



**HAL**  
open science

# Impact de l'Arrêté du 07 janvier 2017 sur la prescription de zolpidem en ancienne Aquitaine

Martin Denis

► **To cite this version:**

Martin Denis. Impact de l'Arrêté du 07 janvier 2017 sur la prescription de zolpidem en ancienne Aquitaine. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02446365

**HAL Id: dumas-02446365**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02446365>**

Submitted on 20 Jan 2020

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

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

Année 2019

Thèse N°92

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR en MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
Le 24 Juin 2019

Par Martin DENIS  
Né le 29 Novembre 1989 à SENS

Impact de l'Arrêté du 07 janvier 2017 sur la prescription de  
zolpidem en ancienne Aquitaine

**Directeur de thèse**

Docteur Stéphanie BIOULAC

**Rapporteur**

Docteur Francesco SALVO

**Jury**

Monsieur le Professeur Jean-Philippe JOSEPH	Président
Monsieur le Professeur Roger SALAMON	Juge
Monsieur le Docteur Jean-Arthur MICOULAUD-FRANCHI	Juge
Monsieur le Docteur Philippe LATRY	Juge
Monsieur le Docteur Francesco SALVO	Rapporteur



Université de Bordeaux  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

Thèse N°92

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR en MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
Le 24 Juin 2019

Par Martin DENIS  
Né le 29 Novembre 1989 à SENS

Impact de l'Arrêté du 07 janvier 2017 sur la prescription de  
zolpidem en ancienne Aquitaine

**Directeur de thèse**

Docteur Stéphanie BIOULAC

**Rapporteur**

Docteur Francesco SALVO

**Jury**

Monsieur le Professeur Jean-Philippe JOSEPH	Président
Monsieur le Professeur Roger SALAMON	Juge
Monsieur le Docteur Jean-Arthur MICOULAUD-FRANCHI	Juge
Monsieur le Docteur Philippe LATRY	Juge
Monsieur le Docteur Francesco SALVO	Rapporteur

## Remerciements

À notre Maître et Président de Jury

### **Monsieur le Professeur Jean-Philippe JOSEPH**

Professeur des Universités de Bordeaux

Médecin Généraliste

Directeur et coordonnateur du DES de Médecine Générale de Bordeaux

Que vous ayez accepté de juger ce travail et de présider le jury de ma thèse m'honore.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre investissement dans notre parcours, ainsi que notre formation universitaire. Votre compétence est pour nous un exemple.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de toute ma gratitude.

À notre Maître et juge,

### **Monsieur le Professeur Roger SALAMON**

Professeur émérite des Universités de Bordeaux

Ancien Président du Haut Conseil de la Santé Publique

Directeur Honoraire du Centre Inserm U897

Directeur Honoraire de l'ISPED - Université de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Ceci est pour moi un grand honneur.

Je vous remercie pour votre disponibilité, vos réponses et conseils sur la méthodologie et la manière de traiter les résultats. Votre compétence est un exemple.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de toute ma gratitude.

À notre juge,

**Monsieur le Docteur Jean-Arthur MICOULAUD-FRANCHI**

Maître de conférence universitaire de Bordeaux

Praticien hospitalier, SANPSY – CNRS USR 3413, Sommeil, Attention et neuropsychiatrie

Clinique du sommeil – Service d'exploration fonctionnelles de systèmes nerveux

CHU de Bordeaux.

Docteur en médecine, DES de psychiatrie.

Je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de juger mon travail. Je te remercie pour ton aide et ton soutien lors de ma formation pour le DIU de Médecine du sommeil, ainsi que ton soutien lors de l'examen oral. Je suis honoré que tu penses à moi pour collaborer dans l'une de tes études.

Je te prie de croire en ma reconnaissance et mon respect.

À notre juge et rapporteur,

**Monsieur le Docteur Francesco SALVO**

Maître de conférence universitaire de Bordeaux

Praticien hospitalier, Unité de Pharmacologie médicale, DRCI du CHU de Bordeaux.

Docteur en Biologie Médicale.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et d'en être le garant. L'intérêt que vous lui avez porté m'honore. Je vous remercie pour votre investissement et vos conseils.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

À notre juge,

**Monsieur le Docteur Philippe LATRY**

Médecin conseil chef de service, Service Système d'information, Direction régionale du Service médical Aquitaine, Échelon régional du Service médical.

Docteur en Médecine.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Surtout, je vous remercie d'avoir donné suite à mon projet ainsi que de m'avoir permis d'obtenir et d'utiliser les données que vous m'avez transmises ; sans quoi ce travail n'aurait pas été réalisable.

Du fond du cœur je vous dis Merci.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

À ma Directrice de thèse,

**Madame le Docteur Stéphanie BIOULAC**

Docteur en Psychiatrie, DESC de pédopsychiatrie

Praticien Hospitalier, SANPSY – CNRS USR 3413, Sommeil, Attention et neuropsychiatrie Clinique du sommeil –

Service d'exploration fonctionnelles de systèmes nerveux, CHU de Bordeaux.

Tout d'abord merci d'avoir accepté d'être la directrice de ma thèse. Tu t'es montrée d'une grande disponibilité, de très bon conseil et grâce à ton expérience cela m'a permis, j'espère, de rendre une thèse facilement lisible et compréhensible.

Tu m'as également accompagné lors de ma formation en vue d'obtenir le DIU de médecine du sommeil.

Pour toutes ces raisons, je te dis Merci ! C'était un réel plaisir de travailler avec toi.

Je te prie de croire en ma reconnaissance et mon profond respect.

À mes pairs, tous mes maîtres de stage, qui m'ont accompagné et guidé dans ma formation, mon épanouissement et éclosion en tant que jeune médecin, je vous remercie.

À Brunelle et nos improbables discussions, merci pour tous ces bavardages.

Aux Palois de la 1ère heure ; Céline et notre rencontre et nos premiers pas de médecin côte à côte en MPE. Pour cette franche camaraderie, toutes les blagues et moments à rigoler ensemble.

Pinpin, merci pour ta gentillesse, ton amitié, pour ce deuxième semestre agréable à tes côtés et bien évidemment merci pour toutes les fois où tu t'aies torturée l'esprit.

Yassine, à ces nombreuses soirées, squatages de chambre et sessions ski.

Marion, seule nana à réclamer un jaune à son mariage ! Tu es unique.

Léo, c'est avec un grand plaisir que l'on a discuté autour des atouts culinaires de nos régions à la base, depuis c'est avec plaisir que je te compte parmi mes amis.

Aux Palois de la 2ème heure ; Margaux la Toulousaine au fort tempérament avec qui il est toujours agréable de passer du temps.

Charlotte-Marie, avance droit devant toi ! Quoi qu'est ce que j'ai fait encore ?

Lise-Marie, ta grande qualité est d'être à la fois méticuleuse et performante dans ton travail et surtout en amitié, tu es géniale.

À Marie, Euh..... ha non toi tu arrives après.

Audrey, l'inépuisable landaise qui a aimé nous faire découvrir la culture landaise et nous a ouvert ses portes.

Thibaut, malgré ton air bourru et râleur de charentais, tu es un véritable ami avec qui j'ai eu la chance de partager tous ces moments. Merci d'avoir pu sauver les repas du lundi des discussions gynécologiques. Maître de la table des matières entre autres.

À Quentin et Amaury, j'ai avec grand plaisir fait votre connaissance pendant l'internat et fait grandir cette amitié récente. Vous avez tous deux réussi à me montrer qu'à force de travail pour ce que l'on souhaite on peut obtenir le job que l'on veut. Bon c'était la partie sérieuse, je vous dis merci principalement pour toutes les bières partagées autour de débats se dégradant en qualité au fur et à mesure que les soirées avançaient.

Aux abrutis de copains de fac de Pierre + Gino, votre bienveillance et la simplicité avec laquelle vous m'avez adopté par procuration et l'image de votre amour des festivités !

À Charline, la petite blondinette aussi gentille que brillante.

À Estelle, même si je ne te laisserai jamais choisir la direction à prendre, je suis heureux de notre amitié.

Au groupe de nanas des irréductibles bourguignonnes, Marie 1, Marie 2, Christelle, Malika, Émeline, Delphine et Mathilde c'est toujours avec grand plaisir que je vous

retrouve pour ces soirées, week-end et trop rarement maintenant semaines entre copains.

À la crème des sénonais, tous ces beaux gosses que vous êtes :

Ruben, ce joueur indescriptible de volley et le meilleur des pharmaciens.

Loïc, le seul DRH de groupe pharmacologique amoureux des tracteurs. Tu es un compagnon de soirée presque idéal.

Aurélien, ton niveau à FIFA est à l'inverse de l'amitié que j'ai pour toi. Super Dry and Super Nice.

Thomas, sale gauchiste de droite va, pour mettre de l'ambiance ou vanner un copain il n'y a pas grand monde qui t'arrive à la cheville. Reste comme tu es, à la fois magique et insupportable.

Eymeric, le Clark Ken en maillot de bain ! Ta bonne humeur permanente, ta générosité dans l'amitié, ta passion pour les excréments humains et tes chevilles en carton font de toi un ami cher.

Stéphane, quel chemin parcouru par chacun depuis la seconde. Toujours investi pour tes amis, prêt à rendre service et encore plus à boire des coups font de toi un ami que tout le monde aimerait avoir.

Pierre, à toujours le petit jeunot de la bande, à jamais le bon copain. Ce n'est pas pour rien que tu es mon témoin. Tu es indéniablement une bonne personne. Surtout ne change rien, sauf peut-être ta grande G...

Aux Aiguebelettiens, je vous ai connu en vacances et vous êtes bien plus maintenant : Evan, le petit gars qui a bien grandi depuis les premiers étés. Tu es toujours resté simple et généreux. C'est avec plaisir que je t'ai vu t'épanouir et même nous suivre en médecine. Tu es quelqu'un à qui on ne peut que tenir.

