

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2020

THESES 2020 TOU3 2084

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Marie DI QUAL

Le 20 novembre 2020

**IMPACT DE L'ARRETE DU 7 JANVIER 2017 MODIFIANT LA REGLEMENTATION
CONCERNANT LA PRESCRIPTION ET LA DISPENSATION DU ZOLPIDEM SUR LA
CONSOMMATION DES HYPNOTIQUES DANS LE TERRITOIRE DE SANTE DU LIMOUSIN**

Directeur de thèse : Pr Marie-Laure LAROCHE

JURY

Président :	Pr Anne ROUSSIN, PU-PH, Faculté de Pharmacie, Toulouse
1er assesseur :	Pr Marie-Laure LAROCHE, PU-PH, Faculté de Médecine, Limoges
2ème assesseur :	Dr Laurence SCHADLER, CH Esquirol, Limoges
3ème assesseur :	Dr Muriel GRAU, CHU de Limoges



**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2020

THESES 2020 TOU3 2084

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Marie DI QUAL

Le 20 novembre 2020

**IMPACT DE L'ARRETE DU 7 JANVIER 2017 MODIFIANT LA REGLEMENTATION
CONCERNANT LA PRESCRIPTION ET LA DISPENSATION DU ZOLPIDEM SUR LA
CONSOMMATION DES HYPNOTIQUES DANS LE TERRITOIRE DE SANTE DU LIMOUSIN**

Directeur de thèse : Pr Marie-Laure LAROCHE

JURY

Président :	Pr Anne ROUSSIN, PU-PH, Faculté de Pharmacie, Toulouse
1er assesseur :	Pr Marie-Laure LAROCHE, PU-PH, Faculté de Médecine, Limoges
2ème assesseur :	Dr Laurence SCHADLER, CH Esquirol, Limoges
3ème assesseur :	Dr Muriel GRAU, CHU de Limoges



PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au
2 mars 2020

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUTMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJAJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
M. Sainte-Marie Y.	Physiologie
M. Stigliani J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Assistants Hospitolo-Universitaires

Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
--------------	--------------------

REMERCIEMENTS

Je tiens, tout d'abord, à adresser mes plus sincères remerciements aux membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail, pour le temps qu'ils ont consacré à la lecture de ce manuscrit et l'intérêt qu'ils y ont porté :

Au Pr Anne ROUSSIN,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, recevez mes sincères remerciements et le témoignage de ma profonde considération.

Au Pr Marie-Laure LAROCHE,

Vous m'avez accompagnée dans ce travail, m'avez accordé votre confiance et fait profiter de vos savoirs pour approfondir nos réflexions. J'y suis extrêmement sensible. Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Au Dr Laurence SCHADLER,

Je ne pouvais pas imaginer soutenir une thèse d'exercice avec un sujet d'étude sur des médicaments psychotropes sans pouvoir vous compter parmi les membres du jury. Vous m'avez accompagnée avec bienveillance pendant une bonne partie de mon internat et avez partagé avec moi vos connaissances, soyez ici assurée de ma reconnaissance.

Au Dr Muriel GRAU,

Je vous remercie d'avoir accepté, avec un enthousiasme certain, de faire partie de mon jury de thèse. Vous m'avez encadrée et instruite alors que j'étais toute jeune interne, avec bienveillance, humour et professionnalisme. Cela m'est très précieux.

Merci aux pharmaciens membres du réseau Vigimed et à la Direction Régionale du Service Médical Limousin Poitou Charentes.

Veillez trouver ici mon entière gratitude et mes sincères remerciements. Sans vous ce travail n'aurait pas été possible.

Merci aux équipes officinales qui m'ont accueilli lors de mes premiers pas dans le métier de pharmacien :

Au Dr Annie ROBERT, vous êtes la première à m'avoir montré la beauté du métier de pharmacien et à m'avoir donné l'envie de l'exercer. Merci pour votre disponibilité et vos précieux conseils.

Au Dr Catherine PEYRARD et au Dr Fabienne BOUTE, vous m'avez tout appris du travail en officine. Merci pour votre patience et pour la confiance que vous m'avez accordée.

Au Dr Rémy COZE et à toute l'équipe de la pharmacie de l'Ondaine, vous m'avez fait partager votre expérience du comptoir. Merci pour votre bonne humeur, je n'oublierai pas ces quelques mois à vos côtés.

