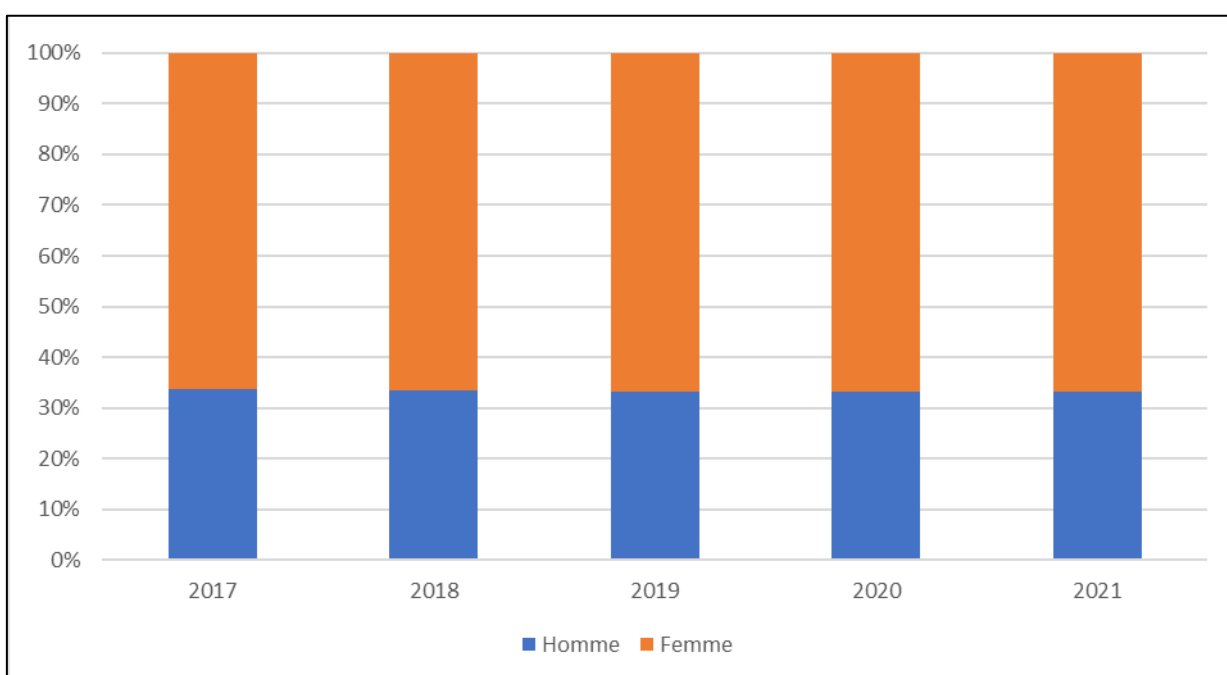
De 2018 à 2021, les délivrances de Lormétazépam sont plutôt stables, sans tendance significative à la hausse. La pente de la régression linéaire sur cette période est même négative (pente A : -285 ;  $p= 0,21$  ;  $r = -0,18$  Intervalle de confiance à 95% [- 0,44 ; 0,11] ;  $R^2 =0,03$ ).



**Figure 7 : Évolution des délivrances de lormétazépam en DDD de 2015 à 2021 : régression linéaire par période**

### **Evolution du nombre de boîtes délivrées de Zolpidem en fonction du sexe et des classes d'âge**

La diminution du nombre de boîtes remboursées de Zolpidem a été marquée aussi bien chez les hommes que chez les femmes (respectivement 62,4 % et 61,0 %) de 2016 à 2021. La répartition des boîtes délivrées de Zolpidem selon le sexe reste sensiblement la même : 1/3 (33-34 %) à des hommes et (66-67 %) 2/3 à des femmes (**Figure 8**).



**Figure 8 : Évolution de la part homme/femme dans les prescriptions de Zolpidem**

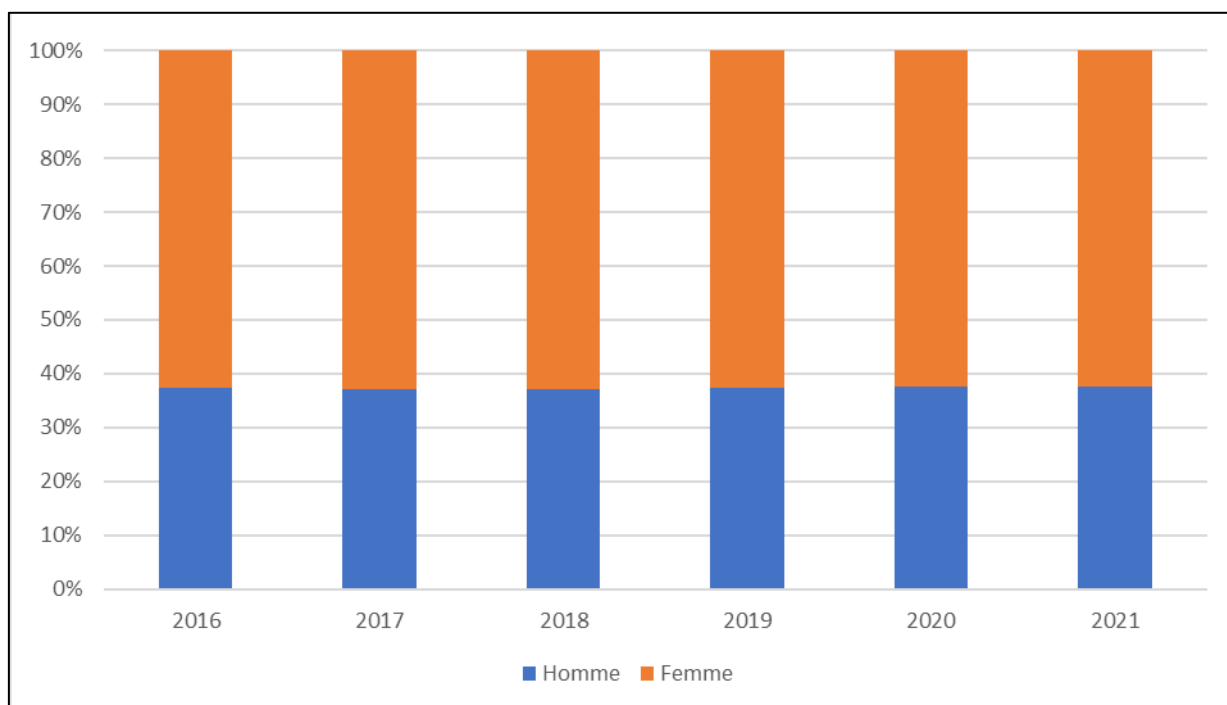
Parmi les patients ayant eu au moins une délivrance de Zolpidem en 2016, 0,2 % avaient moins de 19 ans, 34,0 % avaient 20-59 ans et 65,8 % avaient 60 ans et plus ; ces taux étaient respectivement de 0,1 %, 29,7 % et 70,2 % en 2021. De 2016 à 2021, la diminution de délivrance de Zolpidem a été plus marquée chez les moins de 19 ans (- 80,2 %) et moins chez les plus de 60 ans (- 58.9 %) (**Tableau 4**).

**Tableau 4 : Évolution des délivrances de Zolpidem par classe d'âges**

Age	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Evolution 2021 / 2016
0-19 ans	24 233	12 358	8 157	6 790	5 507	4 810	-80.2 %
20-59 ans	5 339 013	3 397 278	2 497 507	2 163 285	1 954 036	1 794 887	-66.4 %
60 ans et +	10 318 107	7 143 122	5 446 479	4 871 906	4 489 239	4 238 463	-58.9 %

### **Évolution du nombre de boîtes délivrées de Zopiclone en fonction du sexe et des classes d'âge**

L'augmentation du nombre de boîtes remboursées de Zopiclone a été marquée aussi bien chez les hommes que chez les femmes (respectivement 16.4 % et 15.3 %) de 2016 à 2021. La répartition des boîtes délivrées de Zopiclone selon le sexe reste sensiblement la même : 37 % environ à des hommes et 63 % à des femmes. **(Figure 9)**

**Figure 9 : Évolution de la part homme/femme dans les prescriptions de zopiclone**



Parmi les patients ayant reçu de la Zopiclone en 2016, 0,1 % avaient moins de 19 ans, 31,5 % avaient 20-59 ans et 68,4 % avaient 60 ans et plus ; ces taux étaient respectivement de 0,2 %, 31,6 % et 68,2 % en 2021. De 2016 à 2021, l'augmentation de délivrance de Zopiclone a été plus marquée chez les moins de 19 ans (+ 65.9 %) et moins chez les plus de 60 ans (+ 15,5 %) (**Tableau 5**).

**Tableau 5 : Évolution des délivrances de Zopiclone par classe d'âges**

Age	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Evolution 2021/2016
<b>0-19 ans</b>	12 069	15 180	19 953	18 967	19 240	20 023	65.9 %
<b>20-59 ans</b>	3 393 047	3 907 788	4 171 611	4 009 631	4 023 686	3 935 757	16.0 %
<b>60 ans et +</b>	7 356 217	8 533 212	8 849 414	8 675 627	8 618 391	8 499 080	15.5 %

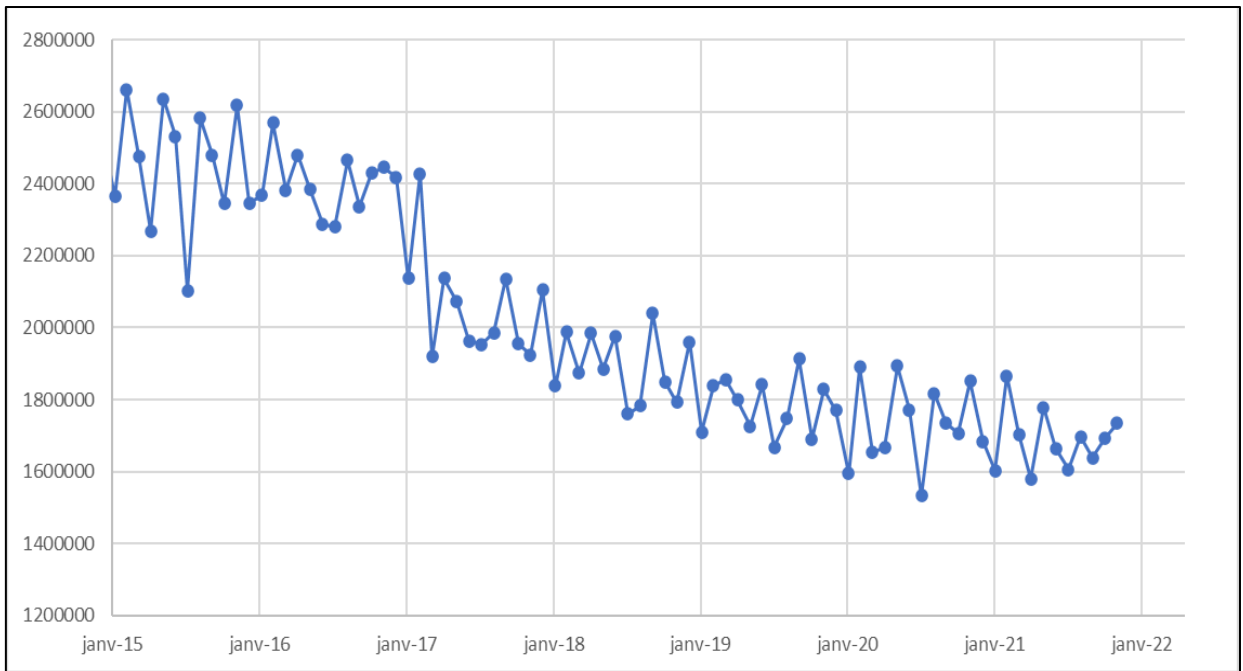
### **Report des hypnotiques**

#### **Évolution du nombre de boîtes et de doses journalières délivrées de Zolpidem et Zopiclone**

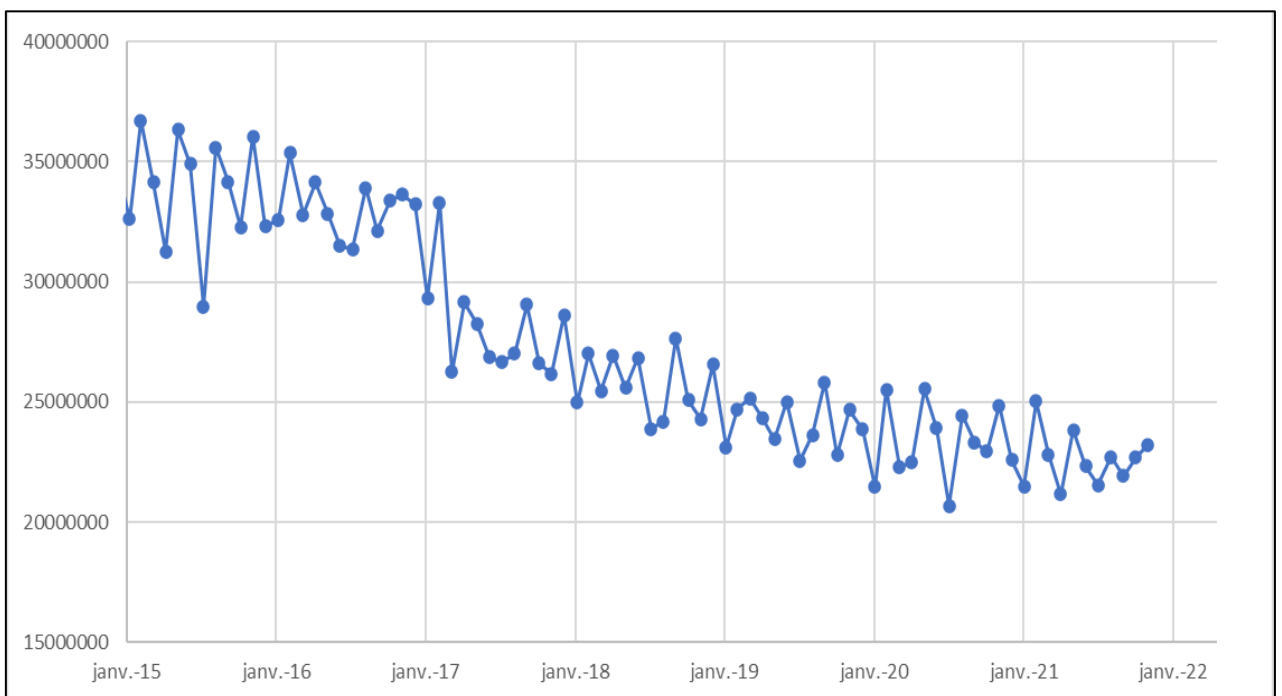
Nous vérifions si le nombre cumulé de délivrances remboursées des apparentés aux benzodiazépines (Zolpidem et Zopiclone) évolue à la baisse malgré le report de Zolpidem vers Zopiclone illustré précédemment.

Le nombre moyen annuel de boîtes délivrées de Zolpidem et Zopiclone confondus sur 2015-2016 est de 29 190 375. En 2021, 20 246 351 boîtes de Zolpidem et Zopiclone confondus ont été délivrées, soit une baisse de 31 % depuis 2015-2016. Le nombre de boîtes délivrées de Zolpidem et Zopiclone cumulés est en constante baisse depuis 2015. Il baisse faiblement de 2015 à 2017 puis un décrochage est visible sur la courbe au premier semestre 2017 (**Figure 10**).

Le nombre moyen annuel de « doses journalières délivrées » (DDD) de Zolpidem et Zopiclone sur 2015-2016 est de 402 000 636. Sur 2021, il est de 271 407 377 soit une baisse de 32 % par rapport à la moyenne de 2015-2016 (**Figure 11**).