Jany, sûrement le plus barré de mes amis à la base. Toujours là pour faire la fête, un petit footing et surtout toujours ta porte grand ouverte aux amis. Tu t'es créé une merveilleuse famille et mon seul regret est de ne pas pouvoir te voir plus souvent. Tu es un véritable ami et ta douce folie nous manque dans le sud-ouest.

Manon, ta gentillesse n'a d'égale que ton fort caractère. Bien plus qu'une leuseur tu es presque comme une sœur.

À toute ma belle-famille, tous autant que vous êtes vous m'avez accueilli à bras ouverts, je suis ravi de vous compter dans ma famille.

À ma famille ; Caroline et Dominique, votre bonne humeur permanente et votre amour pour le vin montrent bien toute l'importance de vous avoir dans la famille.

Fanny, de mes premiers souvenirs (quand tu nous promenais au Moulin à Tan) à aujourd'hui, tu restera à jamais une optimiste et mère protectrice en toute sa splendeur.

Mais je vous remercie surtout, tous les trois, de nous avoir permis de torturer vos adorable enfants pendant tous ces repas de famille !

Camille, tous ces souvenirs d'enfance passée ensemble resteront à jamais gravés. Toujours présente pour ta famille. Tu es aussi pétillante que toutes les bières que tu as consommées !!!

Chantal, merci pour ta bonne-humeur, gentillesse et joie de tous les instants. Si j'arrive à l'être tout autant que toi je serai certain d'être quelqu'un de bien.

Dominique, tu nous as depuis toujours accompagné avec bienveillance comme tu sais si bien le faire. Depuis nos premières glisses, livrets de vacances, à nos corrections de mémoires, tu nous as encouragé et poussé à faire mieux et bien. Si j'en suis là tu en as aussi ta petite part de responsabilité, je ne peux que te dire merci.

À Marc et Luc, aux deux loubards qui nous servent de tontons, merci de supporter nos tantes et de nous permettre d'aider à renouveler vos caves. Votre gentillesse envers nous nous honore.

À Hubert et Maïe, je ne saurais commencer autrement que par merci d'être des grands-parents au top. Vous avez tant fait pour vos petits enfants, avec cet amour simple qui fait tant de bien. Merci pour toutes ces vacances, sorties, plats ratés et ces bons moments passés avec vous.

À mamie Jeanine, ayant déjà exprimé à quel point tu as compté pour moi lors de ton départ et ne sachant comment l'exprimer mieux ou autrement, je me contente de reconclure par « merci pour tout mamie ».

À Corentin, dans notre tendre enfance tu nous a aidé à découvrir le monde (à nos dépend) de part les combats organisés entre jumeaux, aux premières soirées animées. Tu as toujours été brillant dans tes études et m'as poussé à essayer de faire de même. Plus qu'un grand frère adoré (oui dans la famille on a pas l'habitude de l'exprimer) tu es aussi maintenant un tonton attentionné pour ma fille. Merci bro.

À Pierre, depuis nos premières divisions cellulaires côte à côte bien au chaud, nos premiers pas, à la construction de nos propres famille, nous avons vécu tant de choses qu'il est bien compliqué de les coucher sur quelques lignes. À la fois un frère, un compagnon et un pote de toujours. J'ai juste hâte de voir le reste de notre aventure, un peu plus éloignés, mais avec tant de choses magnifiques à partager. Merci twins.

À Alexia, Pierre t'as choisi pour partager sa vie et ce n'est pas rien. Tu es une belle-soeur adorable, avec qui j'ai plaisir de partager des moments familiaux. Merci de le supporter 24/24 je sais que c'est épuisant et merci de le bonifier car il en avait besoin.

À Gabrielle, merci pour toute la joie que tu apportes et apporteras à ma famille. Mais si tu peux encore plus faire tourner tes parents en bourrique je t'en serais reconnaissant.

À Papa et Maman, Merci pour tout. Vous êtes des parents rêvés, vous nous avez élevé dans un foyer aimant et sécuritaire, nous avez transmis l'amour de la vie et du partage avec les autres, appris à construire un socle familial solide. Merci d'avoir pris la décision de me demander et de m'écouter quand on voulait me faire bifurquer dans les études. Vous m'avez permis de m'épanouir et de grandir jour après jour. Je ne souhaite qu'être un aussi bon parent que vous l'avez été pour moi.

À Marie, pour tous les moments passés ensemble et tous ceux à venir merci. Je partage ma vie avec toi avec une grande passion. Tu es à mes yeux comme un bon vin, un fort caractère associé à une infinie douceur, qui ne fait que donner de la joie et du plaisir. Je suis enivré de bonheur de passer toutes les années qui nous attendent ensemble.

À Norah, en seulement quelques mois tu m'apportes déjà tellement de joie. Je suis impatient de te voir découvrir la vie, de t'y accompagner et de permettre de t'y épanouir. Merci d'avance pour tout le bonheur que tu vas nous procurer. Mais je n'oublie pas aussi de te dire merci pour me faire apprendre ce qu'est la dette de sommeil par réveil nocturne fréquent depuis ta naissance.

Un grand merci à tous.

## Table des matières

Remerciements.....	2
Abréviations.....	10
I.Prérequis.....	11
1) Définition de l'insomnie.....	11
2) Modèle de l'insomnie.....	12
3) Épidémiologie de l'insomnie.....	14
4) Conséquences de l'insomnie.....	15
5) Les Hypnotiques.....	16
6) Annexes.....	17
7) Bibliographie.....	19
II.Article.....	22
1) Introduction .....	23
a) Justificatif de l'étude.....	25
2) Matériels et méthodes.....	26
a) Type d'étude.....	26
b) Population de l'étude.....	26
3) Résultats.....	27
a) Description de la population.....	27
b) Résultats zolpidem.....	29
c) Résultats zopiclone.....	31
d) Résultats autres molécules.....	33
4) Discussion.....	35
5) Conclusion.....	39
6) Annexe.....	40
7) Bibliographie .....	42

## **Abréviations**

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

CIM = Classification Internationale des Maladies

CPAM = Caisse Primaire d'Assurance Maladie

DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

GABA = Gamma AminoButyrique de type A

HAS = Haute Autorité de Santé

ICSD = International Classification of Sleep Disorders

INPES = Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé

NREM = Non-Rapid Eye Movement

SLM = Section Locale Mutualiste

TCC = Thérapie Cognitive et Comportementale

# I. Prérequis

## 1) Définition de l'insomnie

L'insomnie correspond à une plainte de difficultés d'endormissement, de difficultés de maintien du sommeil ou de réveils précoces. Le diagnostic d'insomnie correspond à des troubles du sommeil se manifestant malgré des circonstances adéquates au sommeil, trois fois ou plus par semaine avec un impact diurne. Dès lors que les troubles se présentent de façon isolée, en l'absence de retentissement pendant la journée, on parle uniquement d'un symptôme d'insomnie.

Les deux référentiels les plus utilisés pour définir l'insomnie sont l'ICSD-3 (1) et le DSM-5 (2), qui sont très proches dans leurs définitions.

Les descriptions sont reprises dans l'annexe 1 et l'annexe 2

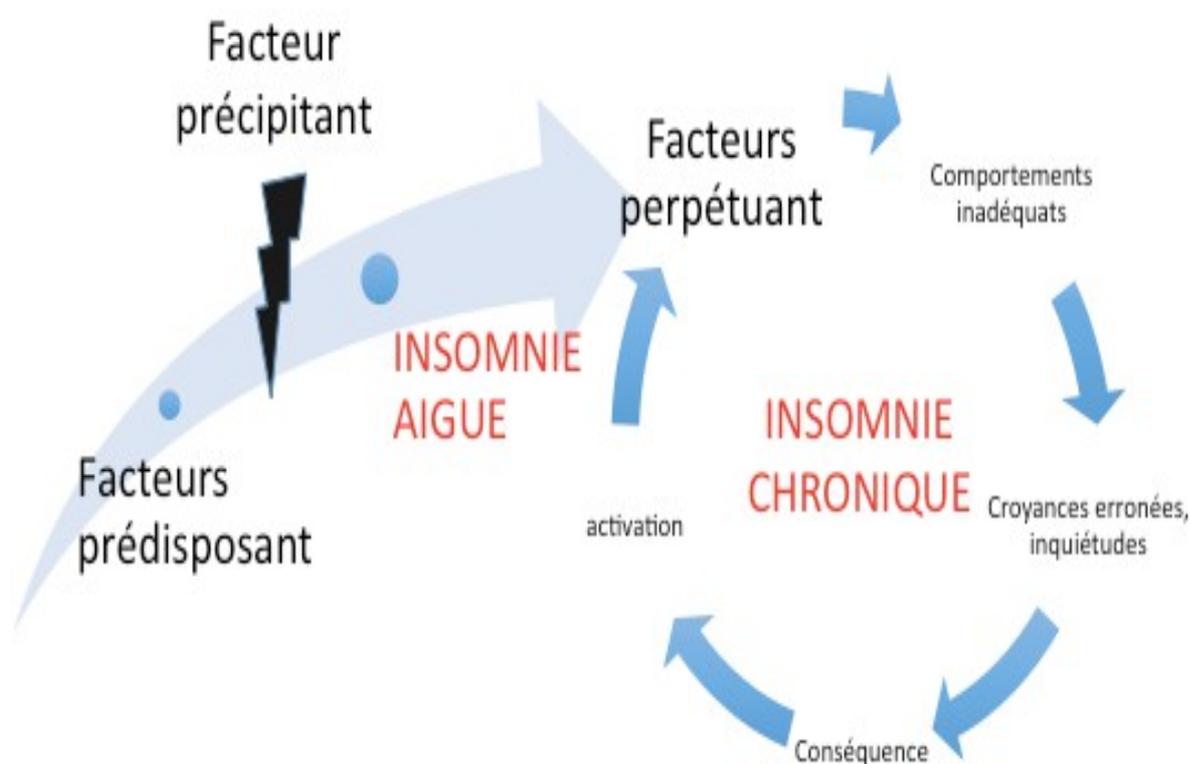
Le DSM-5 a comme principale différence avec l'ICSD-3 l'addition de deux critères :

- L'insomnie n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (ex : médicament, drogue etc)
- La coexistence d'un trouble mental ou d'une autre affection médicale n'explique pas la prédominance des plaintes d'insomnie.