Mille mercis aux équipes du CRPV de Limoges, de la PUI du CHU de Limoges, de la PUI du CH de Guéret, de la PUI du CH Esquirol.

Vous m'avez accompagnée pendant mon parcours en Limousin, me faisant partager avec bienveillance et bonne humeur vos savoirs professionnels, mais aussi culinaires et patrimoniaux. Vous êtes grandement responsables de mon attachement à ce territoire où je me suis, au moins temporairement, exilée.

Merci à mes amis :

A Marina, Maryne et Myriam : nous avons partagé quelques années d'études, la pression des concours, l'angoisse des périodes d'examens et du travail dans l'urgence. Nous avons surtout partagé notre quotidien, nos vacances, nos vies. Je retiens les merveilleux moments de joie et de rires passés en votre compagnie.

A Emilie, à Clémentine et à Laure, pour nos aventures Limougeaudes, Toulousaines, Creusoises, Québécoises et Bordelaises. A Barbara, pour avoir apporté à ces aventures ta fabuleuse imagination.

A mes coloc des internats du CHU de Limoges, du CH de Guéret, du CH Esquirol et du CH de Cahors, pour toutes ces nuits festives, ces sorties au resto, ces soirées télé, tous ces moments conviviaux qui ont fait que ces années difficiles sont passées, finalement, bien vite.

A Marc, mon coloc Helvético-canadien, et à Adam, Charlotte, Eva, Flo, Gwen, Joséphine, Lucia, Mélie, Stophe, mes colocs du cours Jourdan et de la place d'Aine. Merci

pour m'avoir fait découvrir vos univers si différents, pour m'avoir partagé vos histoires de vies toutes si singulières. Merci pour votre joie de vivre, vos énergies, votre humanité.

Et surtout, surtout, merci à ma famille :

A mes parents, qui ont été d'un soutien sans faille et toujours de bon conseil pendant ce long parcours universitaire. Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir tant donné pendant ces (déjà) 30 années.

A Mamie Marinette et Mamie Nathalie, pour vos inquiétudes (heureusement, en général peu justifiées) et pour vos encouragements.

A ma sœur et à mon frère : cela n'a pas toujours été (et ne l'est toujours pas) très facile entre nous. Pourtant, je ne saurais dire quelle personne j'aurais été sans vous à mes côtés. Prenez ces lignes comme le témoignage de la tendresse que je vous porte.

J'ai enfin une pensée à ces personnes, nombreuses à cette fin de cursus, que je n'ai pas cité directement mais qui ont influencé à leur manière mes études et la personne que je suis aujourd'hui. Qu'elles trouvent ici l'expression de ma gratitude.

« 18 août.

Ce matin, je suis allée consulter le docteur Langley et je lui ai dit et répété que je ne pouvais pas dormir. J'ai mis le paquet. Il m'a posé un tas de questions, il m'a demandé pourquoi je ne pouvais pas dormir, mais je lui ai répété que je ne savais pas. Finalement, il s'est laissé fléchir et il m'a donné des somnifères. A vrai dire, je n'ai pas tant besoin de sommeil que d'évasion. C'est un moyen de s'évader absolument merveilleux. Quand je n'en peux plus, je prends un comprimé et je me laisse simplement sombrer dans le néant. Au point où j'en suis, c'est mieux que rien. »