**Figure 10 : Évolution des délivrances de Zolpidem et Zopiclone en nombre de boîtes**

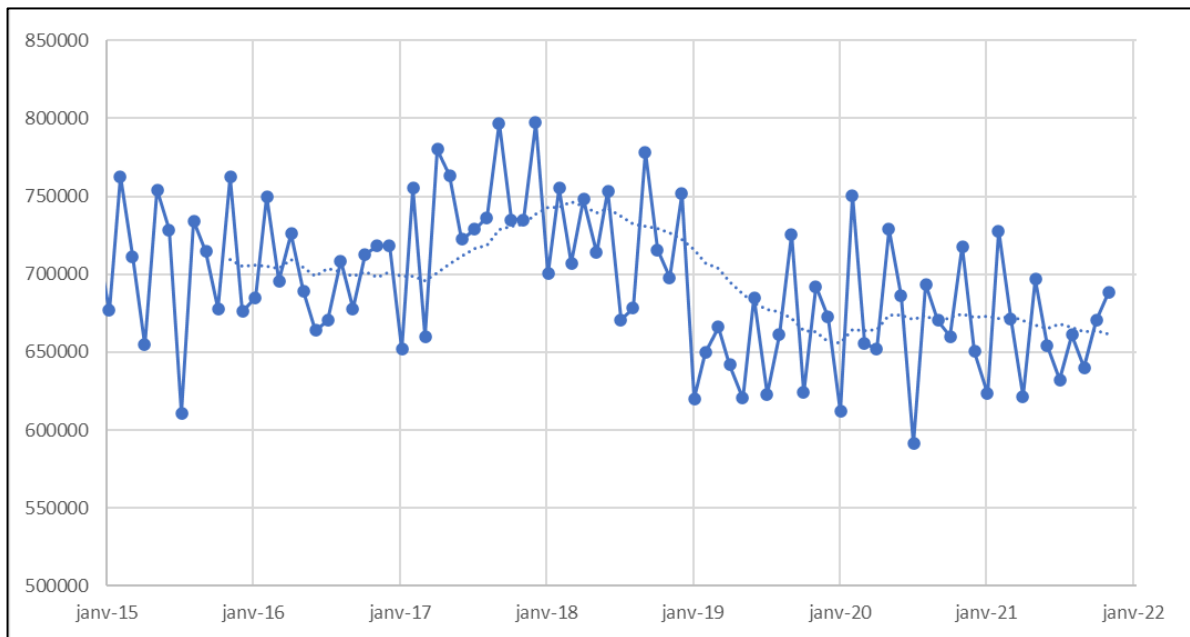


**Figure 11 : Évolution des délivrances de Zolpidem et Zopiclone en nombre de DDD**

### Évolution des hypnotiques autres que les apparentés benzodiazépines

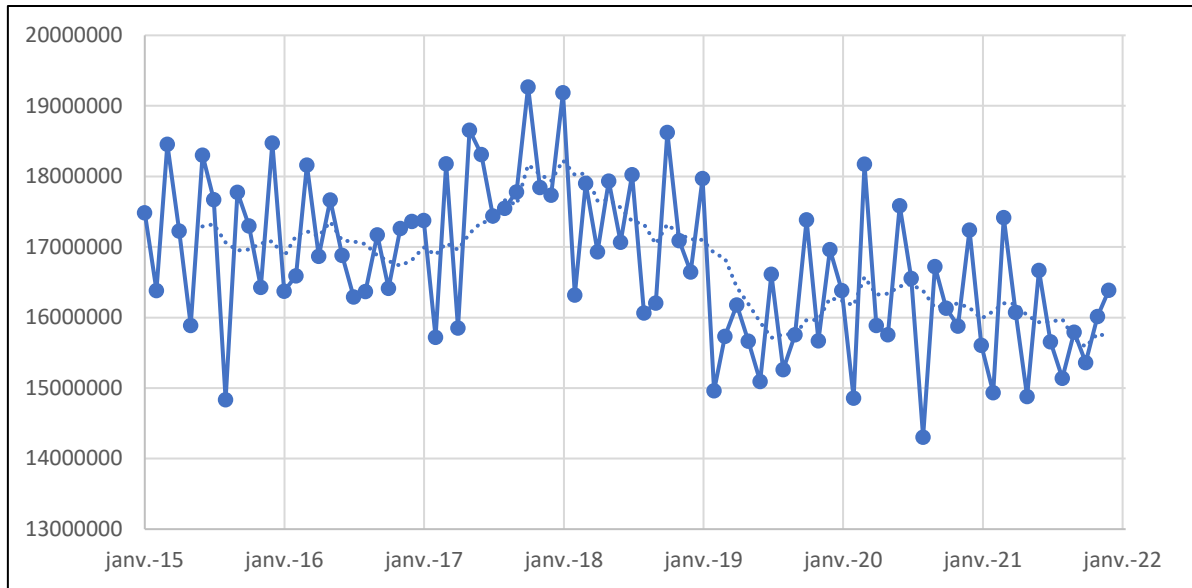
Nous décrivons l'évolution du nombre cumulé de délivrances remboursées des hypnotiques autres que les apparentés benzodiazépines, pour rechercher un éventuel report au moment du changement de réglementation de prescription du Zolpidem.

Le nombre de boîtes délivrées de l'ensemble des hypnotiques non apparentés benzodiazépines a fluctué, avec une augmentation au moment du changement de réglementation de prescription du Zolpidem jusqu'au 1<sup>er</sup> trimestre de 2018 environ, puis une baisse jusque fin 2019 et enfin une stabilisation jusque fin 2021 (**Figure 12**).



**Figure 12 : Évolution des autres hypnotiques (Alimémazine et benzodiazépines hypnotiques hors apparentés) en nombre de boîtes**

L'évolution est similaire en DDD (**Figure 13**).



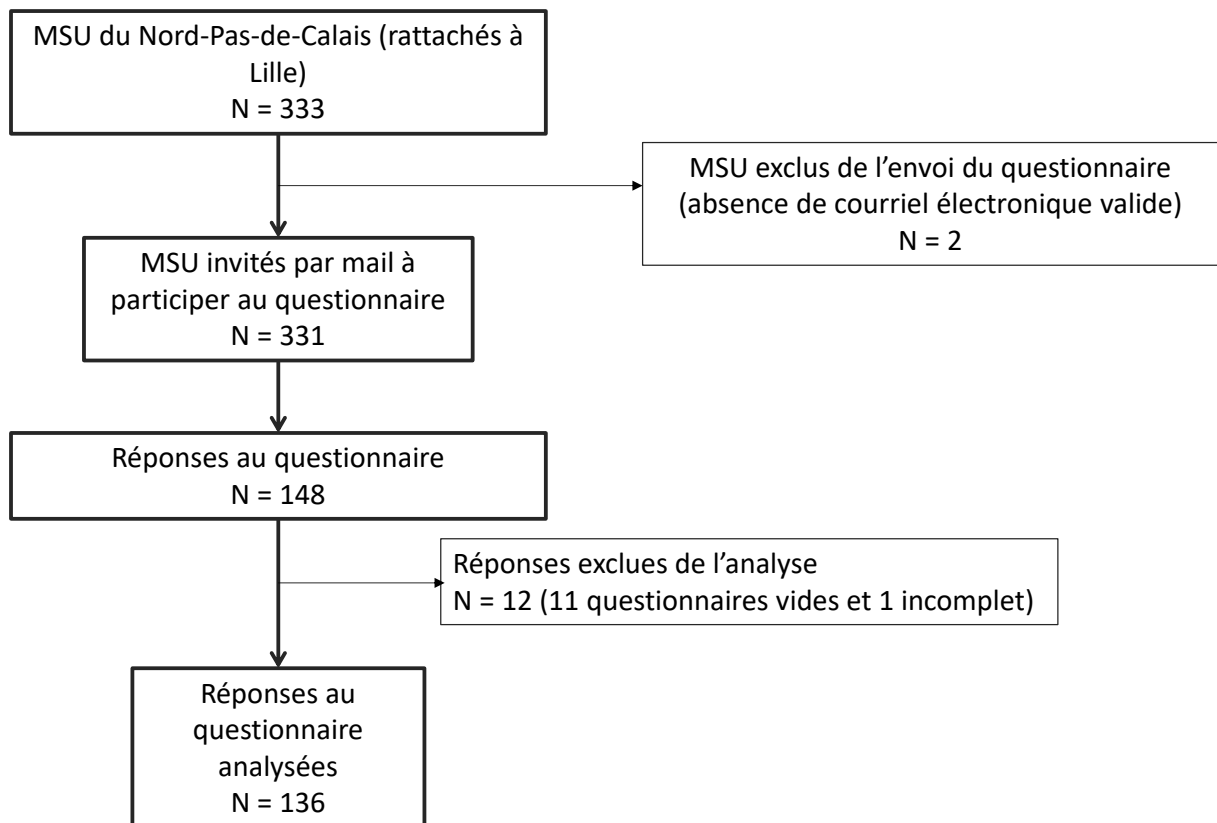
**Figure 13 : Évolution des autres hypnotiques (Alimémazine et benzodiazépines hypnotiques hors apparentés) en nombre de DDD**

## Étude régionale par questionnaire auprès de médecins généralistes

### Description de la population

#### Flow chart

Le lien du questionnaire a été envoyé à 331 des 333 MSU du Nord Pas-de-Calais, deux des courriels électroniques n'ayant pu être récupérés. Le taux de participation était de 45 % ; 136 réponses ont été analysées (**Figure 14**).



**Figure 14 : Diagramme de flux**

#### Caractéristiques des participants

Les répondants de cette étude sont en majorité des hommes (65 %), de moyenne d'âge 50,7 ans (**Tableau 6**).

**Tableau 6** : Caractéristiques des réponses analysées de l'étude régionale

<b>Caractéristiques</b>	<b>Réponses analysées (N=136)</b>
<b>Genre :</b>	
Homme	88 (64,7 %)
Femme	47 (34,6 %)
Ne souhaite pas répondre	1 (0,7 %)
<b>Âge (années) :</b>	
Moyenne tout sexe $\pm$ écart type	50,7 $\pm$ 10,1
Moyenne femme $\pm$ écart type	49,2 $\pm$ 9,2
Moyenne homme $\pm$ écart type	51,5 $\pm$ 10,6
Médiane (IQR) tout sexe	51 (41 – 60)
<b>Age (classes)</b>	
25 – 29 ans	0 (0,0 %)
30 – 39 ans	25 (18,4 %)
40 – 49 ans	34 (25,0 %)
50 – 59 ans	39 (28,7 %)
60 – 69 ans	36 (26,5 %)
$\geq$ 70 ans	1 (0,7 %)
Ne souhaite pas répondre	1 (0,7 %)
<b>Durée d'exercice :</b>	
1 – 9 ans	24 (17,6 %)
10 – 19 ans	33 (24,3 %)
20 – 29 ans	44 (32,4 %)
30 – 39 ans	31 (22,8 %)
$\geq$ 40 ans	3 (2,2 %)
Ne souhaite pas répondre	1 (0,7 %)
<b>Type d'activité :</b>	
Rurale	17 (12,5 %)
Semi Rurale	46 (33,8 %)
Urbaine	72 (52,9 %)
Ne souhaite pas répondre	1 (0,7 %)
<b>Mode d'installation :</b>	
En cabinet seul	29 (21,3 %)
En association / collaboration	60 (44,1 %)
En MSP	52 (38,2 %)
Ne souhaite pas répondre	1 (0,7 %)
<b>Formation spécifique dans les troubles du sommeil ou dans l'addictologie :</b>	
Oui	19 (14,0 %)
Non	116 (85,3 %)
Ne souhaite pas répondre	1 (0,7 %)

IQR : intervalle interquartile ; MSP : Maison de Santé Pluriprofessionnelle ; Rurale : lieu de travail rural ; Urbain : lieu de travail urbain

### ***Description des résultats***

#### **Évolution des prescriptions de Zolpidem selon les médecins généralistes (MGs) interrogés**

Quant aux renouvellements de Zolpidem chez les patients déjà consommateurs avant la réglementation de 2017, 70,6 % des praticiens (96 MGs) les ont diminué ou arrêté : parmi eux, 43,8 % ont arrêté le renouvellement chez une minorité de leurs patients

déjà consommateurs, 42,7 % chez la majorité d'entre eux, et 13,5 % ont arrêté tous ces renouvellements.

18,4 % des répondants (25 MGs) poursuivent le renouvellement de Zolpidem de la même manière chez ces patients. 11 MGs (8,0 %) ne prescrivait pas de Zolpidem avant 2017 et 2 (1,5 %) n'exerçaient pas la médecine générale avant ce changement de réglementation.

Quant aux primo-prescriptions de Zolpidem chez des patients non traités avant la réglementation, la majorité des MGs (71 MGs, soit 52,2 %) déclare à ce jour avoir totalement arrêté l'introduction de Zolpidem depuis cette obligation de prescription sur ordonnance sécurisée et 33 (24,3 %) en introduire moins fréquemment qu'avant cette réglementation.

3,7 % des répondants (5 MGs) déclarent en introduire aussi fréquemment qu'avant le changement de réglementation, et 19,1 % (26 MGs) n'en prescrivait pas avant 2017 et n'en prescrivent toujours pas.

La moitié des répondants (50,0 % soit 68 MGs) ne pense pas que la prescription sur ordonnance sécurisée ait diminué la durée moyenne de traitement par Zolpidem lorsque ce dernier est instauré. Un quart des MSU (34 MGs, soit 25,0 %) n'ont « pas d'avis » sur la question et un autre quart pense qu'une baisse de la durée moyenne de traitement a été permise par la réglementation.

#### **Évolution des prescriptions tous hypnotiques confondus selon les médecins généralistes (MGs) interrogés**

Avec 5 ans de recul par rapport à la réglementation, 85 MSU (62,5 %) considèrent avoir diminué leurs prescriptions globales d'hypnotiques. Néanmoins, 42,4 % d'entre eux (36 MSU) considèrent que cette baisse de prescription est sans lien avec le changement de réglementation du Zolpidem.

28 MGs (20,6 %) estiment avoir diminué leurs prescriptions de Zolpidem mais avec un report vers d'autres hypnotiques, conduisant à une prescription d'hypnotiques tout confondu peu, voire non réduite.

16 MSU (11,8 %) estiment que leurs prescriptions sont sensiblement inchangées pour le Zolpidem et les autres hypnotiques.

1 MSU (0,7 %) a vu sa prescription d'hypnotiques un peu augmenter depuis 2017. Aucun MSU a « beaucoup » augmenté sa prescription d'hypnotiques.