Les troubles du sommeil sont de deux types dans l'ICSD-3 : l'insomnie de court terme et l'insomnie chronique. L'insomnie de court terme correspond à une insomnie inférieure à 3 mois. En dehors de ce point elle partage les mêmes critères diagnostiques que l'insomnie chronique.

## 2) Modèle de l'insomnie

Beaucoup d'auteurs se sont intéressés aux fonctions physiopathologiques de l'insomnie (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9). De façon assez consensuelle c'est le modèle théorique dit des « Trois P », correspondant aux facteurs prédisposants, précipitants et perpétuants, qui s'avère être le plus complet et qui fait entrer le sujet insomniaque dans le système du « cercle vicieux de l'insomnie » comme décrit par Charles Morin (10). Des stratégies d'adaptations inadaptées peuvent réduire la pression du sommeil et peuvent conduire à une insomnie chronique au long terme.



D'après C Morin (10)

Dans un premier temps, on observe l'apparition d'un facteur précipitant. Ce facteur correspond à un stress aigu (psychologique, médicamenteux, environnemental ou somatique). Celui-ci engendre chez l'individu une insomnie réactionnelle, correspondant à l'« insomnie aiguë ». Avec la disparition de ce stress, la majorité des personnes retrouve la qualité et la durée de leur sommeil antérieur. Seule une partie d'entre elles évolue vers une insomnie chronique. C'est là qu'intervient le facteur prédisposant. Ce facteur prédisposant correspond à un trait de personnalité de type anxieux, obsessionnel,

ruminatif et/ou perfectionniste.

Le patient met alors en place des stratégies pour diminuer les effets néfastes ressentis induits par le manque de sommeil. Ces stratégies se révèlent souvent inadaptées face à l'insomnie aiguë, créant un déconditionnement ou un rapport inadapté entre le lit et le sommeil.

Celles-ci provoquent un état d'hyper-éveil, entraînant et entretenant l'insomnie chronique. Ces stratégies inadaptées sont ce que l'on appelle les facteurs perpétuants.

Le modèle cognitif de l'insomnie souligne l'importance de l'inquiétude et des ruminations dans le développement et le maintien de l'insomnie par le développement des comportements inadaptés (5) (11) (12) (13).

### 3) Épidémiologie de l'insomnie

Une revue de la bibliographie effectuée souligne les difficultés pour quantifier l'insomnie selon la définition (DSM-IV, ICSD-3, CIM-10) utilisée, et indique une prévalence d'environ 20 % (sur la base d'au moins un critère d'insomnie), comparable dans plusieurs études (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20).

L'étude prospective HypnoLaus en Suisse, menée depuis 2013 et s'attachant à évaluer pour la première fois le sommeil de la population générale de façon objective (avec une polysomnographie), montre une tendance à retrouver des critères d'insomnie chez presque 30 % de la population de 40 à 85 ans (21). Habituellement, les études sur l'insomnie sont basées sur des échelles ou des questionnaires, ayant des critères subjectifs. Les critères polysomnographiques diffèrent du diagnostic clinique utilisé dans les questionnaires. Ils sont :

- Temps total de sommeil < 6 heures
- Latence d'endormissement > 30 minutes
- Indice d'efficacité du sommeil < 80 %
- 3 éveils ou plus par heure de sommeil

Selon le baromètre de santé, fait par l'INPES, en France en 2010, 15,8 % de la population des 15-85 ans présentaient une symptomatologie évocatrice d'insomnie chronique. Depuis les débuts des observations en 1990, la plainte d'insomnie n'a fait que progresser pour se stabiliser à un niveau élevé (22).

L'insomnie est associée à des conséquences négatives et se caractérise non seulement par sa persistance, mais également par une rechute avec une incidence relativement élevée (23). Il s'agit donc d'un trouble très fréquent, créant un réel problème de santé publique (24), régulièrement associé à des troubles anxieux ou dépressifs (16) (25) auxquels les médecins généralistes sont souvent confrontés.

#### 4) Conséquences de l'insomnie

Une dégradation prolongée de la qualité du sommeil (comme l'insomnie chronique) a des répercussions importantes sur la santé. Les atteintes sur les fonctions cardiovasculaires et notamment sur l'hypertension artérielle ont déjà été démontrées, avec un risque surajouté en rapport avec les accidents vasculaires cérébraux (26) (27) (28) (29) (28).

En plus de ces répercussions vasculaires, l'insomnie a des liens importants avec l'anxiété et la dépression (25) (30).

L'insomnie induit des conséquences diurnes qui altèrent la vie quotidienne des patients du fait de troubles de la vigilance, de la mémoire et de l'attention (31).

Par ailleurs l'insomnie chronique a des retentissements majeurs sur notre société, avec un impact socio-économique non négligeable. Elle entraîne une augmentation de l'automédication, des frais médicaux et elle est corrélée à un statut médical inférieur (32). Elle impacte aussi le monde du travail avec une augmentation de l'absentéisme et des arrêts de travail, entraînant une diminution de la productivité (33) (34).

Toutes ces conséquences occasionnent un problème de santé publique non négligeable. Il est donc nécessaire de mieux diagnostiquer et traiter l'insomnie.

## 5) Les Hypnotiques

Les hypnotiques sont des traitements psychotropes qui induisent le sommeil.

Les deux classes les plus courantes sont :

- Les hypnotiques de type benzodiazépiniques
- Les « Z Drugs », hypnotiques apparentés aux benzodiazépines

Les hypnotiques agissent en activant les récepteurs GABA. Le GABA, joue en effet un rôle essentiel dans la balance entre les structures d'éveil (nombreuses structures du tronc cérébral et de l'hypothalamus latéral) et les structures impliquées dans le sommeil (en particulier l'aire pré-optique ventro-latérale de l'hypothalamus antérieur). Un mécanisme essentiel de l'entrée dans le sommeil, est l'inhibition des systèmes d'éveil par le GABA (35) (36), ce qui renforce principalement le sommeil lent léger (stade NREM2 du sommeil). Cette action modifie l'architecture normale du sommeil avec un impact au niveau quantitatif essentiellement et non qualitatif.

Les récepteurs GABA sont des structures complexes, constitués de plusieurs sous-unités. Les benzodiazépines se lient à plusieurs types de sous-unités ce qui explique leur effet inducteur du sommeil mais également anxiolytique, sédatif, antiépileptique, myorelaxant et amnésiant. Les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines ne sont agonistes que d'un seul type de sous-unité (dite alpha) situé plus spécifiquement sur les structures impliquées dans le sommeil. Par cette affinité sélective, l'effet inducteur du sommeil serait plus ciblé, les autres effets étant plus restreints.

Les deux molécules hypnotiques de types « médicaments Z » (ou « *Z Drug* » ou « hypnotique apparenté aux benzodiazépines ») disponibles sur le marché Français sont le zolpidem et le zopiclone.

Enfin, il existe deux autres classes médicamenteuses ayant l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'insomnie. Il s'agit des antihistaminiques avec comme chefs de file le doxylamine - DONORMYL et l'hydroxyzine - ATARAX et les agonistes mélatoninergiques avec la mélatonine - CIRCADIN.

## 6) Annexes

### Annexe 1:

Selon ISCD-3
Les critères A à F doivent être remplis
A) Le patient se plaint au moins d'un des éléments suivants : <ol style="list-style-type: none"><li>1. Difficulté d'endormissement</li><li>2. Difficulté du maintien du sommeil</li><li>3. Réveil plus précoce que souhaité</li><li>4. Refus d'aller se coucher à un horaire approprié</li><li>5. Difficulté à dormir sans l'intervention d'un parent ou de l'entourage</li></ol>
B) Le patient se plaint au moins d'un des éléments diurnes suivants liés aux troubles du sommeil de la nuit : <ol style="list-style-type: none"><li>1. Fatigue ou mal-être</li><li>2. Troubles de l'attention, de la concentration ou de la mémoire</li><li>3. Impact sur la vie sociale, familiale, professionnelle ou les résultats scolaires</li><li>4. Trouble de l'humeur</li><li>5. Somnolence diurne</li><li>6. Problèmes comportementaux (ex : hyperactivité, impulsivité, agressivité)</li><li>7. Diminution de la motivation, de l'énergie, des initiatives</li><li>8. Prédisposition aux erreurs et aux accidents</li><li>9. Préoccupation ou insatisfaction par rapport au sommeil</li></ol>
C) Les plaintes du sommeil et les symptômes diurnes existent en présence de condition adéquate pour dormir.
D) Les troubles du sommeil et les symptômes diurnes associés surviennent au moins 3 fois par semaine.
E) Les troubles du sommeil et symptômes associés sont présents depuis plus de 3 mois.
F) Les difficultés de sommeil et de veille ne sont pas mieux expliquées par une pathologie du sommeil autre que l'insomnie.

Annexe 2 :

Selon le DSM 5
Les critères A à H doivent être remplis
A) La plainte essentielle concerne une insatisfaction liée à la quantité ou à la qualité du sommeil, associée à un (ou plusieurs) des symptômes suivants : <ol style="list-style-type: none"><li>1. Difficulté d'endormissement.</li><li>2. Difficulté de maintien du sommeil caractérisée par des éveils fréquents ou des problèmes à retrouver le sommeil après un éveil.</li><li>3. Réveil matinal précoce sans l'intervention d'un tiers responsable.</li></ol>
B) La perturbation du sommeil est à l'origine d'une détresse marquée ou d'une altération du fonctionnement dans les domaines social, professionnel, éducatif, scolaire ou dans d'autres domaines importants.
C) Les difficultés de sommeil surviennent au moins 3 nuits par semaine.
D) Les difficultés de sommeil sont présentes depuis au moins 3 mois.
E) Les difficultés de sommeil surviennent malgré l'adéquation des concentrations de sommeil.
F) L'insomnie n'est pas mieux expliquée par un autre trouble de l'alternance veille-sommeil ni ne survient exclusivement au cours de ce trouble (p. ex. narcolepsie, trouble du sommeil lié à la respiration, trouble du sommeil lié au rythme circadien, parasomnie).
G) L'insomnie n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance.
H) La coexistence d'un trouble mental ou d'une autre affection médicale n'explique pas la prédominance des plaintes d'insomnie.