- Béatrice Sparks, L'Herbe bleue

TABLE DES MATIERES

Préambule : le mésusage des médicaments en France.....	11
1. Le Zolpidem : Principales données Cliniques et Pharmacologiques	12
1.1. Stratégie thérapeutique face à l'insomnie	12
1.2. Effets pharmacologiques des Benzodiazépines et apparentés	14
1.3. Utilisation thérapeutique du Zolpidem	15
1.4. Risques liés à son usage.....	16
2. Prescription de Zolpidem et problématiques	17
2.1. Une surconsommation d'hypnotiques en France	17
2.2. Le mésusage du Zolpidem	17
2.2.1. Existence de signaux d'alerte spécifiques.....	17
2.2.2. Moyens de lutte.....	18
3. Evolution des consommations d'hypnotiques au sein des Etablissements hospitaliers du territoire de santé du Limousin	20
3.1. Type d'étude	20
3.2. Un réseau de pharmaciens correspondants de pharmacovigilance : le réseau Vigimed ...	20
3.3. Données recueillies	21
3.4. Analyses statistiques	22
3.4.1. Conversion du nombre d'UCD en nombre de doses standardisées	22
3.4.2. Estimation de la taille de la population concernée.....	24
3.5. Résultats.....	26
3.5.1. Variations au sein des groupes.....	26
3.5.2. Article Scientifique	29
3.5.3. Résumé de l'article en français	43
3.5.4. Résumé de l'article en anglais.....	44
4. Evolution des dispensations d'hypnotiques et d'anxiolytiques dans les départements de la Corrèze, de la Creuse et de la Haute-Vienne.....	45
4.1. Type d'étude	45
4.2. Données recueillies	46
4.3. Analyses statistiques	47
4.4. Résultats.....	48
5. Discussion générale.....	51
5.1. Rappel des principaux résultats	51
5.2. Autres données parues dans la littérature.....	51
5.3. Conclusion générale.....	53

Abréviations :

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BZD	Benzodiazépine
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DCI	Dénomination Commune Internationale
DDJ	Dose Définie Journalière
DRSM	Direction Régionale du Service Médical
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
GABA	Acide Gamma Amino Butyrique
GHT	Groupement Hospitalier de Territoire
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
INSERM	Institut Médical de la Santé et de la Recherche Médicale
MCO	Médecine, Chirurgie, Obstétrique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie
SSR	Soins de Suite et de Réadaptation
UCD	Unité Commune de Dispensation
USLD	Unité de Soins de Longue Durée

Table des Illustrations :

Tableau I : Pharmacocinétique des benzodiazépines et apparentés recommandés dans l'insomnie.....	14
Tableau II : Doses quotidiennes définies par l'Organisation Mondiale de la Santé pour une administration par voie orale.....	24
Tableau III : Taux d'occupation des lits d'hospitalisation en France, 2017.....	24
Tableau IV : Principales données des médicaments anxiolytiques et hypnotiques commercialisés en France en 2017.....	47
Tableau V : Variations mensuelles de l'usage des anxiolytiques et des hypnotiques dans le Limousin : Impact de l'obligation d'un support de prescription sécurisé pour le zolpidem (en nombre de DDJ remboursées par jour).....	50
Figure 1 : Structure chimique du Zolpidem	14
Figure 2 : Frise chronologique des périodes d'étude sur la consommation des hypnotiques dans les établissements de santé du Limousin, 2017.....	22
Figure 3 : Evolution des dispensations d'hypnotiques par les PUI des établissements enquêtés.	27
Annexe 1 : Critères diagnostiques du trouble d'insomnie chez l'adulte selon le DSM-V	55
Annexe 2 : Synthèse des données de délivrance recueillies grâce au réseau Vigimed (en nombre de DDJ / 100 lits-jour)	56
Annexe 3 : Nombre quotidien de DDJ d'anxiolytiques et d'hypnotiques remboursées après dispensation par un professionnel de santé du Limousin, 2017.....	59
Annexe 4 : Impact du changement de réglementation sur le zolpidem, territoire de santé du Limousin, 2017.....	61
Annexe 5 : Communication orale dans le cadre du congrès 2018 de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) Lille	65

PREAMBULE : LE MESUSAGE DES MEDICAMENTS EN FRANCE

Le mésusage est un phénomène complexe qui se définit comme une « utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques »¹. Depuis plusieurs années, il est l'objet d'un grand intérêt de la part des acteurs politiques et scientifiques dans les milieux de l'épidémiologie et de la santé publique : on estime que prescription et consommation inadéquates occasionnent de nombreux problèmes de santé et surtout des coûts économiques et sociaux importants. Les personnes âgées, population caractérisée par une consommation importante de médicaments en général, et de psychotropes en particulier, ont à cet égard fait l'objet d'une attention particulière. Certains travaux ont visé l'identification des médicaments potentiellement inappropriés. D'autres ont étudié les pratiques des médecins envers cette tranche d'âge de la population, en explorant les facteurs qui influencent et qui expliquent la surprescription, la consommation excessive, ou la prescription inadéquate en regard du choix de la molécule, du dosage et de l'interaction possible avec les autres médicaments prescrits au patient.