#### **Reports de prescription selon les MGs interrogés**

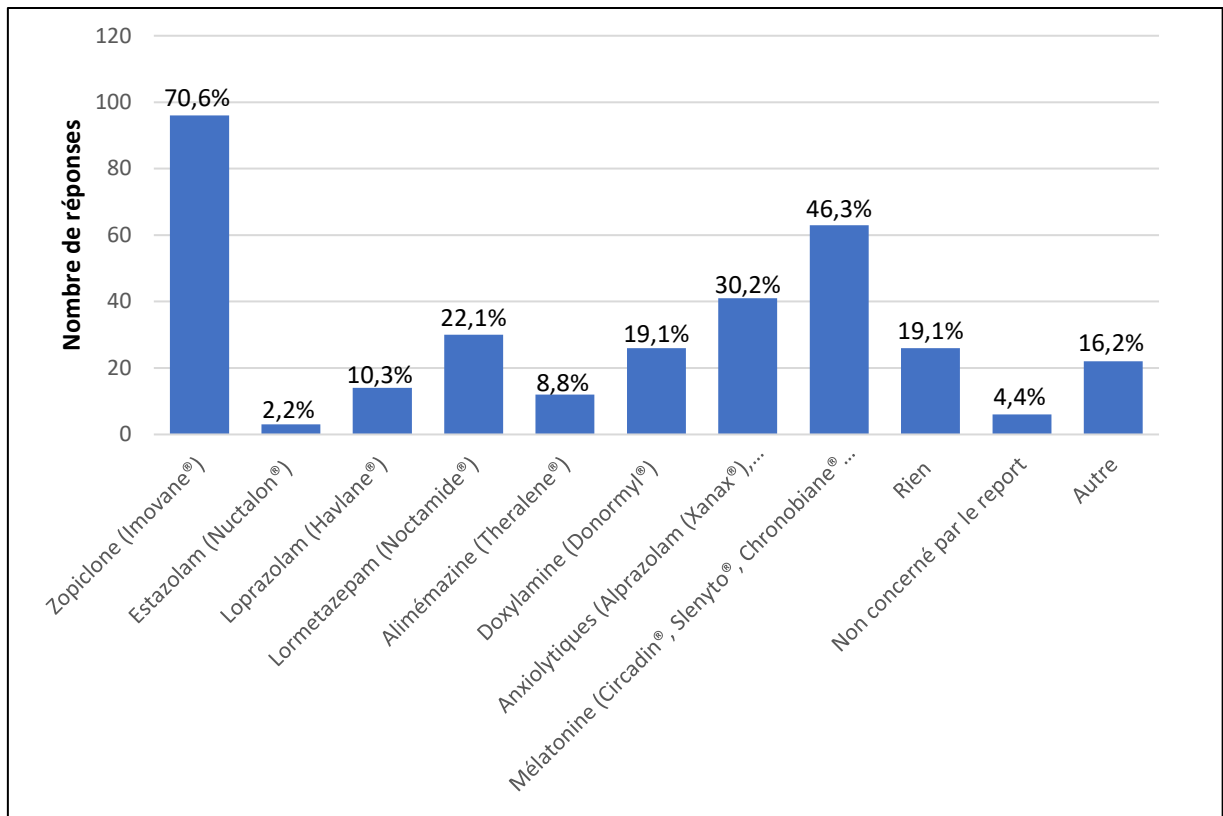
Les MGs pouvaient répondre de manière libre concernant la ou les molécules utilisées en cas de remplacement du Zolpidem. Ils pouvaient également notifier l'utilisation d'un médicament non pré-cité, dans la section « Autre ». Cette question n'interrogeait pas sur l'utilisation de traitements non médicamenteux.

Plus de 2/3 des répondants (96 praticiens, soit 70,6 %) déclarent utiliser la Zopiclone s'ils remplacent le Zolpidem, 63 MGs (soit 46,3 %) la Mélatonine, 41 MGs (30,2 %) des benzodiazépines anxiolytiques, 30 MGs (22,1 %) du Lormetazepam, 26 MGs (19,1 %) du Doxylamine, 14 MGs (10,3 %) du Loprazolam, 12 (8,9 %) de l'Alimemazine, et 3 MGs (2,2 %) de l'Estazolam.

26 MGs (19,1 %) déclarent n'avoir remplacé par aucun traitement médicamenteux les prescriptions arrêtées de Zolpidem. 6 (4,4 %) n'ont pas déclaré de report vers d'autres molécules, n'ayant pas changé leurs habitudes de prescriptions de Zolpidem.

En réponse « autre », section ayant accueilli 22 réponses, l'Hydroxyzine a été citée par 8 MGs (5,9 % des répondants), la Miansérine par 6 MGs (4,4 %), l'Amitriptyline et Lévomépromazine par 1 MG chacun (**Figure 15**).

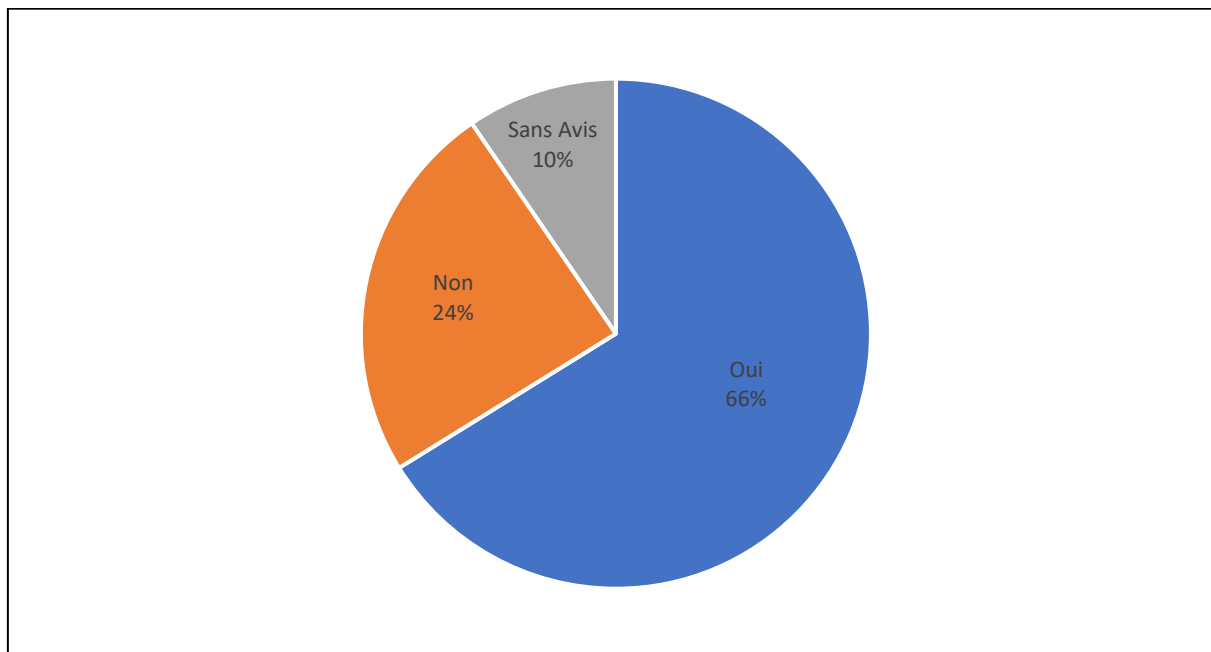




**Figure 15** : De manière générale, si vous avez arrêté certaines prescriptions de Zolpidem (Stilnox®), par quoi les avez-vous remplacées en dehors des traitements non médicamenteux ? (plusieurs réponses possibles)

**Avis des médecins généralistes quant à la prescription sur ordonnance sécurisée**

Environ 2/3 des interrogés (66,2 %, soit 90 MGs) pensent que cet encadrement de la prescription est une bonne solution pour réduire la consommation de Zolpidem (**Figure 16**).



**Figure 16** : Pensez-vous que cet encadrement de prescription soit une bonne solution pour réduire la consommation de Zolpidem (Stilnox®) ?

Une question à choix multiples avec la possibilité d'ajouter des réponses supplémentaires via une réponse « autre » a été posée pour recueillir l'avis des MGs. La majorité des MSU considère que la prescription sur ordonnance sécurisée est utile pour « limiter les abus et mésusages » (58,1 %) et pour « mieux rediscuter de la balance bénéfiques-risques du Zolpidem avec le patient » (54,4 %).

44,9 % des répondants (61 MGs) estiment que la réglementation est utile « pour diminuer les prescriptions de Zolpidem », 55 MGs (40,4 %) pensent que la réglementation a provoqué un « report vers d'autres molécules », 53 MGs (39,0 %) qu'elle « rend la prescription chronophage » et qu'elle est « utile pour réduire le nomadisme médical des patients sous Zolpidem ».

10 MGs (7,4 %) trouvent que la réglementation n'a pas apporté de changement sur leurs habitudes de prescription.

8 MSU (5,9 %) trouvent cette mesure « inutile/inefficace », et 6 (4,4 %) qu'elle « réduit la liberté de prescription du médecin généraliste ».

2 MSU notifient dans « autre » un intérêt pour une réglementation similaire de tous les

hypnotiques, se demandant pourquoi uniquement le Zolpidem a bénéficié de ce changement.

Une dernière question s'intéressait aux autres mesures qui pourraient permettre une réduction de la consommation de Zolpidem :

La majorité des MSU interrogés trouvait judicieux l' « arrêt du remboursement du Zolpidem » (64,7 % soit 88 MSU) pour en diminuer les consommations, ainsi que le fait de « développer des alternatives non médicamenteuses et leur remboursement » (62,5 % soit 85 MSU), et le fait de « délivrer une information éclairée au patient » (54,4 % soit 74 MSU).

Un peu plus d'1/4 (28,7 %, soit 39 MGs) pense qu'une « formation continue des médecins généralistes orientée vers ces sujets » serait une bonne solution également. 3 MSU (2,2 %) estiment que les mesures en place sont déjà suffisantes.

En réponse libre sont rapportées des suggestions faites par les MSU pour réduire les consommations de Zolpidem :

- « arrêt de production du Zolpidem »,
- « Abonner les internes à la revue Prescrire »,
- l'introduction d'un « message de la sécurité sociale aux patients » consommateurs de Zolpidem,
- le « remboursement intégral de la psychothérapie »,
- une « augmentation de l'offre de prise en charge des pathologies du sommeil »,
- une « information médiatique des patients comme pour les antibiotiques »,
- un « déremboursement de tous les hypnotiques au-delà d'une seule boîte par an »,
- une « généralisation de la rédaction de ces ordonnances par des psychiatres »,
- « une prescription avec une délivrance coordonnée entre le même prescripteur et le même pharmacien »,
- un « retrait du marché ».

## DISCUSSION

### **Résultats principaux**

Nous avons décrit de façon nationale l'évolution des délivrances ambulatoires françaises d'hypnotiques, depuis le changement de réglementation concernant le Zolpidem avec un recul de presque 5 ans, et déterminé de façon régionale les habitudes de prescription rapportées par les médecins généralistes à 5 ans de ce changement de réglementation.

**Dans l'étude nationale**, nous montrons une diminution des hypnotiques délivrés en 2021 par rapport à la moyenne annuelle sur 2015-2016 (9,4 millions de boîtes en moins, soit une diminution de 25,1 %). La principale diminution a concerné le Zolpidem (10,7 millions de boîtes en moins, soit une baisse de 62,2 %) avec un report initial vers la Zopiclone jusqu'en 2018 inclus. Cette diminution était moindre chez les personnes âgées de 60 ans ou plus ; toutefois, la catégorie des moins de 19 ans était peu représentée (0,2 % des consommateurs de Zolpidem en 2016 et 0,1 % pour le Zopiclone).

D'une part ce report n'était pas total : après un décrochage en 2017, la somme des délivrances cumulées de Zolpidem et Zopiclone continue de baisser.

D'autre part, ce report n'était pas durable : sur la période 2018-2021, nous montrons une tendance significative à la baisse des délivrances de Zopiclone.

Il est également intéressant de noter que la hausse de délivrance de Zopiclone est plus modeste en nombre de DDD qu'en nombre de boîtes entre 2021 et 2015-2016 (respectivement + 11,9 % et + 15 %) : ceci s'explique par un report majoritaire sur les boîtes de 3,75 mg de Zopiclone et non sur le 7,5 mg, ou sur des boîtes contenant moins de comprimés (5 au lieu de 14).

Nous montrons également une légère augmentation de remboursements de Lormétazépam (non significative) en 2017, une augmentation du nombre de boîtes délivrées d'Alimémazine entre 2017 et 2021 (associée à une diminution du nombre de DDD, probablement en raison d'un report de la forme sirop vers la forme comprimés,

contenant moins de DDD, ces dernières années). Nous mettons enfin en évidence une augmentation des délivrances d'Alprazolam au fil des années, sans phénomène de décrochage au moment du changement de réglementation concernant le Zolpidem.

**Dans l'étude régionale**, 45 % des 331 MSU du Nord-Pas-de-Calais interrogés ont répondu à notre questionnaire. Parmi les questionnaires analysés (136 sur 148), 65 % des répondants sont des hommes et 35 % des femmes, d'âge moyen de 50,7 ans (49,2 ans pour les femmes, 51,5 ans pour les hommes). D'après les données de la CNAM en 2020 parmi les « médecins généralistes exclusifs » (c'est-à-dire hors « mode d'exercice particulier »), il y avait 67,2 % d'hommes (âge moyen de 54 ans) et 32,8 % de femmes (âge moyen de 47 ans) : notre échantillon semble donc représentatif pour l'âge et le sexe [61][62]. Concernant le mode d'installation, il est plus en groupe que dans la littérature (82,3 % versus 51 % selon la DREES en 2016) [63], ce qui est une caractéristique associée à la maîtrise de stage.

Dans cette étude, 52 % ont déclaré ne plus primo-prescrire de Zolpidem depuis le changement de réglementation et 71 % ont arrêté de manière partielle ou totale son renouvellement. Néanmoins, la moitié des interrogés ne pense pas que la réglementation permette de diminuer la durée de traitement lorsqu'il est instauré.

Cette étude descriptive vient en complément des informations nationales de Medic'AM, qui ne recense que peu d'informations sur les patients, et suggère que la baisse de DDD et de boîtes délivrées de Zolpidem reflète plus une baisse du nombre de consommateurs, et notamment une baisse de primo-prescriptions, qu'une baisse de la durée moyenne du traitement.

Comme dans nos résultats nationaux, la Zopiclone apparaît comme la molécule de report la plus citée (par plus de 2/3 des répondants). Dans cette étude régionale, la Zopiclone est suivie de la Mélatonine puis des benzodiazépines anxiolytiques. L'Hydroxyzine et des antidépresseurs (Miansérine et Amitriptyline) ont également été cités spontanément à plusieurs reprises comme traitements de report, bien que, concernant la classe des antidépresseurs, il n'y ait pas de preuve formelle d'efficacité dans l'insomnie [64].

Concernant l'avis des médecins généralistes du Nord Pas-de-Calais, une majorité estime que la prescription sur ordonnance sécurisée du Zolpidem est une bonne solution pour en réduire sa consommation, qu'elle permet d'en limiter les abus et mésusages et de rediscuter avec le patient de la balance bénéfico-risque du traitement. L'arrêt du remboursement du Zolpidem, le fait de développer des

alternatives non médicamenteuses et leur remboursement, ainsi que le fait de délivrer une information éclairée au patient sont considérés par la majorité des répondants comme d'autres mesures qui pourraient aider à la baisse de consommation du Zolpidem.

## **Comparaison à la littérature**

### **Comparaison historique**

Le Zolpidem n'est pas la première benzodiazépine à subir l'introduction de la prescription sur ordonnance sécurisée : à la suite d'abus et mésusages, le Flunitrazépam a subi l'encadrement de sa prescription sur ordonnance sécurisée en 2001. Ceci a permis une baisse partielle de son mésusage, mais les données de pharmacovigilance restaient inquiétantes avec des détournements, abus, cas de dépendance se perpétuant. Un report partiel sur le Clonazépam a été constaté, déplaçant le problème et amenant à un encadrement de la prescription de ce dernier [46]. Le Flunitrazépam sera finalement retiré du marché en septembre 2013 pour « raisons commerciales » [65].

Plus récemment, la Prégabaline a également vu sa prescription réglementée, suite à des inquiétudes émanant des données de pharmacovigilance [66]. Les instances de pharmacovigilance surveillent attentivement un éventuel report vers la Gabapentine, cette molécule présentant également un risque de mésusage, même si moindre qu'avec la Prégabaline. La question de reports de médicaments vers d'autres est un problème régulièrement rencontré lors des alertes de pharmacovigilance [67].

### **Evolution suite au changement de réglementation de 2017**

Cette étude nationale via les données de Medic'AM s'inscrit dans la continuité de travaux déjà réalisés [50,51,68]. Elle est cohérente avec ces derniers en retrouvant une baisse du Zolpidem avec un report partiel, principalement vers la Zopiclone et le Lormétazépam, et des changements uniquement mineurs sur les autres benzodiazépines hypnotiques.