## 7) Bibliographie

1. American Academy of Sleep Medicine, Société française de recherche et médecine du sommeil. Classification internationale des pathologies du sommeil: [ICSD3] : traduite de l'International Classification of Sleep Disorders, third version. Darien (Ill.): American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. American Psychiatric Association. DSM-5, manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Elsevier Masson; 2015.
3. Espie CA. Insomnia: conceptual issues in the development, persistence, and treatment of sleep disorder in adults. *Annu Rev Psychol.* 2002;53:215-43.
4. Espie CA, Broomfield NM, MacMahon KMA, Macphee LM, Taylor LM. The attention-intention-effort pathway in the development of psychophysiological insomnia: a theoretical review. *Sleep Med Rev.* août 2006;10(4):215-45.
5. Harvey AG. A cognitive model of insomnia. *Behav Res Ther.* août 2002;40(8):869-93.
6. Morin CM, Stone J, Trinkle D, Mercer J, Remsberg S. Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep among older adults with and without insomnia complaints. *Psychol Aging.* sept 1993;8(3):463-7.
7. Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev.* févr 2010;14(1):19-31.
8. Medrano-Martínez P, Ramos-Platón MJ. Cognitive and emotional alterations in chronic insomnia. *Rev Neurol.* 16 févr 2016;62(4):170-8.
9. Morin CM, Espie CA. *Insomnia: a Clinical Guide to Assessment and Treatment* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2004 [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1007/b105845>
10. Morin CM. *Vaincre les ennemis du sommeil.* Montréal: Éditions de l'Homme; 2009.
11. Jansson-Fröjmark M, Linton SJ. The role of psychological mechanisms to insomnia in its early phase: a focus on arousal, distress, and sleep-related beliefs. *Psychol Health.* 2008;23(6):691-705.
12. Jansson M, Linton SJ. Psychological mechanisms in the maintenance of insomnia: arousal, distress, and sleep-related beliefs. *Behav Res Ther.* mars 2007;45(3):511-21.
13. Norell-Clarke A, Jansson-Fröjmark M, Tillfors M, Harvey AG, Linton SJ. Cognitive processes and their association with persistence and remission of insomnia: findings from a longitudinal study in the general population. *Behav Res Ther.* mars 2014;54:38-48.
14. Ohayon MM, Reynolds CF. Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Sleep Med.* oct 2009;10(9):952-60.

15. Chan-Chee C, Bayon V, Bloch J, Beck F, Giordanella J-P, Leger D. Epidemiology of insomnia in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. déc 2011;59(6):409-22.
16. Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Paillard M. Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *J Sleep Res*. mars 2000;9(1):35-42.
17. LeBlanc M, Mérette C, Savard J, Ivers H, Baillargeon L, Morin CM. Incidence and Risk Factors of Insomnia in a Population-Based Sample. *Sleep*. 1 août 2009;32(8):1027-37.
18. Blais FC, Morin CM, Boisclair A, Grenier V, Guay B. Insomnia. Prevalence and treatment of patients in general practice. *Can Fam Physician Med Fam Can*. avr 2001;47:759-67.
19. Roth T, Jaeger S, Jin R, Kalsekar A, Stang PE, Kessler RC. Sleep Problems, Comorbid Mental Disorders, and Role Functioning in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Biol Psychiatry*. 15 déc 2006;60(12):1364-71.
20. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Grosej LD, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 26(6):675-700.
21. Heinzer R, Haba-Rubio J, Tafti M. HypnoLaus sleep cohort study. *Rev Med Suisse*. 2 nov 2011;7(315):2137-8, 2140-1.
22. Beck F, Richard J-B, Léger D. Prévalence et facteurs sociodémographiques associés à l'insomnie et au temps de sommeil en France (15–85ans). *Rev Neurol (Paris)*. 1 déc 2013;169(12):956-64.
23. Jansson-Fröjmark M, Linton SJ. The Course of Insomnia over One Year: a Longitudinal Study in the General Population in Sweden. *Sleep*. 1 juin 2008;31(6):881-6.
24. Léger D, Allaert F-A, Massuel M-A. [Attitude toward insomnia: survey of 6043 French general practitioners]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 5 nov 2005;34(19 Pt 1):1358-62.
25. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. avr 2002;6(2):97-111.
26. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. janv 2014;21(1):57-64.
27. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep*. avr 2009;32(4):491-7.
28. Nano M-M, Fonseca P, Vullings R, Aarts RM. Measures of cardiovascular autonomic activity in insomnia disorder: A systematic review. *PloS One*. 2017;12(10):e0186716.
29. Cappuccio FP, Miller MA. Sleep and Cardio-Metabolic Disease. *Curr Cardiol Rep [Internet]*. 2017 [cité 7 déc 2018];19(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5605599/>
30. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalter K, Nissen C, Voderholzer U, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*. déc 2011;135(1-3):10-9.
31. Fulda S, Schulz H. Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep Med Rev*. déc 2001;5(6):423-45.

32. Léger D, Guilleminault C, Bader G, Lévy E, Paillard M. Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep*. 15 sept 2002;25(6):625-9.
33. Leigh JP. Employee and job attributes as predictors of absenteeism in a national sample of workers: the importance of health and dangerous working conditions. *Soc Sci Med* 1982. 1991;33(2):127-37.
34. Léger D, Massuel M-A, Metlaine A, SISYPHE Study Group. Professional correlates of insomnia. *Sleep*. févr 2006;29(2):171-8.
35. Billiard M, Dauvilliers Y. *Les Troubles du Sommeil* (2e Édition). Elsevier Masson; 2011.
36. Kryger MH, Roth T, Dement WC, éditeurs. *Principles and practice of sleep medicine*. Sixth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 1730 p.

## **II. Article**

### **Impact de l'Arrêté du 07 janvier 2017 sur la prescription de zolpidem en ancienne Aquitaine**

## 1) Introduction

Dans notre vie nous passons en moyenne un tiers du temps à dormir. Le sommeil est donc un aspect essentiel de notre vie, comme le reste de nos systèmes, il peut dysfonctionner.

L'insomnie est le plus fréquent des troubles du sommeil, chacun d'entre nous a pu faire l'expérience d'une nuit d'insomnie aiguë.

L'insomnie est de mieux en mieux décrite avec deux définitions, selon les classifications ICSD-3 et DSM-5, qui font office de références (1) (2).

Le modèle dit des « 3P » (Associations de facteur Prédiposant, Précipitant et Perpétuant) est celui le plus retenu pour expliquer la physiopathologie de l'insomnie (3) (4) (5). Il explique, chez des personnes ayant des facteurs prédisposants avec l'arrivée d'un facteur précipitant, la création d'un état d'insomnie aiguë. Avec l'apparition de comportements inadaptés qui perpétuent la dégradation du sommeil, se développe un cercle vicieux qui est responsable l'insomnie chronique (6).

Selon le baromètre de santé de l'INPES en 2010, 15,8 % de la population des 15-85 ans présentaient une symptomatologie évocatrice d'insomnie chronique (7).

Il s'agit donc d'une pathologie très fréquente, induisant un réel problème de santé publique (8) avec des conséquences socio-économiques non négligeables (9).

L'insomnie est une pathologie persistante avec des rechutes fréquentes (10) c'est pourquoi il est courant que les sujets insomniaques soient mis sous traitement. En pratique une réponse exclusivement pharmacologique est bien trop souvent utilisée.

En 2012, l'ANSM a publié un bilan concernant l'usage des benzodiazépines, faisant état d'une consommation clairement inappropriée en France. La même année, environ 25 % de la population française avait consommé au moins une benzodiazépine, dont un tiers était à visée hypnotique seule (11).

Les études sur le sujet montrent un réel risque de surmortalité lié à l'usage de benzodiazépines (12).

C'est pourquoi, depuis le début des années 2000, les autorités sanitaires françaises ont pris des mesures importantes concernant la prescription des benzodiazépines. Le clonazépam (benzodiazépine la plus souvent prescrite à l'époque) a été soumis à de

nouvelles mesures de prescriptions avec comme mesure phare la mise sous prescription sécurisée (13) (14) (15). En 2006, l'HAS met en place des recommandations de prise en charge de l'insomnie où le traitement par hypnotique est à réserver à des cas d'insomnies occasionnelles (16). En 2014, la commission de transparence évalue le service médical rendu des hypnotiques au plus bas niveau (17). En 2015, l'HAS fait une publication sur la place des benzodiazépines dans le traitement de l'insomnie (18), qui la retient uniquement pour une stratégie à court terme et pas en première intention.

Suite à la mise en place en 2011 et en 2012 de mesures réglementaires plus strictes encadrant l'accès au clonazépam (obligation de prescription sur ordonnance sécurisée et prescription ne pouvant être initiée que par un neurologue ou un pédiatre) une forte baisse de sa consommation a été observée. Elle a ainsi diminué de 84 % en 5 ans.

Les données de l'ANSM, montrent que la consommation de benzodiazépines a baissé de 10 % en France entre 2012 et 2015.

Pourtant, les prescriptions de traitements médicamenteux restent encore trop fréquentes. Le fait est que la France se situait en 2ème position en Europe (en 2015) pour la consommation de benzodiazépines avec cependant un fort déclin (moins 10 %), en particulier une baisse des utilisateurs d'hypnotiques (moins 12,8 %) versus les utilisateurs d'anxiolytiques (moins 3,8 %). Le médecin généraliste était initiateur de la prescription dans 82 % des cas. Les benzodiazépines les plus utilisées sont l'alprazolam, suivi du zolpidem et du bromazépam. Il est à noter cependant une diminution de la consommation de zolpidem et zopiclone concordante avec cette baisse de la consommation des hypnotiques (19).