Les professionnels de santé prenant en charge des personnes malades sont, dans leur pratique quotidienne, pris dans une dualité : par le recours au médicament, ils visent non seulement à restaurer un état de santé en choisissant pour le patient des soins appropriés, mais ils doivent aussi veiller à contrôler une déviance dans le but de participer au maintien de la stabilité sociale. Pour tendre vers une utilisation optimale des médicaments, l'information des professionnels de santé et des patients sur leurs bénéfices et leurs risques est primordiale. La régulation de l'accès au traitement médicamenteux par les pouvoirs publics est aussi un outil essentiel. Ce dernier fait cependant l'objet de nombreuses tensions entre les rationalités sanitaires et médicales et des logiques médico-économiques axées sur la gestion et le contrôle des coûts pour la collectivité.

Le zolpidem (STILNOX[®] et génériques), qui a pour seule indication l'insomnie sévère et transitoire, illustre ces confrontations. Cette substance psychotrope et hypnotique, développée à la fin des années 1980², est impliquée dans des détournements d'usage et de graves problèmes d'addiction. Au fil des années d'utilisation, les autorités sanitaires ont pris des mesures, comme la limitation de sa durée de prescription et l'information des professionnels de santé en première ligne face à la demande (parfois insistante) de somnifères. Sans parvenir à un réel contrôle de la situation. En 2017, le choix est fait de renforcer une nouvelle fois les conditions de prescription de ce médicament, diminuant ainsi la disponibilité du produit.

En rapport avec ce durcissement de réglementation, le présent mémoire étudie l'évolution des consommations de zolpidem et des autres hypnotiques en milieu hospitalier. Pour ce faire, nous avons entrepris une enquête auprès des pharmaciens hospitaliers des établissements de santé du Limousin. Nos résultats ainsi que ceux parus dans la littérature nous ont incités à élargir notre recherche sur l'évolution des consommations des benzodiazépines anxiolytiques, à partir cette fois de données de remboursements transmises par l'Assurance Maladie et dans la limite du territoire de santé du Limousin.

1. Le Zolpidem : Principales données Cliniques et Pharmacologiques

1.1. Stratégie thérapeutique face à l'insomnie

L'insomnie ne correspond pas à une structure « pathologique » du sommeil mais à un ressenti subjectif : pour l'insomniaque, le sommeil est vécu comme difficile à obtenir, insuffisant ou non récupérateur, impactant sa cognition, ses capacités et sa qualité de vie. Le sommeil est considéré comme un facteur d'équilibre et de bonne santé ; l'insomnie a un impact négatif sur la santé publique, avec des répercussions à la fois d'ordre médicales (maladies psychiatriques, risque cardiovasculaire) et socioprofessionnelles (accidents de la route ou du travail, absentéisme, baisse de productivité, difficultés relationnelles).

Décrite comme une maladie par la Classification internationale des pathologies du sommeil (ICSD-3) et par le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V) (Annexe 1), l'insomnie est le plus fréquent des troubles du sommeil et un problème sérieux. Malgré cela, il est difficile d'en évaluer précisément la prévalence, en raison de l'hétérogénéité des définitions de ce trouble et des différences de méthodes entre les études. En France, entre 30 et 50 % des adultes déclarent rencontrer des troubles du sommeil, tandis que l'insomnie toucherait entre 15 et 20 % de la population³. Les plaintes liées à des troubles du sommeil sont plus fréquentes chez les personnes âgées : elles pourraient concerner plus de 50% des personnes de plus de 65 ans^{4,5}. Dans cette population, l'insomnie est plus fréquemment en lien avec des comorbidités médicales ou neuropsychiatriques et avec l'utilisation de médicaments. L'avancée en âge augmente la morbidité des troubles du

sommeil, car les sujets âgés sont davantage exposés au risque de chutes et plus enclins à présenter des troubles cognitifs^{6,7}. Mais, dans cette population, la démarche diagnostique est plus difficile : il s'agit pour le clinicien de ne pas confondre une évolution du sommeil normale avec l'avancée en âge et la plainte d'insomnie, d'identifier les différentes comorbidités existantes et notamment de ne pas omettre un éventuel syndrome d'apnées du sommeil.

Selon les recommandations, le traitement de l'insomnie à court terme passe en premier lieu par l'adoption de règles d'hygiène de vie⁸ : adaptations comportementales et cognitives avec par exemple des actions pour améliorer la synchronisation circadienne, adapter l'activité physique quotidienne, ou bien transformer l'environnement, en particulier lumineux. Lorsque l'insomnie devient chronique, la psychothérapie, et plus particulièrement les thérapies cognitives et comportementales, est un traitement efficace et de premier choix mais faiblement pris en charge par l'Assurance Maladie.