Des études utilisant Medic'AM et la méthode de régression linéaire ont trouvé des résultats différents des nôtres selon qu'ils s'intéressaient au nombre de boîtes ou de DDD, aux prescriptions hospitalières et selon la durée des périodes étudiées. Notre étude est plus centrée sur les pratiques des médecins généralistes car se concentre uniquement sur le fichier « prescriptions de ville », et est plus précise que certaines

études précédentes [50] dans le fait que nous avons choisi d'analyser le nombre de boîtes mais aussi de DDD. Par ailleurs, avoir un plus grand recul nous a permis de considérer des périodes temporelles plus vastes que de précédentes études [50,51]. Une étude analysant les données Medic'AM des remboursements de ville et hospitalières de 2012 à 2019 a pu mettre en évidence une baisse des délivrances de Zolpidem bien plus importante après l'obligation de prescription sur ordonnance sécurisée qu'après sa baisse de remboursement en 2014 [68]. Cette étude décrivait également une hausse progressive de l'Alprazolam visuellement non marquée par la réglementation de 2017 (en cohérence avec notre étude), ainsi que de l'Oxazépam et du Diazépam. Une diminution des délivrances des autres benzodiazépines anxiolytiques, des neuroleptiques et des anti-H1 analysés était également constatée [68].

Une étude utilisant l'Échantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) a permis d'avoir plus d'informations sur le profil des patients et observait après avril 2017 un arrêt du Zolpidem chez 60,4 % des utilisateurs « chroniques » avant la réglementation (définis par une consommation depuis plus d'1 mois et moins de 5 mois consécutifs) mais un arrêt seulement chez 16,5 % des consommateurs « excessifs » (consommation sur au moins 5 mois successifs) [69]. Un relai, principalement vers la Zopiclone et le Lormétazépam, était également retrouvé pour un quart des patients [54].

Une étude similaire à notre étude régionale avait interrogé des MGs français provenant surtout du Puy de Dôme, du Cantal et de la Haute-Loire, quelques mois après la réforme de prescription : elle trouvait que les renouvellements de patients déjà traités étaient poursuivis à l'identique dans 65 % des cas, que 41% des praticiens estimaient en profiter pour envisager un sevrage et que 79 % des MG avaient arrêté la primo-prescription de Zolpidem (en particulier les MSU). Dans cette étude, 45 % des MGs interrogés ne considéraient pas l'ordonnance sécurisée comme étant une bonne solution pour réduire la consommation de Zolpidem, contre 24 % dans notre étude (et 10 % sans avis) [52].

Une thèse soutenue en 2020, sur l'attitude des MGs des Hauts-de-France face à une demande de prescription médicamenteuse pour un trouble du sommeil, relève que lorsqu'ils jugent la demande de prescription médicamenteuse inappropriée, 25 % de ces MGs estiment qu'ils acceptent finalement de prescrire un traitement médicamenteux : 72 % de la phytothérapie, 43 % de la mélatonine et 35 % des Z-drugs [70].

Une étude monocentrique au sein d'un cabinet médical des Pyrénées Orientales s'intéressant aux prescriptions médicales issues des dossiers informatiques de patients traités de façon prolongée (> 1 mois) par Zolpidem dans les mois précédant la réforme, trouvait que 39 % ne bénéficiaient plus de prescription de Zolpidem à 6 mois de la réforme, avec un report prédominant sur la Zopiclone puis le Lormétazépam. A la différence de notre étude, il n'est retrouvé dans aucun dossier médical la mention de prescription de Mélatonine [71].

L'étude ZORRO a interrogé des MGs français tirés au sort entre juillet 2018 et janvier 2020 sur leur perception du changement de réglementation : la majorité des interrogés trouvait qu'elle était « une aide à l'arrêt du Zolpidem » (61 %) mais également « une contrainte supplémentaire » (55 %). Les praticiens ayant plus de 30 années d'exercice étaient les plus nombreux à considérer la réglementation comme « une contrainte supplémentaire » [53].

#### **Évolution des prescriptions de Zolpidem en fonction de l'âge et du sexe**

Une thèse s'intéressant aux renouvellements de prescriptions de Zolpidem à 6 mois de la mise en place de la réglementation constatait également une poursuite importante du Zolpidem chez les 65 ans et plus [71].

En 2013, le temps d'utilisation annuelle des benzodiazépines hypnotiques était d'environ 4 mois, avec 55 % des consommateurs qui les utilisaient plus de 3 mois consécutifs. Le temps d'exposition était plus élevé chez les plus de 65 ans [25].

Il convient donc, chez tout patient mais encore plus chez ces patients âgés, de peser l'indication d'une primo-prescription de ces traitements, de leur expliquer le projet thérapeutique en incluant la décroissance et l'arrêt dès la 1<sup>ère</sup> prescription. En 2008, la HAS a publié des recommandations quant à l'arrêt des benzodiazépines et apparentés chez le patient âgé, soulignant que cet arrêt doit se faire progressivement, sans traitement médicamenteux substitutif, après avoir évalué le degré d'attachement du patient aux benzodiazépines et avec un accompagnement non médicamenteux associé (suivi en consultation médicale, soutien, thérapie cognitivo-comportementale...) [72]. En effet, la prise de ces traitements dans cette population est souvent chronique et leur arrêt pourrait entraîner une sorte de déséquilibre dans le quotidien de ces patients [43].

Les données d'Open Medic rapportent une proportion d'hommes et de femmes consommant du Zolpidem ne se modifiant pas entre 2016 et 2021 (respectivement 1/3



et 2/3). Devant le manque d'information sur les caractéristiques de chaque patient, il est difficile d'en tirer des conclusions, même s'il semble que la diminution ait été homogène chez hommes et femmes, contrairement à l'étude ZORRO (2018) qui trouvait qu'être une femme était associé au fait de poursuivre son traitement par Zolpidem après la réglementation [54].

#### **Problématique du report des prescriptions : analyse des résultats d'enquêtes de pharmacovigilance**

L'impact de cette réglementation se retrouve dans les résultats d'études de pharmacovigilance sur ces dernières années.

L'enquête OSIAP indiquait que le Zolpidem était en 5<sup>ème</sup> position des médicaments les plus cités sur les ordonnances falsifiées en 2018, et non plus le 1<sup>er</sup>. Il était ensuite en 8<sup>ème</sup> position en 2019 puis en 7<sup>ème</sup> position en 2020. En valeur absolue, le nombre annuel d'ordonnances falsifiées contenant le Zolpidem n'a cessé de baisser de 2018 à 2020 (168 ordonnances en 2018 contre 124 en 2020). Il reste néanmoins le 2<sup>ème</sup> médicament le plus cité sur les ordonnances volées [46].

En valeur absolue, le nombre annuel d'ordonnances falsifiées contenant la Zopiclone a également baissé de 2018 à 2020 (152 ordonnances en 2018 contre 96 en 2020). Au classement, il était 7<sup>ème</sup> médicament le plus cité en 2018, puis 10<sup>ème</sup> en 2019 et enfin 8<sup>ème</sup> en 2020.

L'Alprazolam est en 2020 le 5<sup>ème</sup> médicament le plus cité, contre le 6<sup>ème</sup> en 2018, et en valeur absolue, le nombre annuel d'ordonnances suspectes de falsifications a un peu augmenté (164 en 2018 contre 179 en 2020).

Dans l'enquête « Soumission chimique » de 2019, la classe des benzodiazépines et apparentés est descendue à la 3<sup>ème</sup> place derrière les « antihistaminiques et sédatifs » et les « substances non médicamenteuses ». Le Zolpidem arrive en 6<sup>ème</sup> place ex aequo par ordre de fréquence et représente 6 % des soumissions chimiques par « benzodiazépines et apparentés ». La Zopiclone arrive, elle, en 4<sup>ème</sup> place ex aequo (11 % des soumissions dues aux benzodiazépines et apparentés).

A noter que l'Alimémazine représente 4 % des « anti-histaminiques H1 et sédatifs » utilisés dans les cas de soumission chimique vraisemblable et que la classe des benzodiazépines représente 26 % de ces soumissions chimiques, avec en tête d'utilisation l'Alprazolam (28 %) puis le Bromazépam [46].

Ceci va dans le sens d'un moindre mésusage du Zolpidem, en partie au détriment d'autres molécules telles que la Zopiclone et l'Alprazolam notamment, ainsi que l'Alimémazine et le Bromazépam.

L'ANSM s'accorde à dire que les risques liés aux mésusages de Zopiclone sont moindres que pour le Zolpidem, les problèmes rapportés liés à l'utilisation du Zopiclone étant semblables à ceux des benzodiazépines sans atteindre la gravité des cas retrouvés avec le Zolpidem (concernant le détournement de la voie d'administration, la dose utilisée ou l'effet autre qu'hypnotique recherché). En effet, dans les mésusages, c'est souvent uniquement un effet anxiolytique du Zopiclone qui est recherché et non l'effet euphorisant du Zolpidem [73].

Le compte-rendu du « Comité scientifique permanent psychotropes, stupéfiants et addictions » n°9, de décembre 2021, souligne également, comme dans ce travail, une diminution de l'exposition aux Z-Drugs depuis le changement de réglementation du Zolpidem. En effet, depuis 2018 les ventes de Zopiclone 7.5 mg diminuent alors que celles de Zopiclone 3,75 mg augmentent, amenant à une tendance globale à la baisse, comme souligné dans notre étude [73].

Concernant le Lormétazépam, la hausse de sa prescription ne semble pas engendrer de forte hausse de son mésusage d'après les enquêtes françaises d'addictovigilance. Peu d'étude française rapportent des problèmes de consommation de cette molécule. Néanmoins, en Italie, où le Lormétazépam est disponible en comprimés mais aussi en solution orale (gouttes), des cas de mésusages par utilisation de doses élevées sont rapportés. En effet, la solution orale est la forme la plus utilisée et est alcoolisée. Elle engendre des mésusages plus fréquents qu'avec les comprimés. Ceci rappelle que la galénique utilisée a un impact sur le potentiel d'abus du médicament [74,75].

#### **Problématique du report des prescriptions : autres données**

Le report vers la Zopiclone, la Mélatonine et les benzodiazépines anxiolytiques, observé dans d'autres études s'intéressant aux pratiques des médecins généralistes ou à l'évolution des délivrances en officine [52,76,77], se confirme dans notre étude régionale. L'une de ces études identifie 2 types de populations de médecins généralistes : une population plutôt féminine, jeune et urbaine plutôt prescriptrice de phytothérapie et Mélatonine, et une seconde population, plutôt masculine et plus âgée, sur un mode d'exercice seul, semi-rural, qui a tendance à poursuivre la prescription du Zolpidem [76].

Concernant la **mélatonine**, 2 méta-analyses publiées en 2013 et 2020 rapportaient que son utilisation permettait une diminution de la latence d'endormissement et une augmentation de la durée totale du sommeil comparativement au placebo, dans les troubles primaires du sommeil, de façon significative mais faible [78,79]. Une méta-analyse en réseau de 2022 ne trouvait pas d'efficacité à la mélatonine à long terme [80]. Une revue de la littérature publiée en 2019 retrouve peu d'effets indésirables dus à la prise exogène de mélatonine, les plus fréquents étant une somnolence diurne, des céphalées et d'autres effets indésirables liés au sommeil. Rares ont été ceux considérés comme « graves » (agitation, fatigue, sautes d'humeur, cauchemars, irritation cutanée et palpitations), et la plupart se résolvaient spontanément et rapidement à l'arrêt du traitement. Aucun ne mettait en jeu la vie du patient. Néanmoins, peu d'études ont été réalisées concernant la sécurité de ce traitement au long court [81].

Concernant les **benzodiazépines anxiolytiques**, le Comité Scientifique Permanent Psychotropes, Stupéfiants et Addictions a décidé en 2021 de se pencher sur les données récentes d'addictovigilance concernant l'Alprazolam, mais aussi le Diazépam et l'Oxazépam [73]. Les benzodiazépines sont associées à de nombreux et fréquents effets secondaires, notamment un surrisque de troubles respiratoires, de troubles de vigilance (voire d'accidents de la route), de chutes et de fractures [26,29].

L'étude IATROSTAT [82], réalisée auprès d'un échantillon de patients hospitalisés en 2018 dans un court séjour de spécialités médicales tirés au sort dans 69 établissements publics hospitaliers de France métropolitaine, s'intéresse aux classes médicamenteuses impliquées dans les hospitalisations suite à un effet indésirable médicamenteux. Elle relève que les psycholeptiques (N05) se placent en 3<sup>ème</sup> position des classes ATC impliquées dans un effet indésirable conduisant à une hospitalisation (8,9 % des cas retrouvés), derrière les antinéoplasiques et antithrombotiques. Parmi les psycholeptiques, les anxiolytiques sont les plus concernés (48,2 %), suivis des antipsychotiques puis des hypnotiques (18,5 %).

Dans les situations de non-conformité d'utilisation du médicament amenant à une hospitalisation, les benzodiazépines sont tout particulièrement impliquées, avec des associations de molécules de même mécanisme d'action retrouvées ainsi que des utilisations à dose et/ou durée non respectées. La classe des 65 ans et plus est la plus concernée par les hospitalisations secondaires à un effet indésirable médicamenteux [82].

## **Forces et limites de notre travail**

Notre travail se divise en 2 sous-études avec des forces et limites différentes.

### **Forces et limites de l'étude nationale**

La principale force de cette étude réside sur l'utilisation des bases de données exhaustives de l'Assurance Maladie concernant les délivrances des traitements étudiés. A notre connaissance, il n'a pas été réalisé de travail d'analyse des données de Medic'AM sur les hypnotiques avec autant de recul sur la réglementation de 2017.

Notre analyse se base sur une longue période (données mensuelles, de janvier 2015 à décembre 2021), permettant de limiter les biais liés à la saisonnalité, et nous a permis de prendre comme référence la moyenne de boîtes ou de DDD sur 2015-2016 comme période représentative d'« avant le changement de réglementation ».

Le choix des médicaments a été guidé par les possibilités d'analyses de Medic'AM, l'AMM des médicaments et les études précédemment réalisées [50,51,68,69]. Nous avons intégré l'Hydroxyzine et l'Alprazolam, qui sont parfois utilisés dans les troubles du sommeil. Parmi les consommateurs d'hypnotiques, les prévalences des remboursements de l'Amitriptyline, la Miansérine, le Diazépam et la Mirtazapine n'ont pas présenté de hausse après la réforme de prescription du Zolpidem [69] : ces médicaments n'ont donc pas été analysés. Il aurait pu être pertinent de décrire les données concernant d'autres anxiolytiques (Oxazépam, Bromazépam, etc.) mais cela sortait du cadre des hypnotiques d'une part, et d'autre part comme nous l'avons illustré avec l'Alprazolam, les prescriptions de benzodiazépines ont pu fluctuer ces dernières années sans lien avec la prise en charge de l'insomnie et donc sans lien fort avec le changement de réglementation concernant la prescription de Zolpidem.

L'utilisation de ces bases de données ne permet pas l'analyse des médicaments non remboursés par l'Assurance Maladie pouvant être utilisés dans les troubles du sommeil : mélatonine, Doxylamine, Nitrazepam (après mars 2018 [83]), Prométhazine, phytothérapie.

Dans Medic'AM, les DDD ont pu être calculées, rendant la description plus précise qu'en comparant en nombre de boîtes uniquement. Cela a notamment permis de nuancer l'augmentation de Zopiclone, soulignant un report prédominant vers les boîtes

de 3,75 mg plutôt que de 7,5 mg ou vers des boîtes contenant un faible nombre de comprimés.

La DDD d'un médicament est définie pour son utilisation dans son indication principale. Néanmoins, nous avons utilisé la DDD de médicaments n'ayant pas d'AMM dans l'insomnie (Alprazolam et Hydroxyzine) ou n'ayant pas l'insomnie comme indication principale (Alimémazine).

Aussi précis puissions-nous être sur la délivrance, elle ne permet pas de déterminer si le médicament a réellement été consommé et comment. L'indication, la dose d'utilisation, la fréquence et durée de prise du traitement n'est pas renseignée, ne permettant pas de mettre en évidence d'éventuels abus ou mésusages. De plus, le nombre de boîtes délivrées par individu n'est pas renseigné sur cette base : il n'est donc pas possible de distinguer, si une variation des délivrances est due à un changement du nombre de consommateurs ou à des prises de traitements plus ou moins longues. De même, les prescriptions sont peut-être en réalité plus nombreuses que le nombre de délivrances, certains patients pouvant ne pas aller retirer leurs traitements en pharmacie. Néanmoins, il n'y a pas d'argument en faveur d'une modification de ces paramètres au fil des années de 2015 à 2021.