En 2015 le nombre de boîtes de zolpidem commercialisées est de 22 millions (ce qui correspond à 328 millions de comprimés) en France (20). Le zolpidem est un hypnotique apparenté aux benzodiazépines (en raison de sa fixation sur le récepteur gamma-aminobutyrique de type A). Il raccourcit le délai d'endormissement, réduit le nombre de réveils et augmente la durée totale de sommeil (21).

Le zolpidem a une action agoniste sélective de la sous unité alpha 1, sous unité associée à un effet de sédation, contrairement aux sous-unités alpha 2 et 3 qui sont associées à des effets anxiolytique et myorelaxant, ou sur la mémoire pour la sous-unité alpha 5. Ceci devrait conduire à moins d'effets secondaires. Mais de plus en plus d'études ont mis en évidence le lien avec des troubles cognitifs ou de la vigilance (22) pouvant entraîner un risque de chute important chez les personnes âgées, associé

significativement avec une augmentation du risque de fracture (23). Une méta-analyse montre que l'utilisation de zolpidem est associée à une insomnie de rebond, à des comportements complexes liés au sommeil et à des effets résiduels le lendemain sur l'aptitude à conduire, la mémoire et sur les performances psychomotrices (24) ; ce qui en fait clairement un médicament où la balance bénéfique/risque doit se poser avant sa prescription. Il est aussi apparu un véritable mésusage de cette molécule ainsi que l'apparition d'addictions avec la création d'un trafic (25) (26). Bien que les risques d'addictions soient moins forts que pour les benzodiazépines classiques, il est répertorié de plus en plus de cas de dépendance et d'abus du zolpidem en particulier pour ceux l'utilisant à des doses élevées et chez les patients présentant des antécédents d'addictions ou des antécédents psychiatriques (27). D'un point de vue pharmacologique, l'hypothèse est émise, qu'à des doses élevées, le zolpidem abandonne sa sélectivité et rejoint les actions classiquement décrites des benzodiazépines (28). Les effets de dépendances et d'abus seraient plus importants avec le zolpidem qu'avec le zopiclone (29) (30).

C'est pourquoi un nouvel arrêté visant à restreindre la prescription du zolpidem a été mis en place le 10 Avril 2017 (31) (date à laquelle s'applique l'arrêté du 07 Janvier 2017 (32)). Ceci oblige tous les médicaments à base de zolpidem à être prescrits sur une ordonnance sécurisée. Avec comme particularité l'absence d'obligation par le patient de présenter l'ordonnance au pharmacien dans les trois jours suivant la prescription pour la délivrance de la totalité du traitement. Le pharmacien n'a pas l'obligation d'archiver une copie de l'ordonnance pendant trois ans.

Annexe 1

### a) Justificatif de l'étude

Par le passé, le passage du clonazépam en prescription sécurisée a permis une diminution massive de la consommation, du détournement et du trafic du clonazépam. Il a ainsi chuté au 9ème rang des benzodiazépines prescrites en quelques années.

La consommation de zolpidem est associée à des situations de mésusages et risques addictifs croissants. Ce qui impose, à son tour, depuis le 10 Avril 2017 la prescription sur une ordonnance sécurisée.

L'objectif est d'analyser l'incidence de la nouvelle mesure de prescription du zolpidem sur sa délivrance en Aquitaine et d'observer de façon concomitante l'évolution du taux de délivrance du zopiclone, et autres molécules à visé hypnotique fréquemment prescrites.

## 2) Matériels et méthodes

### a) Type d'étude

Il s'agit d'une analyse comparative rétrospective de variables quantitatives.

### b) Population de l'étude

L'étude s'intéresse aux remboursements des molécules par la CPAM et des SLM (section locale mutualiste) en ancienne Aquitaine.

La population étudiée correspond à la totalité des bénéficiaires de la CPAM et des SLM pour les départements 24, 33, 40, 47 et 64, sur le premier trimestre 2017 et le premier trimestre 2018. La base de données a été fournie par la CPAM de l'Aquitaine.

Mode d'analyse des données :

S'agissant de données exhaustives, le mode d'analyse est une comparaison des données quantitatives entre les premiers trimestres 2017 et 2018.

Il s'agit de données brutes du nombre de boîtes, quelque soit le format ou le dosage de chaque molécule, remboursé par la CPAM sur cette période.

Les données ont été traduites en nombre de comprimés et la comparaison des données a été effectuée par les auteurs de l'étude.

### 3) Résultats

#### a) Description de la population

Concernant la population de l'étude sur les deux périodes on observe :

-Pour 2017 : 3 990 323 bénéficiaires CPAM et SLM pour la totalité des départements 24, 33, 40, 47 et 64. Avec un ratio Hommes/Femmes = 0,9/1. Soixante-seize virgule six pour cent de patients sont majeurs. Quatre-vingt onze virgule quatre pour cent sont des consommateurs, ce qui signifie qu'ils ont eu au moins un remboursement d'une molécule durant l'année parmi toutes les molécules remboursées par la CPAM. Sur 3 893 805 bénéficiaires dont la commune de résidence est identifiée, il existe 75,7 % de population urbaine pour l'ensemble de l'aquitaine. En revanche, une disparité en fonction du département est notée (54,3 % pour la Dordogne, 56,9 % pour les Landes, 67,2 % pour le Lot et Garonne, 80,2 % pour les Pyrénées Atlantiques et 84,5 % pour la Gironde).

-Pour 2018 : 4 122 725 bénéficiaires CPAM et SLM pour la totalité des départements 24, 33, 40, 47 et 64. Avec un ratio Hommes/Femmes = 0,9/1. Soixante-seize virgule neuf pour cent de personnes sont majeures. Quatre-vingt dix virgule sept pour cent sont des consommateurs, ce qui signifie qu'ils ont eu au moins un remboursement d'une molécule durant l'année parmi toutes les molécules remboursées par la CPAM. Sur 4 017 455 bénéficiaires dont la commune de résidence est identifiée, il existe 75,7 % de population urbaine pour l'ensemble de l'aquitaine. En revanche, une disparité en fonction du département est notée (54,3 % pour la Dordogne, 56,9 % pour les Landes, 67,3 % pour le Lot et Garonne, 80,3 % pour les Pyrénées Atlantiques et 84,5 % pour la Gironde).

Ce qui fait une différence de plus 132 402 bénéficiaires, donc une variation de 0,033 % de la population. (Figure 1 et figure 2)

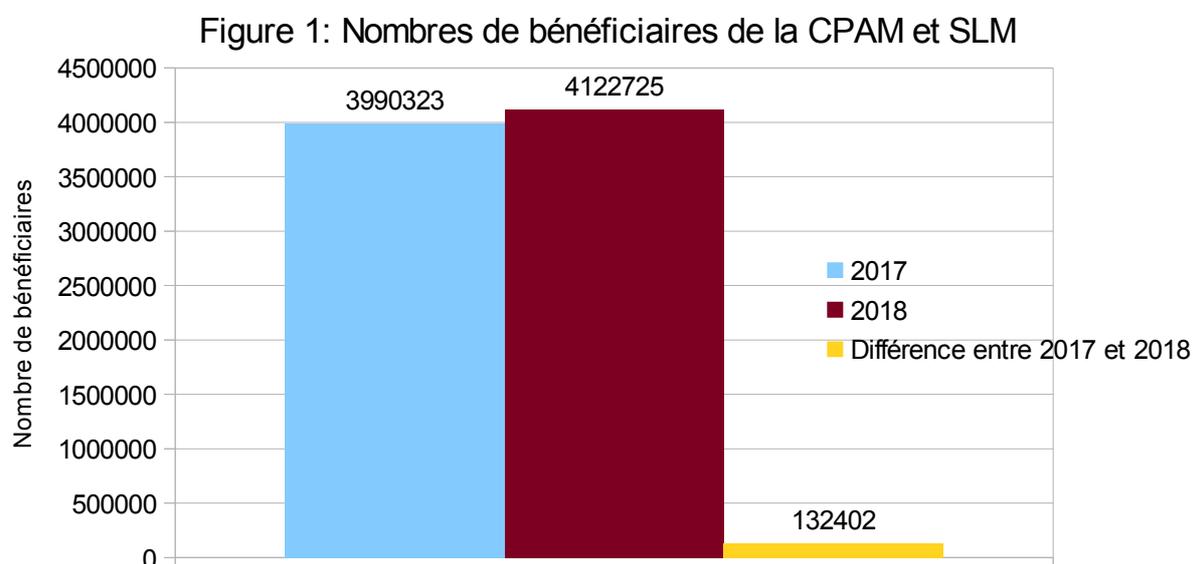
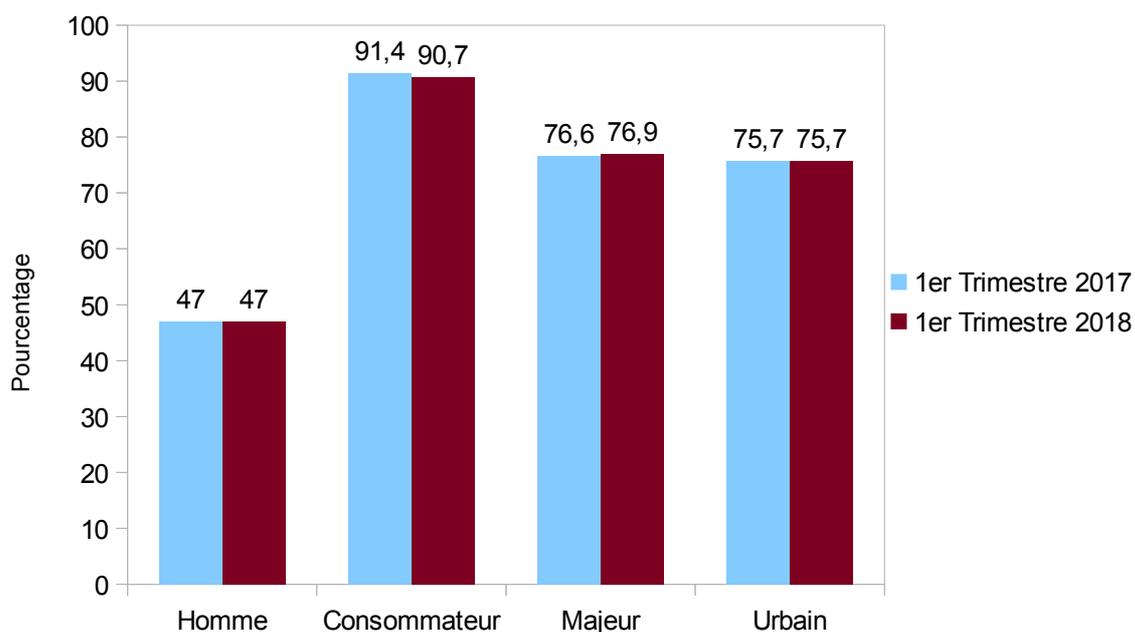


Figure 2 : Description des caractéristiques de la population



La colonne Hommes correspond au ratio de 0,9 homme pour 1 femme, équivalent à 47 %.