La prescription médicamenteuse devrait être réservée aux situations de recrudescence temporaire de l'insomnie, de façon ponctuelle. En pratique, les hypnotiques sont largement prescrits, souvent sans tenir compte de leurs indications théoriques et des définitions de l'insomnie. Aussi, constatant que la majorité des prescriptions d'hypnotiques s'adressent à des personnes souffrant de troubles de sommeil ne justifiant pas leur utilisation, les autorités de santé ont cherché à maîtriser l'afflux de prescriptions en les limitant à 28 jours, au détriment peut-être des patients dont l'insomnie chronique se prolonge sur plusieurs mois ou plusieurs années.

En France, 4 benzodiazépines (estazolam, loprazolam, lormétazépam, nitrazépam) et 2 molécules apparentées (zolpidem et zopiclone) sont remboursées dans la prise en charge des troubles sévères du sommeil. Comparativement aux autres molécules hypnotiques disponibles, le zolpidem est caractérisé par un délai d'action court et une demi-vie d'élimination courte (Tableau I), le rendant intéressant en pratique clinique dans l'amélioration des troubles de l'endormissement. Il a longtemps été l'un des hypnotiques les plus prescrits en France⁹.

Tableau I : Pharmacocinétique des benzodiazépines et apparentés recommandés dans l'insomnie

DCI	Nom commercial du princeps	Délai d'action	
		T max (h)	Demi-vie (h)
Estazolam	Nuctalon [®]	0,25-0,5	17
Loprazolam	Havlane [®]	1	8
Lormétazepam	Noctamide [®]	3	10
Nitrazépam	Mogadon [®]	2	16-48
Zolpidem	Stilnox [®]	0,5-3	0,7-3,5
Zopiclone	Imovane [®]	1,5-2	5

Source : Base de données publique des médicaments

1.2. Effets pharmacologiques des Benzodiazépines et apparentés

Le zolpidem est une molécule de la classe des imidazopyridines dite « apparentée aux benzodiazépines » : bien que structurellement différent, le zolpidem partage avec cette famille médicamenteuse une action agoniste sur les récepteurs GABA_A présents au niveau du système nerveux central.

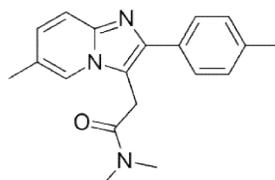


Figure 1 : Structure chimique du Zolpidem

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur retrouvé chez les mammifères. Les récepteurs GABA_A sont présents dans de nombreuses régions du cerveau, et majoritairement post-synaptiques. Leur activation est responsable de potentiels post-synaptiques inhibiteurs. Les récepteurs GABA_A sont des complexes macromoléculaires qui présentent, en dehors des sites de fixation du GABA, d'autres sites récepteurs topographiquement distincts et capables de reconnaître des substances pharmacologiquement actives. Par fixation sur ces sites, les benzodiazépines (BZD) et leurs apparentés modulent de façon positive la réaction qui suit l'activation du récepteur par son

ligand naturel¹⁰. C'est ce renforcement des effets inhibiteurs du GABA qui confèrent aux BZD leurs propriétés sédatives, anxiolytiques, anti-convulsivantes, myorelaxantes et amnésiantes¹¹.

La structure des récepteurs GABA_A est composée de cinq sous-unités, pour lesquelles il a été identifié plusieurs types différents (α 1–6, β 1–3, γ 1–3, δ , ϵ , θ , π , et ρ 1–3)¹². La variabilité dans l'assemblage des types de sous-unités a conduit à l'identification ces dernières années de différents sous-types de récepteurs GABA_A qui interviennent chacun dans certains effets spécifiques. Les affinités des BZD et de leurs apparentés pour chaque sous-type sont variables selon les molécules : l'affinité préférentielle du zolpidem pour la sous-unité α 1 par rapport aux sous-unités α 2, α 3, α 5 pourrait expliquer son action hypnotique plus spécifique qu'avec les BZD en général¹³.