Ces bases de données ne donnent ainsi que peu d'informations sur le profil des patients, et ne renseignent pas sur les raisons amenant les médecins généralistes à moins prescrire de Zolpidem, mais des études précédentes ont étudié ce versant [53]. Nous n'avons pas étudié les prescriptions hospitalières de Zolpidem dans Medic'AM ; néanmoins, notre étude reflète bien l'évolution des hypnotiques, ces derniers étant majoritairement issus de prescription de ville. Les prescriptions de médecins généralistes et d'autres spécialistes de ville sont mélangées dans cette base « prescriptions de ville », mais les médecins généralistes restent majoritaires en ambulatoire et les plus sollicités face à une plainte d'insomnie. Là encore, il n'y a pas lieu de penser qu'il y ait eu une modification de ces paramètres entre 2015 et 2021.

L'éventualité de délivrances de Zolpidem et autres hypnotiques via un marché illicite n'a pas été analysée ici.

Nous n'avons pas exploité les données d'Open Medic concernant les informations autres que le sexe et l'âge. Il aurait pu être intéressant de décrire isolément les données issues du « Nord-Pas-de-Calais Picardie », pour les comparer aux données

françaises et pour les mettre en lien avec notre questionnaire régional.

### ***Forces et limites de l'étude régionale***

Pour un questionnaire en ligne, le taux de participation de 45 % est correct [84], ayant permis l'analyse d'un échantillon assez conséquent. Comme présenté précédemment, la population obtenue de répondants est plutôt représentative des MGs du Nord-Pas-de-Calais sur les caractéristiques sélectionnées (âge et répartition des sexes notamment). Les réponses incomplètes n'ont pas été prises en compte, pour éviter un biais de classement.

Le fait de n'interroger que des MSU a permis d'avoir des praticiens ayant déjà quelques années de pratiques « derrière eux » ; ainsi la plupart exerçait déjà avant 2017 : ceci a rendu possible une comparaison de leurs prescriptions avant et après le changement de réglementation. La participation à ce questionnaire de façon volontaire induit un biais de sélection via un biais d'auto-sélection. Le fait de n'interroger que des médecins généralistes MSU peut induire un biais de sélection via un biais de recrutement. En effet, il a été montré que les MSU déclarent une pratique plus importante de la prévention que les non-MSU [85] ; par ailleurs une étude précédente notait une association entre l'arrêt de l'introduction du Zolpidem après la réglementation et le statut de MSU [52].

Certaines questions portaient sur des habitudes de prescriptions datant d'avant 2017, impliquant un biais de mémorisation.

Par ailleurs, le format quantitatif de cette thèse, via un questionnaire, n'est pas le plus approprié pour apprécier le ressenti des répondants, les réponses étant déjà suggérées.

L'Hydroxyzine (et d'autres traitements tels que la Miansérine) n'était pas cité dans les propositions de la question sondant un éventuel report de prescription, induisant une sous-estimation possible de leur utilisation, soit un biais de classement.

Nous n'avons pas recherché l'existence d'une éventuelle association entre la catégorie d'âge, le sexe ou la possession d'une formation spécifique dans les troubles du sommeil des médecins généralistes, et le fait d'arrêter ou non les prescriptions de Zolpidem ou les molécules utilisées dans le report, ce qui aurait pu être intéressant.

Nous avons intégré une redondance dans le questionnaire. Le fait de considérer que l'ordonnance sécurisée est une bonne solution ou non pour réduire la consommation

de Zolpidem est abordé dans 2 questions à choix multiples (QCM), et le taux de réponses positives varie : dans le QCM 5, 66,2 % des MG répondent « oui » à la question « Pensez-vous que cet encadrement de prescription soit une bonne solution pour réduire la consommation de Zolpidem (Stilnox®) ? », tandis que dans le QCM 7, « Quel est votre ressenti par rapport à la prescription sécurisée de Zolpidem ? (plusieurs réponses possibles) » uniquement 44,8 % ont coché la case « Elle est utile pour diminuer les prescriptions de Zolpidem ».

Certains termes du questionnaire pouvaient être imprécis, notamment dans la formulation de la question sur les méthodes pouvant être mises en place pour diminuer la « consommation » de Zolpidem : deux sous-questions auraient pu être utiles pour différencier la surconsommation en France et le mésusage.

Pour finir, le questionnaire interrogeait peu sur les motivations des MG à moins prescrire de Zolpidem. Le font-ils par convictions, aux vues des effets indésirables et mésusages possibles, plutôt par manque de temps devant l'aspect chronophage de la prescription (39 % des MG la trouvent chronophage d'après notre questionnaire), ou pour d'autres raisons ?

## **Perspectives**

Suite notamment à l'étude IATROSTAT, et pour éviter les usages prolongés et les mésusages, l'ANSM a envoyé aux laboratoires titulaires des autorisations des spécialités pharmaceutiques une demande de production d'un conditionnement supplémentaire contenant au maximum 5 unités de prise pour le Zolpidem (contre 7 ou 14 actuellement) et pour la Zopiclone (**Annexe 8**).

Aux USA, la Food and Drug Administration (FDA) recommande l'utilisation d'une plus faible dose de Zolpidem chez les femmes, globalement plus à risque d'une baisse de vigilance le lendemain matin d'une prise (en lien avec des facteurs endocriniens associés au métabolisme du CYP3A4 qui suggère une élimination plus lente chez une partie des femmes) [86]. En France, un seul dosage de Zolpidem est disponible (10 mg, sécable), contrairement aux USA.

Différentes études ont souligné que beaucoup de professionnels de santé perçoivent les « apparentés aux benzodiazépines » comme plus efficaces et plus sûrs que les

benzodiazépines, malgré une absence de preuves que ces produits induisent moins d'effets indésirables ou de dépendance [87].

D'autres médicaments vont probablement être commercialisés prochainement contre l'insomnie. Par exemple, le Daridorexant est un antagoniste des récepteurs de l'orexine (neurotransmetteur activant la veille et l'appétit). Depuis mai 2022, il est autorisé dans l'Union Européenne, dans certaines insomnies chez les adultes. En novembre 2022, ce médicament n'est pas disponible en France.

Des études multicentriques évaluant l'efficacité du Daridorexant constatent une amélioration dose-dépendante dans l'induction et le maintien du sommeil comparativement au placebo [88,89]. Quant à l'évaluation de la sécurité du traitement, le groupe Daridorexant a présenté plus d'effets indésirables que le groupe placebo mais moins que le groupe Zolpidem ; les plus fréquents étant les céphalées, la somnolence, des diarrhées et de la fatigue. De rares effets secondaires graves ont été signalés également (angioedème, myocardite, etc.). L'apparition d'effets indésirables ne semble pas dose-dépendante [88,89].

Le Suvorexant, autre molécule de cette classe, est autorisée aux Etats-Unis depuis 2014. Ses principaux effets indésirables sont les endormissements subits dans la journée, des crises de cataplexie, paralysies du sommeil voire hallucinations [90].

Une prudence s'impose donc vis-à-vis de ces médicaments, dans l'attente d'études complémentaires quant à leur efficacité et leur sécurité. Il est possible que dans 10 ou 20 ans, une thèse similaire à la nôtre s'intéresse à la sur-prescription de ces médicaments...

Enfin, au-delà de la sur-prescription d'hypnotiques, nous pouvons également questionner nos sur-prescriptions tout médicament confondu. Un état des lieux de 2010 indiquait que la France faisait partie des pays européens où l'on consommait le plus de médicaments et que les médecins français rédigeaient plus d'ordonnances que les médecins aux Pays-Bas. Cette constatation est à interpréter en tenant compte que les Français consultaient plus fréquemment leur médecin traitant, et que contrairement aux Pays-Bas et à l'Allemagne, le mode d'accès privilégié en France était la prescription médicale, avec relativement peu de médicaments disponibles en libre accès ou *over the counter* [91]. Si la rédaction d'ordonnances au cours d'une consultation de médecine générale est encore fréquente, notre formation médicale met davantage l'accent sur l'aspect raisonné des prescriptions [92].



Hors médicament, il existe notamment dans l'insomnie les thérapies cognitivo-comportementales, qui ont démontré une efficacité sur le long terme supérieure à celle des médicaments [6,93]. Le non-remboursement des psychothérapies semblent être un frein à leur utilisation. L'introduction récente du dispositif « MonPsy » permet l'accès à 8 séances d'accompagnement psychologique (un entretien d'évaluation puis 7 séances de suivi) en partie prises en charge par l'Assurance Maladie, sous certaines conditions [94,95].

Une meilleure compréhension de l'histoire évolutionniste du sommeil peut également aider à la prise en charge des insomnies. Ekirch a effectué des recherches sur le sommeil segmenté dans divers pays (réveils de milieu de nuit) : il a constaté que ce type de sommeil est mentionné dans de nombreux ouvrages européens depuis 1600 et a trouvé des traces de ce type de sommeil dans les récits, contes et bibliothèques d'Afrique, du Moyen-Orient, d'Asie du Sud et d'Amérique latine. Ce réveil pouvait être employé pour des activités sociales ou créatives [96]. La révolution industrielle a introduit la lumière, la caféine, les horloges et les horaires de travail, favorisant un sommeil monophasique — qui existait également dans l'ère préindustrielle mais n'avait pas vocation à être l'apanage de tous [97,98].

Ainsi, des formations grand public sur l'insomnie et des campagnes préventives d'informations au grand public pourraient aider à réduire le recours aux hypnotiques.

## CONCLUSION

Cette étude souligne que la réglementation de prescription de Zolpidem a été associée à une baisse significative de ses délivrances, tout d'abord immédiate, mais qui se poursuit également dans le temps, avec presque 5 ans de recul. Les délivrances globales d'hypnotiques sont également en baisse depuis 2015. Les données de pharmacovigilance recensent également moins d'abus et mésusages depuis ce changement de réglementation. Notre sous-étude régionale auprès des MGs identifie surtout une baisse d'initiation de nouveaux traitements par Zolpidem.

Cette baisse du Zolpidem a été associée, juste après l'application de la réglementation, à un report partiel, prédominant vers la Zopiclone, et en moindre mesure vers le Lormétazépam. Depuis 2018, les délivrances de Zopiclone sont en baisse et celles de Lormétazépam stables. Un report sur la mélatonine a également été recueilli auprès des MGs du Nord-Pas-de-Calais, sans pouvoir être analysé dans les bases nationales en raison du non-remboursement de cette spécialité. L'efficacité de la mélatonine est moindre et il est improbable qu'un report massif puisse avoir lieu vers ce médicament.

Même si les données de pharmacovigilance sont plutôt rassurantes, une surveillance étroite reste de mise concernant la Zopiclone et les autres hypnotiques, afin de ne pas reproduire ce qu'il s'est passé avec le Flunitrazépam et le report sur le Clonazépam.

Enfin, il convient d'exploiter d'autres pistes pour parvenir à une meilleure prise en charge des troubles du sommeil, passant par un meilleur diagnostic de ceux-ci et une approche non pharmacologique des insomnies en première intention, qu'il serait pertinent de développer et rendre plus accessible.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Beck F, Richard JB, Léger D. Prévalence et facteurs sociodémographiques associés à l'insomnie et au temps de sommeil en France (15-85 ans). Inpes; 2012.
- [2] Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004;27:1255–73. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>.
- [3] Unruh ML, Redline S, An M-W, Buysse DJ, Nieto FJ, Yeh J-L, et al. Subjective and objective sleep quality and aging in the sleep heart health study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1218–27. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01755.x>.
- [4] Martin JL, Badr MS, Zeineddine S. Sleep Disorders in Women Veterans. *Sleep Med Clin* 2018;13:433–41. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2018.04.010>.
- [5] Thorpy M. International Classification of Sleep Disorders. In: Chokroverty S, editor. *Sleep Disord. Med. Basic Sci. Tech. Consid. Clin. Asp.*, New York, NY: Springer; 2017, p. 475–84. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6578-6\\_27](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6578-6_27).
- [6] Insomnie · Inserm, La science pour la santé. Inserm n.d. <https://www.inserm.fr/dossier/insomnie/> (accessed October 27, 2022).
- [7] Bonnet MH, Arand DL. Consequences of Insomnia. *Sleep Med Clin* 2006;1:351–8. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2006.06.004>.
- [8] Haynes J, Talbert M, Fox S, Close E. Cognitive Behavioral Therapy in the Treatment of Insomnia. *South Med J* 2018;111:75–80. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000769>.
- [9] Leach MJ, Page AT. Herbal medicine for insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2015;24:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.12.003>.
- [10] López-Muñoz F, Ucha-Udabe R, Alamo C. The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005;1:329–43.
- [11] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA).

- Barbituriques : fiche drogue n.d. [https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/barbiturates\\_fr](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/barbiturates_fr) (accessed October 27, 2022).
- [12] Hollister LE. The Pre-Benzodiazepine Era. *J Psychoactive Drugs* 1983;15:9–13. <https://doi.org/10.1080/02791072.1983.10472117>.
- [13] Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm* 2013;28:538–48. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2013.538>.
- [14] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée - Point d'Information 2017. <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prescription-obligatoire-du-zolpidem-sur-ordonnance-securisee-Point-d-Information> (accessed October 13, 2022).
- [15] Haute Autorité de Santé. STILNOX (zolpidem (tartrate de)) 2017. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2748751/fr/stilnox-zolpidem-tartrate-de](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2748751/fr/stilnox-zolpidem-tartrate-de) (accessed September 12, 2022).
- [16] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines. 2017.
- [17] Tan KR, Rudolph U, Lüscher C. Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci* 2011;34:188–97. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.01.004>.
- [18] Dockhorn RJ, Dockhorn DW. Zolpidem in the treatment of short-term insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:333–40. <https://doi.org/10.1097/00002826-199619040-00006>.
- [19] Xiang T, Cai Y, Hong Z, Pan J. Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial. *Sleep Med* 2021;87:250–6. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.09.005>.
- [20] Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP). Insomnie : Prise en charge de l'insomnie - Fiches de transparence 2018. <https://ft.cbip.be/fr/frontend/indication-group/134/summary> (accessed November 12, 2022).
- [21] McCall WV, D'Agostino R, Dunn A. A meta-analysis of sleep changes associated with placebo in hypnotic clinical trials. *Sleep Med* 2003;4:57–62. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(02\)00242-3](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(02)00242-3).
- [22] Nevriana A, Möller J, Laflamme L, Monárrez-Espino J. New, Occasional, and Frequent Use of Zolpidem or Zopiclone (Alone and in Combination) and the Risk of

Injurious Road Traffic Crashes in Older Adult Drivers: A Population-Based Case-Control and Case-Crossover Study. *CNS Drugs* 2017;31:711–22.

<https://doi.org/10.1007/s40263-017-0445-9>.

[23] Tom SE, Wickwire EM, Park Y, Albrecht JS. Nonbenzodiazepine Sedative Hypnotics and Risk of Fall-Related Injury. *Sleep* 2016;39:1009–14.

<https://doi.org/10.5665/sleep.5742>.

[24] Base de données publique des médicaments - Ministère des Solidarités et de la Santé. Fiche info - ZOLPIDEM EG 10 mg, comprimé pelliculé sécable 2022.

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69019024> (accessed September 13, 2022).

[25] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information n.d.

<https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information> (accessed December 13, 2021).

[26] Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs RD* 2017;17:493–507. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0207-7>.

[27] Lee J, Jung SJ, Choi J-W, Shin A, Lee YJ. Use of sedative-hypnotics and the risk of Alzheimer's dementia: A retrospective cohort study. *PloS One* 2018;13:e0204413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204413>.

[28] Richards K, Rowlands A. The impact of zolpidem on the mental status of hospitalized patients older than age 50. *Medsurg Nurs Off J Acad Med-Surg Nurses* 2013;22:188–91, 187.

[29] Lapeyre-Mestre M. Impact des benzodiazépines sur les fonctions cognitives et le risque de démence. *Revue des arguments de causalité issus des études observationnelles. Thérapie* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.09.071>.