La colonne Consommateur correspond au pourcentage de bénéficiaires ayant eu au moins 1 remboursement d'une molécule quelconque sur l'année.

La colonne Majeur correspond au pourcentage de bénéficiaire âgé de 18 ans ou plus.

La colonne Urbain correspond au pourcentage de bénéficiaire, dont la commune de résidence est connue, vivant en zone urbaine.

## b) Résultats zolpidem

En janvier 2017 il y a eu 1 687 954 comprimés de zolpidem remboursés contre 988 706 en 2018, ce qui fait une différence de -699 253 comprimés. Pour février, le nombre de comprimés remboursés est passé de 1 474 095 à 849 243, ce qui fait une différence de -624 852. Pour mars, le nombre de comprimés remboursés est passé de 1 572 977 à 940 009, ce qui fait une différence de -632 968. Nous pouvons constater un total de -1 957 073 comprimés de zolpidem remboursés sur le premier trimestre 2018 par rapport à 2017. La moyenne de différence en comprimés par mois est de 652 357,6 en moins. Avec 0,41 % de diminution moyenne par mois sur cette période. (Tableau 1)

Tableau 1 : Résultats de remboursements du zolpidem du 1er trimestre 2018 par rapport au 1er trimestre 2017 sur les bénéficiaires de la CPAM et des SLM en ancienne Aquitaine.

	2017	2018	Différence (Pourcentage de diminution)
Janvier	1 687 959	988 706	-699 253 (41 % )
Février	1 474 095	849 243	-624 852 (42 % )
Mars	1 572 977	940 009	-632 968 (40 % )
Total du trimestre	4 735 031	2 777 958	-1 957 073 (41 % )

Les valeurs s'expriment en nombre de comprimés.

La différence est le nombre de comprimés en 2018 par rapport à celui de 2017.

La proportion de bénéficiaires ayant eu un remboursement de zolpidem est de 1,6 % (= 63 845 patients) en 2017 contre 1,1 % (= 45 350 patients) en 2018.

(Tableau 2)

Tableau 2 : Proportion de patients ayant bénéficié de remboursement pour du zolpidem et/ou du zopiclone, avec équivalence en nombre d'individu en fonction du nombre de bénéficiaires par années.

	2017	2018	Différence
Remboursement de zolpidem	1,6 % (63 845)	1,1 % (45 350)	-0,5 % (-18 495)
Remboursement de zopiclone	2,0 % (79 806)	2,0 % (82 454)	0 % (2 648)
Remboursement de zolpidem seul	1,2 % (47 883)	0,9 % (37 105)	-0,3 % (-10 778)
Remboursement de zopiclone seul	1,6 % (63 845)	1,8 % (74 209)	0,2 % (10 364)
Remboursement de zolpidem et de zopiclone	0,4 % (15 961)	0,2 % (8 245)	-0,2 % (-7 716)

Les valeurs s'expriment en pourcentage.

Les valeurs entre parenthèses s'expriment en nombre de patients consommateurs proportionnellement au nombre de bénéficiaires de l'année.

### c) Résultats zopiclone

En janvier 2017 il y a eu 1 284 421 comprimés de zopiclone remboursés contre 1 628 207 en 2018, ce qui fait une différence de 343 786 comprimés en plus. Pour février, le nombre de comprimés remboursés est passé de 1 170 424 à 1 419 542, ce qui fait une différence de 249 118. Pour mars, le nombre de comprimés remboursés est passé de 1 343 589 à 1 572 273, ce qui fait une différence de 228 684. Nous observons un total de 821 588 comprimés en plus de zopiclone remboursés sur le premier trimestre 2018 par rapport à 2017.

La moyenne de différence en comprimés par mois est de 273 862,6 en plus, avec une augmentation moyenne de 0,21 % sur cette période.

(Tableau 3)

Tableau 3 : Résultats de remboursement du zopiclone 3,75mg et 7,5mg confondus, du 1er trimestre 2018 par rapport au 1er trimestre 2017 pour les bénéficiaires de la CPAM et des SLM en ancienne Aquitaine.

	2017	2018	Différence (Pourcentage d'augmentation)
Janvier	1 284 421	1 628 207	343 786 (26 %)
Février	1 170 424	1 419 542	249 118 (21 %)
Mars	1 343 589	1 572 273	228 684 (17 %)
Total du trimestre	3 798 434	4 620 022	821 588 (21 %)

Les valeurs s'expriment en nombre de comprimés.

La différence est le nombre de comprimés en 2018 par rapport à celui de 2017.

La proportion de bénéficiaires ayant eu un remboursement de zopiclone est de 2,0 % en 2017 comme pour 2018.

Cependant, il existe une différence quant à la quantité de remboursement du zopiclone quand il est pris seul ou en association avec le zolpidem.

En effet, la proportion de patients ayant été remboursée pour le zopiclone seul a augmenté de 0,2 % (passant de 1,6 % à 1,8 %), alors que la proportion ayant été remboursée de zopiclone et de zolpidem en association est de moins 0,2 % (passant de 0,4 % à 0,2 %).

(Tableau 2)

#### d) Résultats autres molécules

Dans le même temps, on observe que la différence de remboursement du nitrazepam est de moins 26 920 comprimés en 2018 par rapport à 2017, de moins 31 240 comprimés pour l'estazolam, de plus 150 248 comprimés pour le lormetazepam et de plus 20 140 comprimés pour le lorprazolam. Donc pour l'ensemble de ces autres benzodiazépines fréquemment prescrites à visée hypnotique, il existe une différence de plus 112 228 comprimés remboursés.

(Tableau 4)

Tableau 4 : Résultats des remboursements des autres benzodiazépines à visée hypnotique du 1er trimestre 2018 par rapport au 1er trimestre 2017 pour les bénéficiaires de la CPAM et des SLM en ancienne Aquitaine.

	1er trimestre 2017	1er trimestre 2018	Différence
nitrazepam = mogadon	109 440	82 520	-26 920
estazolam = nuctalon	158 740	127 500	-31 240
lormetazepam = noctamide	1 617 056	1 767 304	150 248
loprazolam = havlane	613 600	633 740	20 140
Total du trimestre	2 498 836	2 611 064	112 228

Les valeurs s'expriment en nombre de comprimés.

La différence est le nombre de comprimés en 2018 par rapport à celui de 2017.

Pour l'hydroxyzine dichlorhydrate, molécule fréquemment prescrite à visée hypnotique et/ou anxiolytique il y a une différence de moins 166 892 comprimés.

(Tableau 5)

Tableau 5 : Résultats de remboursements de l'hydroxyzine dichlorhydrate = Atarax du 1er trimestre 2018 par rapport au 1er trimestre 2017 pour les bénéficiaires de la CPAM et des SLM en ancienne Aquitaine.

	2017	2018	Différence
Janvier	1.205.393	1.186.459	-18.934
Février	1.091.820	1.026.495	-65.325
Mars	1.205.471	1.122.838	-82.633
Total du trimestre	3.502.684	3.335.792	-166.892

Les valeurs s'expriment en nombre de comprimés

La différence est le nombre de comprimés en 2018 par rapport à 2017

#### 4) Discussion

L'objectif est d'évaluer l'impact d'une nouvelle mesure de prescription sur le zolpidem en ancienne Aquitaine et d'évaluer de façon concomitante s'il existe un effet sur la prescription d'autres molécules à visée hypnotique.

Cette étude est la première, à notre connaissance, à avoir quantifié les prescriptions de zolpidem depuis l'arrêté du 07 Janvier 2017 et à comparer ces résultats avec les prescriptions d'autres molécules hypnotiques.

Ce travail original a mis en évidence une diminution de 40 % des prescriptions entre le premier trimestre 2017 et le premier trimestre 2018 (soit une diminution moyenne de 652 357 comprimés). Ce résultat montre un impact direct des modalités de prescription de cette molécule. Néanmoins sur la même période, la prescription de zopiclone a augmenté de 21 % (soit une augmentation moyenne de 273 862 comprimés).

Considérant les données de remboursement, il existe une diminution de 0,5 % de bénéficiaires remboursés pour le zolpidem ce qui correspond à 18 495 bénéficiaires en moins. Cela semble montrer un impact direct de l'arrêté sur l'utilisation du zolpidem dans l'arsenal thérapeutique médicamenteux contre l'insomnie.

Il apparaît parallèlement une augmentation de 0,2 % de bénéficiaires remboursés pour le zopiclone seul, non associé à un remboursement de zolpidem durant la même année (10 364 bénéficiaires en plus.) La diminution du nombre de bénéficiaires remboursés de zolpidem/zopiclone durant la même année semble être induite par la baisse de la consommation de zolpidem due à l'arrêté. Cela pourrait expliquer la stagnation relative de la proportion de patients remboursés pour du zopiclone pris globalement (zopiclone seul et zolpidem/zopiclone).