1.3. Utilisation thérapeutique du Zolpidem

Faiblement anxiolytique, son indication est limitée au traitement à court terme des troubles sévères du sommeil chez l'adulte, dans les cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire. A dose usuelle, son action sédative est prépondérante avec un raccourcissement du délai d'endormissement, une réduction du nombre de réveils nocturnes et une augmentation de la durée totale de sommeil^{14,15}.

Les autorités européennes recommandent une posologie maximale de 10 mg à prendre en une seule fois, au moment du coucher. Elle est réduite à 5 mg chez les sujets âgés, fragilisés, ou atteints d'insuffisance hépatique¹⁶. En France, des comprimés sécables dosés à 10 mg et des comprimés sublinguaux dosés à 10 mg et à 5 mg sont disponibles, mais la première forme est de loin la plus utilisée.

De façon marginale, le zolpidem est aussi utilisé en psychiatrie dans le diagnostic et le traitement de la catatonie. Communément appelée « test au zolpidem », l'administration de fortes doses de cet hypnotique pourrait constituer une alternative transitoire efficace au lorazépam associé à l'électro-convulsivo-thérapie^{17–20}. Cependant, seuls quelques cas ont été rapportés, et cette pratique ne fait pas aujourd'hui l'objet d'un consensus.

1.4. Risques liés à son usage

Si, lors de son autorisation de mise sur le marché en 1987, son profil d'effets indésirables et le risque de dépendance étaient annoncés moindres qu'avec les BZD, le bilan des données de pharmacovigilance est aujourd'hui plus nuancé²¹.

Les effets indésirables les plus décrits sont des troubles de la mémoire, une baisse de la vigilance, impactant notamment la capacité à conduire un véhicule, et des troubles complexes du sommeil. Des descriptions cliniques mettent en évidence un phénomène de rebond lors de l'arrêt brutal d'un traitement prolongé ou à dose élevée, et des effets paradoxaux (c'est-à-dire en contradiction avec son activité hypnotique : stimulation de l'éveil²², stimulation comportementale²³). Après plusieurs années de commercialisation, des signalements de cas d'abus et de dépendance ont été notifiés dans différents pays européens et aux Etats-Unis, motivant les autorités sanitaires françaises à ouvrir successivement deux enquêtes d'addictovigilance sur les spécialités contenant du zolpidem²⁴. Elles ont montré que le zolpidem pouvait induire une dépendance pouvant être physique et psychique, et affectant deux types de populations distinctes : l'une composée de personnes ayant consommé le zolpidem dans un but de sédation, donc conforme à l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) et ayant progressivement développé une tolérance à l'effet hypnotique du médicament, l'autre recourant à cet hypnotique à la recherche d'effets psychiques positifs (euphorie, exaltation).

Bien que l'utilisation de médicaments contre l'insomnie sur de longues périodes soit répandue, peu de recherches ont été menées afin d'évaluer les conséquences d'un traitement prolongé par du zolpidem²⁵.

2. Prescription de Zolpidem et problématiques

2.1. Une surconsommation d'hypnotiques en France

En 2012, l'INSERM pointait la consommation importante de psychotropes en France et plaçait le pays en seconde position pour la consommation d'hypnotiques en général (Benzodiazépines et apparentés) parmi les vingt-sept de l'Union Européenne, la Norvège, l'Islande et la Suisse. Ce rapport mentionnait également un taux de détournement élevé pour le zolpidem et le flunitrazépan²⁶.

La même année, l'agence française du médicament publiait un état des lieux de la consommation des benzodiazépines et apparentés, dans un rapport qu'elle a mis à jour en 2014 puis en 2017. Les documents montrent une tendance à la baisse depuis 2000, qui entre 2012 et 2015 était de 10% en France tandis qu'elle n'était que de 5,1% en Europe. Malgré cela, le nombre d'utilisateurs en France reste très élevé, notamment parmi les personnes âgées. En 2015, la France se maintenait en seconde position européenne pour la consommation d'hypnotiques^{9,27}.

2.2. Le mésusage du Zolpidem

2.2.1. Existence de signaux d'alerte spécifiques

Les enquêtes d'addictovigilance menées par les autorités sanitaires françaises ont montré une augmentation dans le temps du nombre et de la sévérité des cas d'abus et de pharmacodépendance au zolpidem, avec l'émergence de consommations à des doses particulièrement élevées et de l'utilisation de voies d'administration inappropriées (nasale, parentérale)²⁴. Depuis 2004 et jusqu'en 2017, il a été le médicament le plus cité sur les ordonnances suspectes falsifiées, atteignant 37,4% des citations en 2016²⁸. Entre 2014 et 2017, il était aussi le premier médicament impliqué dans les cas de soumission chimique²⁹.