[30] Rochoy M, Rivas V, Chazard E, Decarpentry E, Saudemont G, Hazard P-A, et al. Factors Associated with Alzheimer's Disease: An Overview of Reviews. *J Prev Alzheimers Dis* 2019;6:121–34. <https://doi.org/10.14283/jpad.2019.7>.

[31] Chatelle C, Thibaut A, Gosseries O, Bruno M-A, Demertzi A, Bernard C, et al. Changes in cerebral metabolism in patients with a minimally conscious state responding to zolpidem. *Front Hum Neurosci* 2014;8:917.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00917>.

- [32] Ho T, Jimenez A, Sanchez I, Seeger C, Joseph M. Sleep-related eating disorder associated with zolpidem: cases compiled from a literature review. *Sleep Med X* 2020;2:100019. <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2020.100019>.
- [33] Edinoff AN, Wu N, Ghaffar YT, Prejean R, Gremillion R, Cogburn M, et al. Zolpidem: Efficacy and Side Effects for Insomnia. *Health Psychol Res* 2021;9:24927. <https://doi.org/10.52965/001c.24927>.
- [34] Rochoy M, Pérard V, Pérard F, Legrand P, Lefebvre J-M, Leicht A, et al. Recours aux hypnotiques au long cours et gain de temps de sommeil perçu par les patients. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie* 2021;21:248–54. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2021.02.003>.
- [35] Courtet P, Pignay V, Castelnaud D, Boulenger JP. Abus et dépendance au zolpidem: à propos de sept cas. *L'Encéphale* 1999;25:652–7.
- [36] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). STILNOX et génériques 2012. <https://archiveansm.integra.fr/Activites/Surveillances-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/STILNOX-et-generiques> (accessed September 12, 2022).
- [37] Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;22:270–7. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz007>.
- [38] Rousselet M, Feuillet F, Gerardin M, Jolliet P, Hardouin J-B, Victorri-Vigneau C. The French addictovigilance network clinical assessment: Z-drugs, true false twins. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:1063–9. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1346084>.
- [39] Victorri-Vigneau C, Rousselet M, Bulteau S. ZZ drugs : deux vrais-faux jumeaux ? Potentiel d'abus et de dépendance de la zopiclone et du zolpidem n.d.
- [40] République Française, Légifrance. Arrêté du 7 octobre 1991 fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés hypnotique et/ou anxiolytique dont la durée de prescription est réduite 1991. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000020690355/> (accessed September 13, 2022).
- [41] Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs* 1994;48:25–40. <https://doi.org/10.2165/00003495-199448010-00004>.

- [42] Paitraud D. Benzodiazépines et médicaments apparentés : préconisations et outils de la HAS pour faciliter l'arrêt en cas de mésusage. VIDAL 2015. <https://www.vidal.fr/actualites/15818-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-preconisations-et-outils-de-la-has-pour-faciliter-l-arret-en-cas-de-mesusage.html> (accessed September 13, 2022).
- [43] Haute Autorité de Santé. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. HAS 2015. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire) (accessed September 6, 2022).
- [44] Assurance Maladie. La rémunération sur objectifs de santé publique en 2018 Bilan à un an du nouveau dispositif. Assurance Maladie 2018.
- [45] Saint-Lary O, Leroux C, Dubourdieu C, Fournier C, François-Purssell I. Patients' views on pay for performance in France: a qualitative study in primary care. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract* 2015;65:e552-559. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X686149>.
- [46] ANSM. Résultats d'enquêtes pharmacodépendance-addictovigilance n.d. <https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance> (accessed August 29, 2022).
- [47] Collin M, Lucas M, Messina M, Richard M, Haro MD, Beauverie M, et al. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) - Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes - Compte-rendu de la 93ième réunion du 16 juin 2011 - Adopté le 6 décembre 2011 - Secrétariat de la commission 2011:25.
- [48] Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 7 janvier 2017 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale. 2017.
- [49] Caillet P, Rousselet M, Gerardin M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. Prevalence of zolpidem use in France halved after secure prescription pads implementation in 2017: A SNDS database nested cohort study. *PLOS ONE* 2020;15:e0228495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228495>.
- [50] Bourbon C, Pinaud P, Buno L, Deloute A. Impact de l'ordonnance sécurisée sur la prescription du zolpidem. *Exercer* 2020:204–10.
- [51] Bourrion B, Djomhoue O, Urbain F, Ouazana A, François M, Devillers L. Impact de la réforme de prescription du zolpidem sur les délivrances nationales. *Médecine*

2021;17:92–6.

[52] Chartier L. Impact sur les prescriptions des médecins généralistes de l'application d'une partie de la réglementation des stupéfiants au zolpidem : étude observationnelle déclarative 2017:30.

[53] Istvan M, Mainguy M, Cadiet C, Rousselet M, Guerlais M, Gérardin M, et al. Renforcement des règles de prescription du zolpidem : quel impact sur la pratique en médecine générale ? Étude nationale française ZORRO. *Therapies* 2021;76:178–178. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.01.043>.

[54] Istvan M, Caillet P, Rousselet M, Guerlais M, Laforgue E-J, Gérardin M, et al. Change in the regulatory framework for zolpidem: What is the impact on the landscape of the prescription of sedative medications? The French national ZORRO study. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:3310–9. <https://doi.org/10.1111/bcp.14753>.

[55] L'Assurance Maladie. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur 2021. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville-par-prescripteur/medic-am-2021.php> (accessed September 12, 2022).

[56] Societe de Formation Therapeutique du Generaliste, Haute Autorité de Santé. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. *Médecine Sommeil* 2006;4:5–27. [https://doi.org/10.1016/S1769-4493\(07\)70020-1](https://doi.org/10.1016/S1769-4493(07)70020-1).

[57] Haute Autorité de Santé. CIRCADIN (mélatonine LP), hypnotique 2009. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_727179/fr/circadin-melatonine-lp-hypnotique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_727179/fr/circadin-melatonine-lp-hypnotique) (accessed September 6, 2022).

[58] République Française, Ministère des Solidarités et de la Santé - Base de données publique des médicaments. Fiche info - SLENYTO 1 mg, comprimé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments 2018. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64061763> (accessed September 11, 2022).

[59] Bergman U. The history of the Drug Utilization Research Group in Europe. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:95–8. <https://doi.org/10.1002/pds.1171>.

[60] Organization WH. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: ATC classification index with DDDs and Guidelines for ATC classification and DDD assignment. *Oslo Nor Nor Inst Public Health* 2006:15.

[61] L'Assurance Maladie. Effectif de professionnels de santé libéraux par âge et sexe et par département en 2020 2022. <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et->



donnees/age-sexe-professionnels-sante-liberaux-departement-2020 (accessed October 6, 2022).

[62] Sicart D. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) : Les médecins au 1er janvier 2013 2013:150.

[63] Bachelet M, Mikol F, Mothe J, Pereira E, Pla A, Vergier N. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques : Portrait des professionnels de santé - édition 2016 2016. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/panoramas-de-la-drees/portrait-des-professionnels-de-sante-edition-2016> (accessed October 6, 2022).

[64] Everitt H, Baldwin D. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD010753. DOI: 10.1002/14651858.CD010753.pub2. Issue n.d.

[65] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Rohypnol (flunitrazépan) 1 mg - Arrêt de commercialisation - Point d'information 2013. <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rohypnol-flunitrazepam-1-mg-Arret-de-commercialisation-Point-d-information> (accessed September 14, 2022).

[66] ANSM. Information de sécurité - Nouvelles conditions de prescription des spécialités à base de Prégabaline (Lyrica et ses génériques) 2021. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-pregabaline-lyrica-et-ses-generiques> (accessed October 27, 2022).

[67] Rochoy M, Potey C, Gautier S, Béné J. From domperidone to metopimazine: Anticipating the media impact of pharmacovigilance announcements. *Thérapie* 2020:S0040-5957(20)30188-8. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.10.002>.

[68] Niesner V. Impact de la nouvelle réglementation du zolpidem sur sa consommation et sur la consommation des autres molécules à visée hypnotique 2020. <http://theses.unistra.fr/ori-oai-search/notice.html?id=uds-ori-90692&printable=true> (accessed October 14, 2022).

[69] Touchard J, Sabatier P, Airagnes G, Berdot S, Sabatier B. Consequences of the new zolpidem prescription regulations: a cohort study from the French national healthcare database. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76:89–95. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02737-7>.

[70] Mordacq P. Attitude des médecins généralistes des Hauts-de-France face à une

demande de prescription médicamenteuse pour un trouble du sommeil. Thèse d'exercice. Université de Lille, 2020.

[71] Combes B. Évaluation de l'impact de la réforme des conditions de prescription et délivrance du zolpidem: étude pilote 2018:57.

[72] Haute Autorité de Santé. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé 2008. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age](https://www.has-sante.fr/jcms/c_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age) (accessed September 6, 2022).

[73] ANSM. Comité scientifique permanent psychotropes, stupéfiants et addictions N°9 2021. <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-psychotropes-stupefiants-et-addictions-8> (accessed September 27, 2022).

[74] Faccini M, Tamburin S, Casari R, Morbioli L, Lugoboni F. High-dose lormetazepam dependence: strange case of Dr. Jekyll and Mr. Hyde. *Intern Emerg Med* 2019;14:1271–8. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02101-8>.

[75] Ferini-Strambi L, Sforza M, Galbiati A. High-dose lormetazepam dependence: strange case of Dr. Jekyll and Mr. Hyde—comment. *Intern Emerg Med* 2020;15:341–2. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02142-z>.

[76] Afagbegee S. Impact de l'ordonnance sécurisée de zolpidem: enquête de pratique chez les médecins généralistes d'Occitanie 2019:58.

[77] Chambost E, Chappuy M. Impact de la nouvelle réglementation du zolpidem – enquête dans la circonscription départementale du Rhône. *Pharm Hosp Clin* 2018;53:288–300. <https://doi.org/10.1016/j.phclin.2018.04.003>.

[78] Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006;332:385–93. <https://doi.org/10.1136/bmj.38731.532766.F6>.

[79] Low TL, Choo FN, Tan SM. The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia - An umbrella review. *J Psychiatr Res* 2020;121:10–23. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.10.022>.

[80] De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Lond Engl* 2022;400:170–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00878-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00878-9).

- [81] Besag FMC, Vasey MJ, Lao KSJ, Wong ICK. Adverse Events Associated with Melatonin for the Treatment of Primary or Secondary Sleep Disorders: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2019;33:1167–86. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00680-w>.
- [82] Association française des centres régionaux et de référence en pharmacovigilance. Iatrogénie médicamenteuse source d'hospitalisation chez l'adulte et l'enfant : incidence, caractérisation et évitabilité. Etude IATROSTAT - Rapport d'étude 2022. <https://ansm.sante.fr/evenements/seance-du-conseil-scientifique-7> (accessed October 5, 2022).
- [83] Paitraud D. Insomnies : Mogadon (nitrazépan) ne sera plus remboursable au 1er mars 2018. VIDAL 2018. <https://www.vidal.fr/actualites/22526-insomnies-mogadon-nitrazepam-ne-sera-plus-remboursable-au-1er-mars-2018.html> (accessed October 14, 2022).
- [84] Calculer la taille d'échantillon d'un sondage. SurveyMonkey. 2022. <https://fr.surveymonkey.com/mp/sample-size/> (accessed October 14, 2022).
- [85] Delpech R, Noël F. Caractéristiques sociodémographiques et pratiques préventives des médecins généralistes : être maître de stage des universités les modifient-elles ? *Exercer* 2019:300–5.
- [86] Research C for DE and. Questions and Answers: Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist). FDA 2018.
- [87] Heinemann S, Brockmüller J, Hagmayer Y, Himmel W. Why Z-drugs are used even if doctors and nurses feel unable to judge their benefits and risks—a hospital survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76:285–90. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02783-1>.
- [88] Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I, Mayleben D, Seboek Kinter D, Pain S, et al. Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. *Ann Neurol* 2020;87:347–56. <https://doi.org/10.1002/ana.25680>.
- [89] Mignot E, Mayleben D, Fietze I, Leger D, Zammit G, Bassetti CLA, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol* 2022;21:125–39. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00436-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00436-1).
- [90] Rédaction Revue Prescrire. Daridorexant et insomnies chez les adultes : quelques premiers repères. *Prescrire* 2022.

<https://www.prescrire.org/Fr/203/1845/65899/0/PositionDetails.aspx> (accessed October 18, 2022).

[91] Rosman S. Les pratiques de prescription des médecins généralistes. Une étude sociologique comparative entre la France et les Pays-Bas. Singul. Généralistes, Rennes: Presses de l'EHESP; 2010, p. 117–32.

<https://doi.org/10.3917/ehesp.bloy.2010.01.0117>.

[92] Deleplanque D, Hennion-Gasrel F, Diblanc-Stamm A, Rochoy M, Messaadi N. Consultations sans prescription médicamenteuse : ressentis des médecins et des patients. *Exercer* 2015:13–21.

[93] Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SMW, Cunnington D. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:191–204. <https://doi.org/10.7326/M14-2841>.

[94] Ministère de la Santé. MonPsy : Le dispositif de remboursement des séances chez le psychologue. 2022. <https://monpsy.sante.gouv.fr/> (accessed October 18, 2022).

[95] L'Assurance Maladie. Monpsy : séances d'accompagnement psychologique 2022. <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/remboursements/rembourse/monpsy-seances-d-accompagnement-psychologique> (accessed November 13, 2022).

[96] Ekirch AR. Segmented Sleep in Preindustrial Societies. *Sleep* 2016;39:715–6. <https://doi.org/10.5665/sleep.5558>.

[97] Ekirch AR. What sleep research can learn from history. *Sleep Health* 2018;4:515–8. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2018.10.004>.

[98] Perino L. Sommeil segmenté. 2022. <https://lucperino.com/810/sommeil-segmente.html> (accessed November 6, 2022).

## ANNEXES

### Annexe 1 : Descriptif des données de la base Open Medic

Variable	Libellé	
<b>Médicament</b>		
ATC1	Goupe Principal Anatomique	Classification ATC Hiérarchique des Médicaments
ATC2	Sous-Groupe Thérapeutique	
ATC3	Sous-Groupe Pharmacologique	
ATC4	Sous-Groupe Chimique	
ATC5	Sous-Groupe Substance Chimique	
CIP13	Code Identification Spécialité Pharmaceutique	
TOP_GEN	Top Générique	
GEN_NUM	Groupe Générique	
<b>Bénéficiaire</b>		
AGE	Age au moment des soins	
SEXE	Sexe	
BEN_REG	Région de Résidence du Bénéficiaire	
<b>Prescripteur</b>		
PSP_SPE	Prescripteur	
<b>Indicateurs</b>		
REM	Montant Remboursé	
BSE	Base de Remboursement	
BOITES	Nombre de boîtes délivrées	
NBC	Nombre de consommateurs (disponible uniquement dans les bases type NB_)	

AGE	Libellé Tranche d'Age Bénéficiaire
0	0-19 ANS
20	20 - 59 ANS
60	60 ANS ET +
99	AGE INCONNU

SEXE	Libellé Sexe du Bénéficiaire
1	MASCULIN
2	FEMININ
9	VALEUR INCONNUE

## **Annexe 2 : Classification ATC et code CIP 13**

### **Classification ATC**

La classification ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) est utilisée pour classer les médicaments selon un principe hiérarchique. Les médicaments sont divisés en différents groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent et/ou selon leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques :

ATC1 (groupe principal anatomique) ;

ATC2 (sous-groupe thérapeutique) ;

ATC3 (sous-groupe pharmacologique) ;

ATC4 (sous-groupe chimique) ;

ATC5 (sous-groupe substance chimique).