Dans le même temps, la population a augmenté de 0,03 % (= 132 402 bénéficiaires en plus). Ceci ne fait que valoriser la diminution du nombre de comprimés de zolpidem remboursés et donc approximativement le nombre de comprimés prescrits et délivrés. Néanmoins cette augmentation de 0,03 % de la population sur la période vient légèrement nuancer l'augmentation de zopiclone mais ne suffit pas à la contre balancer. Ainsi, suite à l'arrêté, il existe une nette diminution de la délivrance de zolpidem mais aussi une augmentation de la prescription de zopiclone (certes moins importante mais non négligeable).

Pour les autres benzodiazépines à visée hypnotique que nous avons étudiées, une augmentation de 112 228 comprimés sur le trimestre est mise en évidence. Pour le lormetazepam et le loprazolam pris séparément (qui sont les deux benzodiazépines à

visée hypnotique les plus remboursées en termes de nombre de comprimés) il existe une augmentation de 170 388 comprimés.

Une diminution importante de la prescription de l'hydroxyzine dichlorhydrate (166 892 comprimés en moins sur le trimestre 2018) est visible. L'hydroxyzine dichlorhydrate n'est pas une benzodiazépine mais un anti-histaminique fréquemment prescrit dans l'anxiété et l'insomnie.

La diminution de 40 % du nombre de comprimés de zolpidem est inférieure au 84 % de diminution du clonazépam qui avait été observée après la mise en place de l'arrêté du 24 août 2011. Il est important de prendre en compte que la diminution de 84 % du clonazépam est obtenue sur une période de cinq ans. Dans notre étude sur le zolpidem, nous effectuons un état des lieux après une année de mise en place de cette modalité de prescription. De plus, concernant le clonazépam, une mesure réglementaire supplémentaire avait été mise en place, en réservant la prescription initiale aux neurologues et aux pédiatres. Cette mesure a probablement influencé cette diminution de prescription.

Cette étude démontre que la prescription plus restrictive du zolpidem a entraîné son report sur celle du zopiclone, ne permettant pas la réduction de la consommation de molécules hypnotiques espérée. Cependant une partie des praticiens a tout de même réussi à diminuer leur taux de prescription médicamenteuse.

Toutefois, nous ne pouvons pas évaluer les conséquences positives et négatives de ce changement de prescription, d'une part en termes de qualité de vie pour les patients et sur leurs plaintes d'insomnie, d'autre part sur les effets de sevrage des médicaments. De plus nous ne savons pas si d'autres stratégies thérapeutiques ont été mises en place.

Il est important d'interpréter les résultats avec prudence car d'autres facteurs peuvent influencer ces modifications de prescriptions. Il serait intéressant d'observer s'il existe déjà des variations comparables sur les années antérieures ou si la variation visible dans cette étude est principalement imputable à l'arrêté. Les résultats du lormetazepam, du loprazolam et de l'hydroxyzine dichlorhydrate sont à prendre avec précaution car on manque de données et d'informations pour expliquer ces variations, et que la quantité de variation étant bien plus faible que pour le zolpidem et le zopiclone de nombreux autres facteurs peuvent y participer. Il faut noter également que nous n'avons pu traiter que les données des benzodiazépines à visée hypnotique. Or une partie des médecins prescrit facilement des benzodiazépines reconnues comme uniquement à visé anxiolytique, à l'instar du bromazépam, pour des plaintes d'insomnies.

Nous avons essayé de diminuer les biais environnementaux en s'attachant à comparer la même période de temps. L'utilisation d'une base de données provenant de la CPAM pour évaluer l'usage d'un médicament et l'impact d'une mesure de politique de santé permet d'avoir une représentation la plus proche possible de la réalité. La population de l'étude est comparable dans sa quantité et ses caractéristiques (Sexe ratio, pourcentage d'urbain, de majeur et d'individu ayant bénéficié de remboursement). La puissance de l'étude est forte puisqu'elle porte sur l'ensemble de l'ancienne Aquitaine. La population de l'ancienne Aquitaine présente relativement les mêmes caractéristiques que celle de la France métropolitaine (mise à part de l'Île-de-France). On peut donc supposer des résultats semblables dans les autres régions.

L'objectif de ce travail n'était pas de s'intéresser au mésusage du zolpidem, mais il est important de se questionner sur le détournement et le marché parallèle du zolpidem ou de ses abus sur le plan addictif. Depuis la mise en place de l'arrêté, certains patients ont développé des moyens de se fournir en grande quantité en falsifiant des ordonnances (33).

La prescription d'un hypnotique est envisageable et parfois utile dans l'insomnie aiguë transitoire, mais seulement sur une courte période et dans cette seule indication (34).

Les interventions non pharmacologiques, qui sont les règles d'hygiène de sommeil et les thérapies comportementales et cognitives de l'insomnie (Les TCC sont des techniques précises telles que le contrôle du stimulus ou la restriction de sommeil) sont des prises en charge qui ont montré leur efficacité (35). Elles en sont les traitements de références (36) dans l'insomnie chronique et ont une efficacité similaire aux traitements pharmacologiques dans l'insomnie aiguë (37), avec comme avantage de ne pas présenter d'effets secondaires.

Les thérapies cognitivo-comportementales ont aussi montré un réel intérêt dans le sevrage des benzodiazépines chez les utilisateurs chroniques avec une diminution du risque de rechute dans l'année qui suit (38). Cela représente un double intérêt dans la prise en charge des patients sous benzodiazépines souffrant d'insomnie.

Notre travail montre que les mesures contraignantes sur la prescription médicamenteuse ont une efficacité limitée, avec une diminution globale de prescriptions mais qu'une partie est transférée sur d'autres molécules. Nous n'avons pas pu ici quantifier la prise en charge en TCC sur cette période.

En France, il existe des freins aux traitements par TCC. Pour les patients, il s'agit premièrement d'un obstacle financier car les TCC ne sont remboursées que si elles sont

effectuées par un médecin (mais ceux-ci sont peu nombreux à y être formés), ce qui pour les patients correspond à un sur coût non négligeable pour des revenus modestes.

Pour les médecins, on peut supposer que l'aspect chronophage diminue la pratique de la TCC, car il s'agit souvent de consultations longues. Également, il s'agit de consultations qui ne sont pas valorisées au niveau de la rémunération de l'acte. Ceci peut expliquer un désinvestissement des soignants pour cette thérapeutique. Il y a trop peu de soignants (que ce soient les psychologues ou les médecins) formés aux TCC ce qui limite l'offre pour les patients.

On constate qu'en 2006, puis en 2011 l'HAS soulignait ces difficultés d'ordre économique pour les patients, et proposait aux pouvoirs publics la mise en place de conventions avec les praticiens de ces différentes méthodes à visée hypnotique (39)(16). Par ailleurs, l'HAS proposait également de favoriser un travail plus qualitatif par les médecins généralistes en instituant un mode de tarification d'avantage ciblé sur le temps passé avec le patient. Les dernières modifications de la convention médicale en 2018 (40) ne proposent rien de concret dans ce sens pour les médecins généralistes et donc ne semblent pas favoriser la prise en charge qualitative de cette pathologie ayant un grand impact à la fois sur la santé publique et les contraintes socio-économiques.

## 5) Conclusion

Notre étude a montré un réel impact de l'arrêté du 7 janvier 2017, avec une diminution du nombre de comprimés de zolpidem remboursés suite à son application. L'augmentation, même moins importante, dans le même temps, du nombre de remboursement de zopiclone vient nuancer l'impact de l'arrêté. En effet, il existe un transfert de prescription d'une molécule vers l'autre. Alors même que l'utilisation d'un traitement médicamenteux n'est pas recommandée en première intention dans le traitement de l'insomnie chronique.

Ceci met en exergue que les modifications de prescriptions à elles seules ne sont pas suffisantes.

Il est clairement établi que le traitement de référence pour l'insomnie chronique est la thérapie cognitive et comportementale.

Aussi, c'est l'association des modalités de remboursement, de développement de la formation relative aux thérapies cognitives et comportementales, et de sa prise en charge, associées à des modalités de prescriptions contraignantes qui pourraient permettre de mieux prendre en charge l'insomnie chronique et permettre de rapprocher la pratique courante des recommandations nationales de l'HAS (mais aussi internationales).

## 6) Annexe

Annexe 1 :

### **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**

NOR: AFSP1700581A  
Version consolidée au 18 avril 2019

La ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5132-1, R. 5132-5 et R. 5132-39 ;

Vu l'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 ;

Vu l'avis de la Commission des stupéfiants et des psychotropes en date du 21 novembre 2013 .

Sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 30 novembre 2016.

Considérant qu'il y a lieu de soumettre les médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale à des conditions particulières de prescription et de délivrance, en raison d'un risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné.

Arrêté :

#### **Article 1**

Les médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale sont soumis aux dispositions des articles R. 5132-5, R. 5132-29, R. 5132-33 à l'exception du premier alinéa du code de la santé publique.

#### **Article 2**

Les dispositions du présent arrêté entreront en vigueur 90 jours à compter de la date de publication au Journal officiel de la République française.

#### **Article 3**

Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 7 janvier 2017.

Pour la ministre et par délégation :  
Le directeur général de la santé,  
B. Vallet

## **Article R5132-5**

Modifié par [Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5](#)

La prescription ainsi que toute commande à usage professionnel de médicaments ou produits destinés à la médecine humaine ou de médicaments destinés à la médecine vétérinaire, classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants est rédigée sur une ordonnance répondant à des spécifications techniques fixées, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, par arrêté du ministre chargé de la santé.

## **Article R5132-29**

- Modifié par [Décret n°2007-596 du 24 avril 2007 - art. 1 JORF 26 avril 2007](#)

Il est interdit de prescrire et de délivrer des substances classées comme stupéfiants lorsqu'elles ne sont pas contenues dans une spécialité pharmaceutique ou une préparation.