2.2.2. *Moyens de lutte*

Afin de lutter contre le développement de ces problématiques d'addiction et de mésusage, des mesures réglementaires ont été successivement mises en place pour surveiller et encadrer l'utilisation des spécialités contenant du zolpidem.

Dès sa mise sur le marché à la fin des années 1980, le zolpidem a été inscrit sur la liste I des substances vénéneuses. Plus tard, l'application de l'arrêté du 7 octobre 1991 a limité sa durée de prescription à 28 jours et interdit son renouvellement. Le 15 juillet 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a considéré que les risques d'abus et de dépendance avec le zolpidem utilisé comme médicament paraissaient similaires à ceux encourus avec les benzodiazépines hypnotiques. Elle a donc décidé d'inscrire cette substance sur le tableau IV de la convention de Vienne, qui liste les substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque faible pour la santé publique mais une valeur thérapeutique faible à grande. A cette même date en France, la classification du zolpidem évolue. Inscrit depuis 1999 au niveau national parmi la liste des médicaments psychotropes commercialisés en France mais au sein d'une annexe spécifique, il est déplacé de celle-ci le 15 juillet 2002 vers la partie de la liste rattachée à la classification internationale. En 2004, le résumé des caractéristiques du produit a été modifié afin d'informer de la survenue d'une pharmacodépendance.

En janvier 2017, considérant les multiples signaux d'alertes, les autorités publient leur décision d'appliquer au zolpidem une partie de la réglementation des stupéfiants, dans un arrêté précisant un délai de 3 mois avant sa mise en application³⁰. A partir du 10 avril 2017, le renforcement des conditions d'accès aux médicaments à base de zolpidem passe par une obligation de prescription sur ordonnance sécurisée, rédigée en toutes lettres, limitée à 28 jours et sans chevauchement possible sauf mention expresse du prescripteur. Il n'y a pas d'obligation pour le patient à présenter l'ordonnance au pharmacien dans les 3 jours suivant la date de prescription pour la délivrance de la totalité de son traitement, et le pharmacien n'a pas l'obligation d'archiver une copie des ordonnances pendant 3 ans.

En matière de lutte contre le mésusage et l'abus de médicament, la décision prise par les autorités gouvernementales n'est pas nouvelle. En février 2001, un arrêté conduisant à l'inscription du flunitrazépam (ROHYPNOL[®]) sur la liste des stupéfiants³¹ en avait limité

l'accès et une nette diminution de la consommation de cette benzodiazépine à demi-vie longue avait ensuite été observée³².

La décision des autorités nationales de durcir le parcours d'accès au zolpidem a-t-elle eu le même impact sur la consommation de ce psychotrope que sur celle du flunitrazépan quelques années auparavant ? Quelles en sont les conséquences sur la consommation des autres hypnotiques, et des benzodiazépines ? Pour répondre à ces questions, nous avons étudié l'évolution de la consommation de zolpidem et des autres hypnotiques au sein du territoire de santé du Limousin au cours de l'année 2017, d'une part au niveau des établissements hospitaliers du Limousin à partir des données de dispensation des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI), et d'autre part au niveau ambulatoire à partir des données de remboursement des patients affiliés à l'Assurance Maladie sur le Limousin.

3. Evolution des consommations d'hypnotiques au sein des Etablissements hospitaliers du territoire de santé du Limousin

3.1. Type d'étude

Etude observationnelle transversale répétée au sein des établissements de santé du territoire de santé du Limousin au cours de l'année 2017.

Cette étude a été conduite grâce au réseau Vigimed.

3.2. Un réseau de pharmaciens correspondants de pharmacovigilance : le réseau Vigimed

Ce réseau rassemble des pharmaciens correspondants de pharmacovigilance de 22 établissements de santé des départements de la Corrèze, de la Creuse et de la Haute-Vienne : y participent les 18 établissements de santé composant le Groupement Hospitalier de Territoire (GHT) du Limousin ainsi que 4 établissements privés de santé hors-GHT. Il est coordonné par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Limoges. Son objectif est d'inciter à la déclaration des effets indésirables médicamenteux et de répondre aux questions portant sur le diagnostic d'une iatrogénie médicamenteuse et sur le bon usage des médicaments. Des réunions régulières par visioconférences permettent d'échanger des informations actualisées sur les problématiques de pharmacovigilance et de partager les expériences dans la mise en œuvre des politiques de management de la prise en charge médicamenteuse du patient.