### **Code CIP 13**

Le code CIP 13 ou « code identifiant de présentation » à 13 chiffres est un numéro permettant d'identifier une présentation (c'est-à-dire un conditionnement) d'un médicament. Ce code est attribué à chaque médicament remboursable ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché attribuée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

### ***Annexe 3 : Questionnaire CPTS Opale Sud (protocole initialement prévu)***

La diffusion du questionnaire était initialement prévue au sein de la CPTS Opale Sud, auprès de 55 médecins généralistes dont 30 avaient donné leur accord pour répondre à des travaux de thèse. Nous avons réalisé un questionnaire avec GoogleForms, combinant les questions de ce travail de thèse et d'un second (thèse du Dr Noémie Deneuche, sur l'évolution de prescription des Sartans, sous la direction du Dr Michaël Rochoy, soutenue en novembre 2022).

Pour que le questionnaire soit plus rapide, il n'était pas anonymisé, pour que nous puissions ensuite retrouver les caractéristiques des participants (âge, sexe, MSU, mode d'exercice, etc.) via les informations d'un précédent travail de thèse (thèse du Dr Pierre Morieux, sous la direction du Dr Michaël Rochoy, soutenue en octobre 2022). Le nombre de réponses ayant été insuffisant, nous avons revu notre protocole avec un questionnaire régional auprès des MSU, tel que présenté dans la partie « Résultats ».

Nous détaillons ici les résultats de cette étude dans la CPTS Opale Sud.

Parmi les 6 répondants, les 2/3 (4 MGs) ont arrêté partiellement ou totalement le renouvellement de Zolpidem de leurs patients déjà sous traitement, 1 MG a poursuivi de la même manière le renouvellement et le dernier n'exerçait pas la médecine générale avant 2017.

Deux tiers des répondants (soit 4 MGs), ont totalement arrêté l'introduction du Zolpidem depuis le changement de réglementation. 16,7 % (1 MG) l'a introduit moins fréquemment et le dernier MG aussi fréquemment qu'avant la réglementation.

Les molécules de report les plus utilisées sont la Zopiclone, le Lormétazépam et les benzodiazépines anxiolytiques (33,3 % chacune, soit 2 MGs).

Loprazolam, Alimémazine, et la mélatonine ont été citées par 1 MG chacun. 1 MG rapporte ne pas avoir prescrit de traitement médicamenteux en report et un autre MG n'était « pas concerné » par cette question du report car n'avait pas modifié ses habitudes de prescription.

A noter que l'Hydroxyzine a été citée par un MG en réponse libre.

La moitié des répondants ne pense pas que la réglementation ait diminué la durée moyenne du traitement quand celui-ci est instauré. 33,3 % sont « sans avis » sur la question.

5 répondants sur 6, soit 83,3 % trouvent que cet encadrement de prescription est une bonne solution pour réduire la consommation de Zolpidem.

2/3 des répondants ont diminué leurs prescriptions de tous hypnotiques confondus. Mais parmi eux, 25,0 % (1 répondant) trouve que cette baisse globale de prescription d'hypnotiques est sans lien avec la réglementation.

Un tiers des répondants (2 MGs) estime avoir diminué leurs prescriptions de Zolpidem mais avec un report vers d'autres hypnotiques, conduisant à une prescription d'hypnotiques tout confondu peu, voire non réduite.

La majorité des répondants trouve que la prescription sécurisée est utile pour « diminuer les abus et mésusages » (83,3 %), pour « réduire le nomadisme médical des patients sous Zolpidem » (66,7 %), pour « mieux rediscuter de la balance bénéfices-risques du Zolpidem avec le patient » (66,7 %), pour « diminuer les prescriptions de Zolpidem » (50,0 %). 66,7 % trouvent que la réglementation rend la prescription de Zolpidem « chronophage ».

100 % des répondants considèrent que le « développement d'alternatives non médicamenteuses et leur remboursement » serait une bonne solution pour réduire la consommation de Zolpidem. 83,8 % pensent qu'une « information éclairée du patient » et un « arrêt de remboursement du Zolpidem » seraient des solutions efficaces également, et 50,0 % que la « formation médicale continue des médecins généralistes orientées vers ces sujets » aiderait également. Aucun interrogé ne pense que les mesures actuellement en place sont suffisantes pour aider à réduire la consommation de Zolpidem.

Au total, ces résultats semblent cohérents avec ceux de notre étude régionale. Nous montrons surtout avec ce court travail qu'il apparaît risqué à l'avenir de proposer des études de recherche au sein d'une seule CPTS, avec un taux de réponse pouvant être particulièrement faible sur un échantillon déjà réduit.



**Annexe 4 : Accord DPO****RÉCÉPISSÉ  
ATTESTATION DE DÉCLARATION**

Délégué à la protection des données (DPO) Jean-Luc TESSIER

Responsable administrative Clémentine Dehay

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis au délégué à la protection des données un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en œuvre votre traitement dans le strict respect des mesures qui ont été élaborées avec le DPO et qui figurent sur votre déclaration.

Toute modification doit être signalée dans les plus brefs délais: [dpo@univ-lille.fr](mailto:dpo@univ-lille.fr)

**Responsable du traitement**

<b>Nom</b> : Université de Lille	<b>SIREN</b> : 130 029 754 00012
<b>Adresse</b> : 42 Rue Paul Duez 590000 - LILLE	<b>Code NAF</b> : 8542Z Tél. : +33 (0) 3 62 26 90 00

**Traitement déclaré**

<b>Intitulé</b> : Impact de la réglementation de prescription du Zolpidem sur les pratiques des médecins généralistes.
<b>Référence Registre DPO</b> : 2022-267
<b>Chargé (e) de la mise en œuvre</b> : M. Dominique LACROIX <b>Interlocuteur (s)</b> : Mme. Chloé ALBARIC

Fait à Lille,

Le 19 Septembre 2022

Jean-Luc TESSIER

Délégué à la Protection des Données

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. TESSIER', written over a horizontal line.

## **Annexe 5 : Questionnaire LimeSurvey à l'adresse des MSU du Nord-Pas-de-Calais**



*Bonjour, je suis Chloé ALBARIC, interne en médecine générale. Mon directeur de thèse est Michaël Rochoy. Dans le cadre de ma thèse, je réalise un questionnaire sur l'évolution des prescriptions de Zolpidem (Stilnox®). Il s'agit d'une recherche scientifique ayant pour but d'étudier l'évolution des pratiques des médecins généralistes depuis le changement de réglementation des prescriptions de Zolpidem (Stilnox®). Si vous le souhaitez, je vous propose de participer à l'étude. Pour y répondre, vous devez être maître de stage universitaire (MSU) rattaché à la faculté de Lille (Etat ou Université Catholique) sur ce semestre (mai à novembre 2022).*

*Ce questionnaire est facultatif, confidentiel et il ne vous prendra que 5 minutes seulement !*

*Ce questionnaire n'étant pas identifiant, il ne sera donc pas possible d'exercer ses droits d'accès aux données, droit de retrait ou de modification.*

*Pour assurer une sécurité optimale vos réponses ne seront pas conservées au-delà de la soutenance du mémoire/thèse.*

*Ce questionnaire fait l'objet d'une déclaration portant le n° \_\_\_\_\_ au registre des traitements de l'Université de Lille.*

*Pour toute demande, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données à l'adresse suivante : [dpo@univ-lille.fr](mailto:dpo@univ-lille.fr) .Sans réponse de notre part, vous pouvez formuler une réclamation auprès de la CNIL.*

*Merci à vous!"*

A1.

**Chez vos patients déjà traités par Zolpidem (Stilnox®) avant le changement de réglementation de sa prescription (04/2017) :**

**(une seule réponse possible)**

*Ceci est une texte d'aide pour la question.*

- j'ai poursuivi le renouvellement du Zolpidem de la même manière chez ces patients
- j'ai arrêté le renouvellement du Zolpidem chez une minorité (< 50%) de ces patients
- j'ai arrêté le renouvellement du Zolpidem chez une majorité (> 50%) de ces patients
- j'ai arrêté le renouvellement du Zolpidem chez tous ces patients
- je ne prescrivais pas de Zolpidem avant le changement de réglementation de la prescription
- je n'exerçais pas la médecine générale avant ce changement de réglementation

**A2. Chez vos patients non traités par Zolpidem (Stilnox®) avant la réglementation de sa prescription :**

**(une seule réponse possible)**

- J'ai introduit le Zolpidem aussi fréquemment qu'avant l'obligation de prescription sur ordonnance sécurisée.
- J'ai introduit moins fréquemment le Zolpidem depuis cette obligation de prescription sur ordonnance sécurisée.
- J'ai totalement arrêté l'introduction du Zolpidem depuis l'obligation de prescription sur ordonnance sécurisée.
- Je ne prescrivais pas de Zolpidem avant la réglementation de prescription et n'en prescris toujours pas depuis.

**A3. De manière générale, si vous avez arrêté certaines prescriptions de Zolpidem (Stilnox®) , par quoi les avez-vous remplacées en dehors des traitements non médicamenteux ?(plusieurs réponses possibles)**

- Zopiclone (Imovane®)
- Estazolam (Nuctalon®)
- Loprazolam (Havlane®)
- Lormetazepam (Noctamide®)
- Alimémazine (Theralene®)
- Doxylamine (Donormyl®)
- Anxiolytiques (Alprazolam (Xanax®), Bromazépam (Lexomil®), Oxazépam (Seresta®,) etc..)
- Mélatonine (Circadin®, Slenyto®, Chronobiane® ou autre)
- Rien
- Cette question ne me concerne pas, je n'ai pas arrêté mes prescriptions de ZOLPIDEM (Stilnox®)

**A4.** Dans le cas où vous prescrivez du Zolpidem (Stilnox®) pensez-vous que la durée moyenne de traitement par Zolpidem chez vos patients ait diminué depuis le changement de réglementation de sa prescription (04/2017) ?

(une seule réponse possible)

Oui

Non

Sans Avis

## Partie B: Votre ressenti sur l'encadrement de la prescription de Zolpidem

**B1.** Pensez-vous que cet encadrement de prescription soit une bonne solution pour réduire la consommation de Zolpidem (Stilnox®) ?

(une seule réponse possible)

Oui

Non

Sans Avis

**B2.** Avec maintenant 5 ans de recul, l'évolution des délivrances d'hypnotiques en ville, suivie sur Medic'AM (Base de données de l'Assurance Maladie) montre que malgré un report vers le Zopiclone (Imovane®), le nombre global de délivrances d'hypnotiques a diminué depuis l'encadrement de la prescription du Zolpidem (Stilnox®).

Mais selon vous ?

(une seule réponse possible)

La réglementation m'a aidé à beaucoup réduire la prescription de Zolpidem et de tout hypnotique confondu

La réglementation m'a aidé à beaucoup réduire la prescription de Zolpidem mais avec report vers d'autres hypnotiques (donc pas ou peu de réduction de prescription tout hypnotique confondu)

La réglementation m'a aidé à un peu réduire la prescription de Zolpidem et de tout hypnotique confondu

La réglementation m'a aidé à un peu réduire la prescription de Zolpidem mais avec report vers d'autres hypnotiques (donc pas ou peu de réduction de prescription tout hypnotique confondu)

Ma prescription d'hypnotique (tout confondu) a beaucoup diminué, mais à mon sens sans lien avec la réglementation

Ma prescription d'hypnotique (tout confondu) a un peu diminué, mais à mon sens sans lien avec la réglementation

Ma prescription d'hypnotique est sensiblement inchangée pour le Zolpidem et les autres hypnotiques

Ma prescription d'hypnotique a un peu augmenté

Ma prescription d'hypnotique a beaucoup augmenté

**B3. Quel est votre ressenti par rapport à la prescription sécurisée de Zolpidem ?**

(plusieurs réponses possibles)

- Elle est utile pour diminuer les prescriptions de Zolpidem
- Elle est utile pour mieux rediscuter de la balance bénéfices-risques du Zolpidem avec le patient
- Elle est utile pour diminuer les abus et mésusages
- Elle est utile pour réduire le nomadisme médical des patients sous Zolpidem
- Elle rend la prescription chronophage
- Elle réduit notre liberté de prescription
- Elle a provoqué un report vers d'autre molécules
- Elle n'a pas apporté de changement sur mes habitudes de prescription
- Elle est inutile/inefficace

**B4. Quelle(s) autre(s) mesure(s) vous paraissent être de bonnes solutions pour réduire la consommation du Zolpidem ?**

(plusieurs réponses possibles)

- une information éclairée du patient
- un arrêt de remboursement du Zolpidem
- le développement d'alternatives non médicamenteuses et leur remboursement
- une formation continue des médecins généralistes orientée vers ces sujets
- les mesures déjà en place sont suffisantes

**Partie C: Questions pour mieux vous connaître :****C1. Vous êtes :**

- un homme
- une femme
- je ne souhaite pas répondre

**C2. Quel âge avez-vous ? (en nombre d'années)**

C3. Depuis quelle année exercez-vous la médecine générale ? (précisez le mois si vous avez commencé à exercer en 2017)

C4. Votre activité est plutôt :

- Rurale
- Semi Rurale
- Urbaine
- Je ne souhaite pas répondre

C5. Vous travaillez :

- En cabinet seul
- En association / collaboration
- En MSP
- Je ne souhaite pas répondre

C6. Possédez-vous une formation spécifique dans la prise en charge des troubles du sommeil ou dans l'addictologie ?

- Oui
- Non
- Je ne souhaite pas répondre

C7. Remarques libres sur ce travail sur les hypnotiques (facultatif)

*Merci beaucoup pour votre participation ! Pour accéder aux résultats scientifiques de l'étude, vous pouvez me contacter à cette adresse : [chloe.albaric.etu@univ-lille.fr](mailto:chloe.albaric.etu@univ-lille.fr)*

## Annexe 6 : Évolution relative du nombre de boîtes remboursées et équivalent en DDD, des années N par rapport aux années N-1

Tableau A6.1 : Evolution du nombre de boîtes d'hypnotiques, d'Alprazolam et d'Hydroxyzine remboursées par rapport à l'année N-1 et équivalent en DDD

Médicament		Moyenne annuelle sur 2015-2016	2017	2018	2019	2020	2021
ALIMEMAZINE	Boîtes	1 337 846	5,4 %	4,1 %	-2,4 %	5,1 %	0,8 %
	DDD (NA)	38 400 195	0,1 %	-5,2 %	-0,3 %	0,8 %	-3,3 %
ALPRAZOLAM	Boîtes	17 019 430	0,9 %	-0,1 %	-2,5 %	4,6 %	0,4 %
	DDD (NA)	177 078 604	0,6 %	-0,5 %	-2,7 %	3,9 %	0,2 %
ESTAZOLAM	Boîtes	358 221	-20,5 %	-5,1 %	-19,0 %	-19,2 %	9,5 %
	DDD	4 776 280	-20,5 %	-5,1 %	-19,0 %	-19,2 %	9,5 %
FLUNITRAZEPAM	Boîtes	35	-100,0 %	-100,0 %	-100,0 %	-100,0 %	-100,0 %
	DDD	245	-100,0 %	-100,0 %	-100,0 %	-100,0 %	-100,0 %
HYDROXYZINE	Boîtes	5 820 171	-14,9 %	-6,3 %	-7,3 %	-2,3 %	-2,7 %
	DDD (NA)	56 872 620	-15,1 %	-6,4 %	-7,4 %	-2,2 %	-2,9 %
LOPRAZOLAM	Boîtes	1 414 486	0,5 %	-4,1 %	-67,7 %	61,8 %	8,3 %
	DDD	28 289 720	0,5 %	-4,1 %	-67,7 %	61,8 %	8,3 %
LORMETAZEPAM	Boîtes	5 044 352	7,2 %	3,0 %	5,4 %	-3,0 %	-4,2 %
	DDD	127 820 243	6,3 %	2,9 %	3,9 %	-2,0 %	-4,0 %
NITRAZEPAM	Boîtes	277 364	-6,0 %	-82,1 %	-99,8 %	-85,9 %	-100,0 %
	DDD	5 547 270	-6,0 %	-82,1 %	-99,8 %	-85,9 %	-100,0 %
TEMAZEPAM	Boîtes	9 269	-99,8 %	46,7 %	-27,3 %	-68,8 %	-100,0 %
	DDD	64 880	-99,8 %	46,7 %	-27,3 %	-68,8 %	-100,0 %
ZOLPIDEM	Boîtes	17 241 711	-34,0 %	-24,8 %	-11,3 %	-8,5 %	-6,4 %
	DDD	240 756 292	-34,0 %	-24,8 %	-11,3 %	-8,5 %	-6,3 %
ZOPICLONE	Boîtes	11 948 664	14,2 %	4,9 %	-2,3 %	-0,4 %	-1,4 %
	DDD	161 244 344	13,5 %	4,4 %	-2,7 %	-0,8 %	-2,0 %

## Annexe 7 : Graphiques supplémentaires, analysés de façon visuelle

### Evolution du nombre de boîtes et du nombre de DDD délivrées de Zolpidem

Le nombre de boîtes délivrées et de DDD de Zolpidem a fortement diminué début 2017, avec une diminution de moitié en 2018 par rapport à la période 2015-2016. Cette baisse des délivrances se poursuit de manière moins marquée depuis (**Figures A7.1 et A7.2**).