Outre les mentions prévues aux articles R. 5132-3 et R. 5132-4 ou, pour les médicaments vétérinaires, au I de l'article R. 5141-111, l'auteur d'une ordonnance, comportant une prescription de médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants, indique en toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage s'il s'agit de spécialités, les doses ou les concentrations de substances et le nombre d'unités ou le volume s'il s'agit de préparations

## **Article R5132-33**

- Modifié par [Décret n°2007-157 du 5 février 2007 - art. 5 JORF 7 février 2007](#)

L'ordonnance comportant une prescription de médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants ne peut être exécutée dans sa totalité ou pour la totalité de la fraction de traitement que si elle est présentée au pharmacien dans les trois jours suivant sa date d'établissement ou suivant la fin de la fraction précédente ; si elle est présentée au-delà de ce délai, elle ne peut être exécutée que pour la durée de la prescription ou de la fraction de traitement restant à courir.

Une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance prescrivant de tels médicaments, sauf si le prescripteur en décide autrement par une mention expresse portée sur l'ordonnance.

## 7) Bibliographie

1. American Academy of Sleep Medicine, Société française de recherche et médecine du sommeil. Classification internationale des pathologies du sommeil: [ICSD3] : traduite de l'International Classification of Sleep Disorders, third version. Darien (Ill.): American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. American Psychiatric Association. DSM-5, manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Elsevier Masson; 2015.
3. Espie CA. Insomnia: conceptual issues in the development, persistence, and treatment of sleep disorder in adults. *Annu Rev Psychol.* 2002;53:215-43.
4. Morin CM, Stone J, Trinkle D, Mercer J, Remsberg S. Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep among older adults with and without insomnia complaints. *Psychol Aging.* sept 1993;8(3):463-7.
5. Morin CM, Espie CA. *Insomnia: a Clinical Guide to Assessment and Treatment* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2004 [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1007/b105845>
6. Jansson M, Linton SJ. Psychological mechanisms in the maintenance of insomnia: arousal, distress, and sleep-related beliefs. *Behav Res Ther.* mars 2007;45(3):511-21.
7. Beck F, Richard J-B, Léger D. Prévalence et facteurs sociodémographiques associés à l'insomnie et au temps de sommeil en France (15–85ans). *Rev Neurol (Paris).* 1 déc 2013;169(12):956-64.
8. Léger D, Allaert F-A, Massuel M-A. Attitude toward insomnia: survey of 6043 French general practitioners. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 5 nov 2005;34:1358-62.
9. Léger D, Guilleminault C, Bader G, Lévy E, Paillard M. Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep.* 15 sept 2002;25(6):625-9.
10. Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, et al. The Natural History of Insomnia: A Population-Based 3-Year Longitudinal Study. *Arch Intern Med.* 9 mars 2009;169(5):447-53.
11. AFSSAPS Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France Janvier 2012 [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf)
12. Palmaro A, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Benzodiazepines and risk of death: Results from two large cohort studies in France and UK. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* oct 2015;25(10):1566-77.
13. RIVOTRIL - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/RIVOTRIL>
14. HAS. Commission de la transparence Avis du 5 juillet 2017. Clonazépam ; 2017.

15. Authier N, Becchio M, De Haro L, Magnin C, Mallaret M, Micallef J, et al. Compte-rendu de la séance du 19 juin 2014. ANSM; 2014.
16. HAS. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. *Médecine Sommeil*. déc 2007;4(14):5-27.
17. HAS. Réévaluation du Service Médical Rendu des benzodiazépines hypnotiques et apparentés. Commission de la transparence; 2014.
18. HAS. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? HAS Bon usage du médicament; 2017.
19. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
20. ANSM:Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France Avril 2017. :60.
21. Billiard M, Dauvilliers Y. *Les Troubles du Sommeil* (2e Édition). Elsevier Masson; 2011.
22. Stranks EK, Crowe SF. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2014;36(7):691-700.
23. Park SM, Ryu J, Lee DR, Shin D, Yun JM, Lee J. Zolpidem use and risk of fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2016;27(10):2935-44.
24. MacFarlane J, Morin CM, Montplaisir J. Hypnotics in insomnia: the experience of zolpidem. *Clin Ther*. 1 nov 2014;36(11):1676-701.
25. Victorri-Vigneau C, Gérardin M, Rousselet M, Guerlais M, Grall-Bronnec M, Jolliet P. An update on zolpidem abuse and dependence. *J Addict Dis*. 2014;33(1):15-23.
26. Authier N, Bonnet M, Delile J-M, de HARO L, Magnin C, Mallaret M, et al. ANSM: Compte-rendu de la séance du 21 novembre 2013. :16.
27. Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction*. 2003;98(10):1371-8.
28. Liappas IA, Malitas PN, Dimopoulos NP, Gitsa OE, Liappas AI, Nikolaou CK, et al. Zolpidem dependence case series: possible neurobiological mechanisms and clinical management. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. mars 2003;17(1):131-5.
29. 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*. sept 2017;16(9):1063-9.
30. Yen C-F, Yen C-N, Ko C-H, Hwang T-J, Chen C-S, Chen T-T, et al. Correlates of dependence and beliefs about the use of hypnotics among zolpidem and zopiclone users. *Subst Use Misuse*. févr 2015;50(3):350-7.

31. Zolpidem : nouvelles conditions de prescription et de délivrance depuis le 10 avril - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Zolpidem-nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-depuis-le-10-avril>
32. 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 | Legifrance [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/1/7/AFSP1700581A/jo/texte>
33. Pays basque : des ordonnances falsifiées en famille [Internet]. SudOuest.fr. [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.sudouest.fr/2018/12/01/des-ordonnances-falsifiees-en-famille-5615844-3982.php>
34. HAS. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? Fiche BUM. 2017.
35. Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry*. août 1994;151(8):1172-80.
36. Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. *Lancet Lond Engl*. 24 mars 2012;379(9821):1129-41.
37. Smith MT, Perlis ML, Park A, Smith MS, Pennington J, Giles DE, et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry*. janv 2002;159(1):5-11.
38. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry*. févr 2004;161(2):332-42.
39. HAS. Développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses validées. 2017.
40. CNAM. circulaire cir-4/2019. 2018.



## SERMENT D'HIPPOCRATE

32<sup>ème</sup> version du serment d'Hippocrate publiée de l'Ordre National des Médecins.

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

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

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

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

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

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

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



## **Impact de l'Arrêté du 07 janvier 2017 sur la prescription de zolpidem en ancienne Aquitaine**

**Objectifs :** Analyser l'incidence de la nouvelle mesure de prescription du zolpidem sur sa délivrance en ancienne Aquitaine et d'observer de façon concomitante l'évolution du taux de délivrance du zopiclone, et autres molécules à visée hypnotique fréquemment prescrites.

**Méthodes :** Nous avons réalisé une étude comparative rétrospective de variables quantitatives. L'étude s'intéresse aux remboursements des molécules par la CPAM et des SLM en ancienne Aquitaine. La population étudiée correspond à la totalité des bénéficiaires de la CPAM et des SLM de cette région, sur le premier trimestre 2017 et le premier trimestre 2018. La base de données a été fournie par la CPAM de l'Aquitaine.

**Résultats :** L'étude montre un total de -1 957 073 comprimés de zolpidem remboursés sur le premier trimestre 2018 par rapport à 2017. La moyenne de différence en comprimés par mois est de 652 357,6 en moins. La proportion de bénéficiaires ayant eu un remboursement de zolpidem est de 1,6 % en 2017 contre 1,1 % en 2018. Pour le zopiclone nous observons 821 588 comprimés en plus de remboursés. Ce qui fait une moyenne de 273 862,6 comprimés en plus. La proportion de bénéficiaires ayant eu un remboursement de zopiclone seul a augmenté de 0,2 % en 2018.

**Conclusion :** L'étude a montré un réel impact de l'arrêté, avec une diminution du nombre de comprimés de zolpidem remboursés. L'augmentation dans le même temps du nombre de comprimés remboursés de zopiclone montre un transfert de prescription d'une molécule vers l'autre. Ceci met en exergue que les modifications de prescriptions à elles seules ne sont pas suffisantes. Ainsi, c'est l'association des modalités de remboursement, de développement de la formation relative aux thérapies cognitives et comportementales, associées à des modalités de prescription contraignantes qui pourraient permettre de mieux prendre en charge l'insomnie chronique et permettre de rapprocher la pratique courante des recommandations nationales de l'HAS.

## **Impact of the Decree of January 7<sup>th</sup> 2017 regarding the prescription of zolpidem in old Aquitaine**

**Objectives:** To analyse the impact of the zolpidem prescription new measure on its delivery in old Aquitaine and to observe concomitantly the evolution of zopiclone delivery's rate, as well as other frequently prescribed hypnotic molecules.

**Methods:** We realized a retrospective comparative study of quantitative variables. The study focuses on the reimbursement of molecules by CPAM and SLM in old Aquitaine. The study population corresponds to all beneficiaries of the CPAM and SLM of this region, during the first trimester of 2017 and first trimester of 2018. The database was provided by the CPAM of Aquitaine.

**Results:** The study shows a total of -1,957,073 zolpidem tablets reimbursed during the first trimester of 2018 compared to 2017. The average difference of tablets per month is 652,357.6 less. The proportion of beneficiaries who had a reimbursement of zolpidem is 1.6 % in 2017 against 1.1 % in 2018. Regarding zopiclone, we observe an additional 821 588 tablets reimbursed, which makes an average difference of 273,862.6 more tablets per month. The proportion of beneficiaries who received a reimbursement for zopiclone alone increased by 0.2 % in 2018.

**Conclusion:** The study showed a real impact of the decree, with a decrease in the number of zolpidem tablets reimbursed. At the same time, the increase of reimbursement of zopiclone tablets shows a transfer of prescription from one molecule to another. This highlights the fact that prescription modifications alone are not enough. Therefore, it is the combination of reimbursement methods, development of training on cognitive and behavioural therapies, associated with binding prescribing modalities that could allow to manage better chronic insomnia and bring the practice closer to HAS national recommendations.