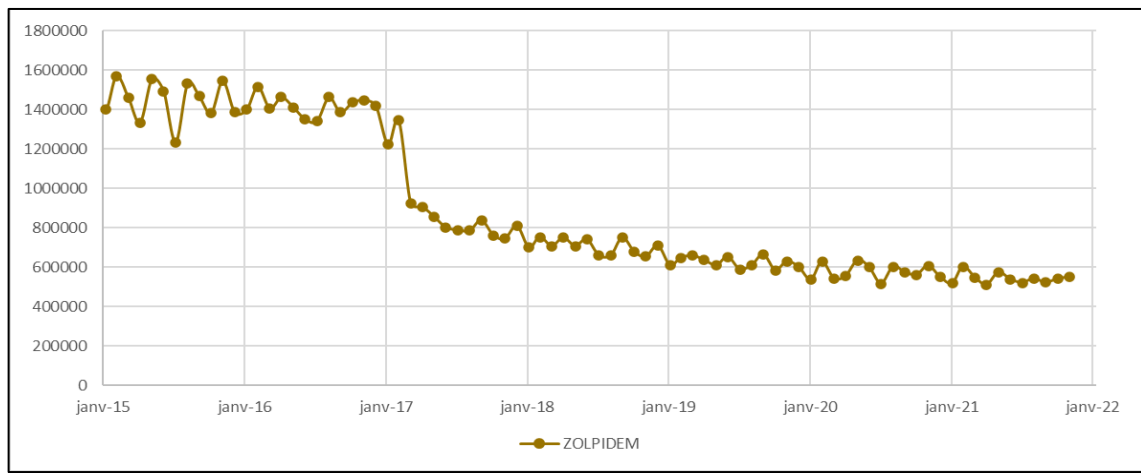


Figure A7.1. Evolution du nombre de boîtes délivrées de Zolpidem

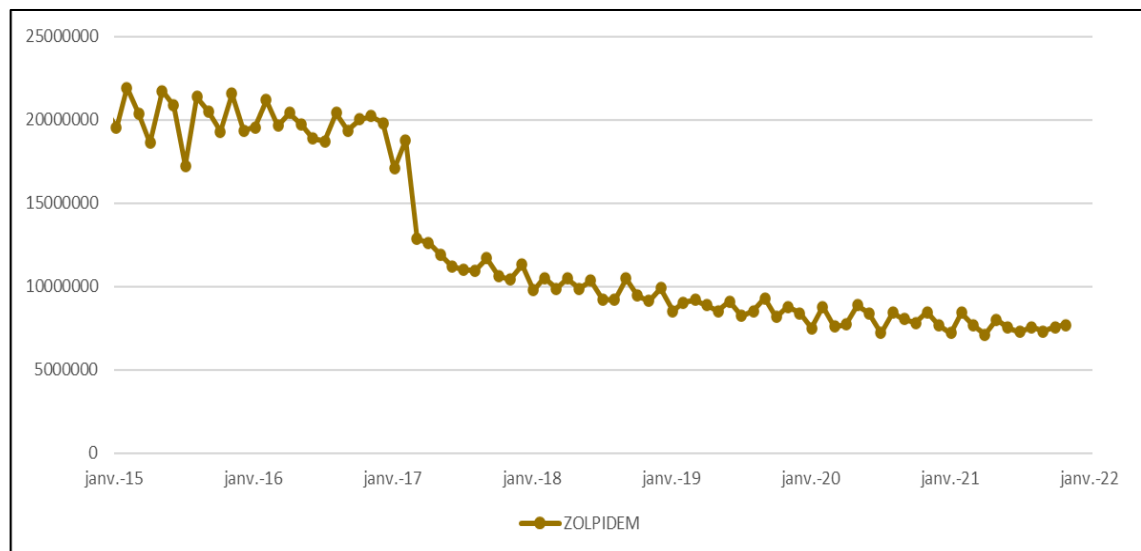


Figure A7.2. Evolution du nombre de DDD délivrées de Zolpidem



### Evolution du nombre de boîtes et du nombre de DDD délivrées de Zopiclone

Le nombre de boîtes et de DDD de Zopiclone a augmenté depuis le premier semestre de 2017. Néanmoins, l'évolution actuelle semble stable, voire à la baisse (notamment en nombre de DDD) (Figures A7.3 et A7.4).

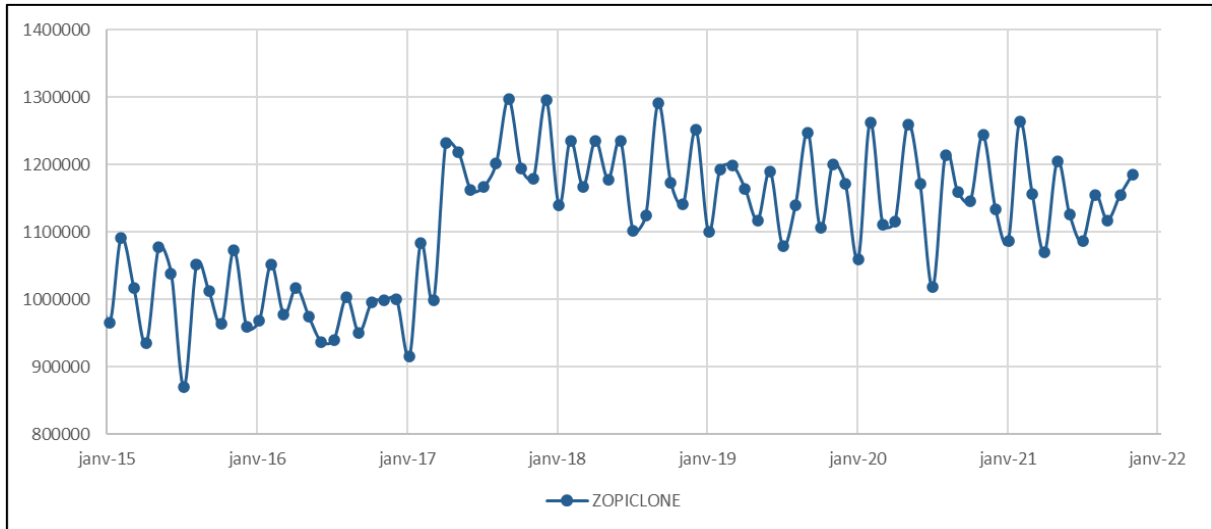


Figure A7.3. Evolution du nombre de boîtes délivrées de Zopiclone

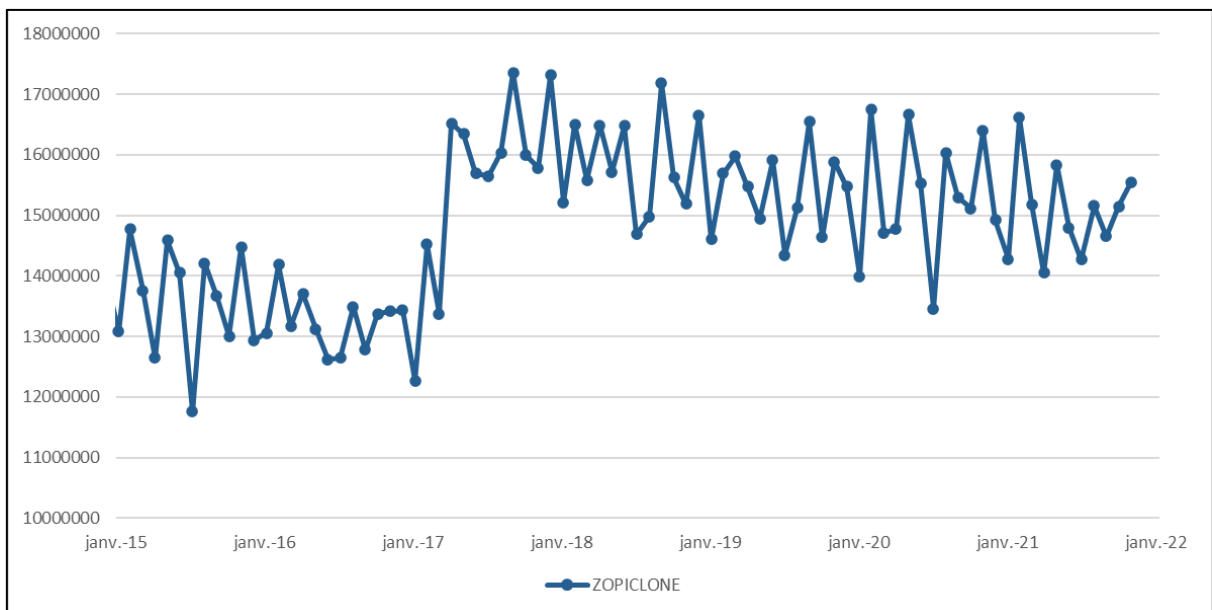


Figure A7.4. Evolution du nombre de DDD délivrées de Zopiclone

**Annexe 8 : Lettre de l'ANSM, envoyée aux laboratoires titulaires des autorisations des spécialités pharmaceutiques à base de Zolpidem et Zopiclone, pour une demande de production d'un plus petit conditionnement.**



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Saint - Denis, le 18/07/2022



**Objet :** Médicaments hypnotiques contenant une substance appartenant ou apparentée à la classe des benzodiazépines - Taille du plus petit conditionnement

Madame, Monsieur,

Vous êtes titulaire des autorisations des spécialités pharmaceutiques suivantes contenant une substance apparentée à la classe des benzodiazépines :

**ZOLPIDEM CRISTERS 10 mg, comprimé pelliculé sécable**

**ZOPICLONE CRISTERS PHARMA 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable**

Ces spécialités sont indiquées dans le traitement de courte durée de l'insomnie (notamment de 2 à 5 jours dans l'insomnie occasionnelle).

Votre spécialité commercialisée ZOPICLONE CRISTERS PHARMA 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable se présente en boîtes de 14 unités de prise.

Or les risques de dépendance et de mésusage sont connus et persistent avec ces spécialités comme avec l'ensemble des autres benzodiazépines disponibles ; ces usages sont à l'origine de pharmacodépendance physique et psychique à doses thérapeutiques<sup>1</sup>.

De surcroît, selon une étude française récente, certaines benzodiazépines sont utilisées dans des situations non conformes à leurs AMM, susceptibles d'induire une hospitalisation pour effets indésirables médicamenteux<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> « Etat des lieux de consommation des benzodiazépines en France ». Rapport de l'ANSM, avril 2017.

<sup>2</sup> Iatrogénie médicamenteuse source d'hospitalisation chez l'adulte et l'enfant : incidence, caractérisation et évitabilité. Etude IATROSTAT. Association française des centres régionaux et de référence en pharmacovigilance, mai 2022.

La mise à disposition de conditionnements de taille adaptée à toutes les indications et posologies de l'AMM est une mesure de nature à favoriser le bon usage et à limiter les usages prolongés ou le mésusage des médicaments.

Aussi, compte tenu de la durée de traitement précitée dans l'insomnie, du RCP selon lequel « la dose efficace la plus faible possible et la durée du traitement la plus brève possible », et des recommandations de Bon Usage des benzodiazépines dans l'insomnie émise par la Haute Autorité de Santé en décembre 2017, il conviendrait que vous proposiez aux patients un conditionnement plus adapté à la posologie la plus faible et à la durée de traitement la plus courte, prévues par l'AMM de vos spécialités.

Aussi, je vous demande de mettre à disposition dans les plus brefs délais, un conditionnement supplémentaire contenant au maximum 5 unités de prise, en adéquation avec la posologie et la durée de traitement des spécialités susmentionnées.

A cet égard, je vous remercie de me préciser par retour de courrier et au plus tard le **1<sup>er</sup> septembre 2022** le calendrier prévisionnel du dépôt de la demande de modification de l'AMM correspondante et/ou de la mise à disposition effective du nouveau conditionnement sur le marché, ainsi que vos intentions de commercialisation de votre spécialité ZOLPIDEM CRISTERS 10 mg, comprimé pelliculé sécable.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

**Christelle VECHOT**  
Cheffe du pôle AMM, modifications,  
accès précoce et compassionnel, en  
lien avec la direction médicale  
médicaments 2  
Direction des autorisations

**AUTEUR : Nom : ALBARIC**

**Prénom : Chloé**

**Date de soutenance : 7 décembre 2022**

**Titre de la thèse : Changement de réglementation de prescription du Zolpidem en 2017 : quelle évolution sur les délivrances des hypnotiques en ambulatoire en France et sur les pratiques des médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais ?**

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement : DES de Médecine Générale**

**Mots-clés : Hypnotiques ; soins de santé primaire ; épidémiologie**

**Résumé :**

**Introduction :** Depuis avril 2017, le Zolpidem est soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants, avec notamment l'obligation de prescription sur ordonnance sécurisée. Notre objectif était de décrire l'évolution des délivrances ambulatoires françaises d'hypnotiques, depuis le changement de réglementation, avec un recul de presque 5 ans, et de présenter les habitudes de prescription rapportées par les médecins généralistes.

**Matériel et méthode :** Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive à partir du recueil de données rétrospectives dans les bases de l'Assurance Maladie Medic'AM et Open Medic, sur les hypnotiques ayant l'autorisation de mise sur le marché dans l'insomnie, remboursés de janvier 2015 à décembre 2021. Les délivrances de 2017 à 2021 ont été comparées à la moyenne des délivrances sur 2015-2016 et des régressions linéaires ont été réalisées sur 3 périodes distinctes (2015-2016, 2017, 2018-2021) concernant le Zolpidem, la Zopiclone et le Lormétazépam. Nous avons également réalisé une enquête par questionnaire sur les prescriptions d'hypnotiques, auprès des médecins généralistes maîtres de stage universitaires (MSU) du Nord-Pas-de-Calais en septembre-octobre 2022.

**Résultats :** En 2021, il y a eu environ 9,4 millions de boîtes remboursées d'hypnotiques en moins par rapport à la moyenne de 2015-2016, soit une baisse d'environ 146 millions de doses journalières délivrées (DDD). La diminution a principalement concerné le Zolpidem (10,7 millions de boîtes et 150 millions de DDD en moins), avec un report partiel vers la Zopiclone (1,8 million de boîtes et 19,2 millions de DDD en plus) et vers le Lormétazépam (0,4 million de boîtes et 8,8 millions de DDD en plus). La diminution des délivrances de Zolpidem se poursuit entre 2018 et 2021 ( $p < 0,001$ ), associée à une diminution du Zopiclone sur la même période ( $p < 0,05$ ). Notre enquête auprès des MSU retrouve que 52 % ont arrêté la primo-prescription et 71 % ont diminué ou arrêté les renouvellements de Zolpidem suite à la réglementation.

**Conclusion :** La réglementation a permis une baisse des délivrances remboursées du Zolpidem, et plus globalement de tous hypnotiques confondus, qui se poursuit dans le temps, avec presque 5 ans de recul.

**Composition du Jury :**

**Président :** Madame le Professeur Sophie Gautier

**Assesseur :** Monsieur le Docteur Maurice Ponchant

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Michaël Rochoy