Au total, 21 sur 22 établissements ont participé à cette étude ; le centre du GHT spécialisé dans la dialyse ne dispensait pas d'hypnotiques. Le groupe des 21 participants réuni des établissements de tailles et d'activités différentes :

- Centre Hospitalier Régional Universitaire assurant les soins les plus spécialisés à la population du territoire de santé et les soins courants de la population la plus proche,
- Centres hospitaliers assurant la majeure partie des prises en charge de court séjour en médecine, chirurgie et obstétrique (MCO) ainsi qu'une partie de la prise en charge des personnes âgées,
- Centres hospitaliers spécialisés en psychiatrie,

- Etablissements de médecine et de soins de suite et de réadaptation (SSR) offrant des soins destinés à répondre aux besoins liés aux maladies chroniques, aux événements de santé invalidants et au vieillissement de la population, et prenant le relai de l'hôpital.

Ils peuvent être des établissements de santé privés à but lucratif ou non, ou des établissements de santé publics.

Devant la grande diversité des établissements ayant participé à l'enquête, 3 groupes d'étude ont été constitués selon leurs activités. D'abord, nous avons constitué un groupe « Psychiatrie » avec 2 centres hospitaliers n'offrant que des soins de psychiatrie. Ensuite, nous avons réuni d'une part les 7 établissements de santé dont la part de lits en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) et en Unité de Soins de Longue Durée (USLD) est supérieure à 70% (groupe « Gériatrie »), d'autre part 4 établissements de santé dont la proportion de lits liés à des activités de MCO et de SSR est comprise entre 30% et 50% et 8 établissements de santé dont cette même part est supérieure à 50% (groupe « MCO »).

Les résultats tenant compte de l'ensemble des établissements enquêtés sont présentés sous le nom de groupe « Vigimed ».

3.3. Données recueillies

Six hypnotiques disponibles sur le marché français en 2017 ont été analysés : le zolpidem, la zopiclone, le lormétazépam, le nitrazépam, l'estazolam, et le loprazolam.

Les pharmaciens sollicités ont transmis au CRPV de Limoges le nombre de lits ou de places disponibles dans leur établissement par type d'activité : MCO, SSR, EHPAD, USLD, Psychiatrie.

Ils ont également transmis le nombre d'unités communes de dispensation (UCD) d'hypnotiques délivrées par la PUI où ils exercent sur 4 périodes qui s'organisent autour, à distance ou immédiatement, avant ou après, des dates clefs de la mise en place de cette nouvelle réglementation (Figure 2).

La première période de recueil va du 09/01/2017 au 05/02/2017 (« Janv. 2017 » ou P1). Elle correspond au moment de la parution au Journal Officiel, le 10 janvier 2017, de l'arrêté du 7 janvier 2017 portant la réforme de la réglementation applicable aux médicaments à base de zolpidem³⁰. La seconde période, du 06/03/2017 au 02/04/2017 (« Mars 2017 » ou P2), précède la mise en application, le 10 avril 2017, de l'arrêté précité. La troisième période, du 02/05/2017 au 28/05/2017 (« Mai 2017 » ou P3), correspond à la période contemporaine de la mise en application de l'arrêté. On recense ainsi les volumes de délivrance immédiatement après l'application des nouvelles règles de prescription et de dispensation. Enfin la quatrième période (« Déc. 2017 » ou P4) du 4/12/2017 au 31/12/2017, est à distance du changement de la réglementation.



Figure 2 : Frise chronologique des périodes d'étude sur la consommation des hypnotiques dans les établissements de santé du Limousin, 2017

3.4. Analyses statistiques

Afin de permettre la comparaison des données de consommation entre les établissements de santé et leurs évolutions dans le temps, la Dose Définie Journalière (DDJ) pour 100 lits-jour a été calculée, pour chacun des hypnotiques à chacune des périodes d'observation.

3.4.1. Conversion du nombre d'UCD en nombre de doses standardisées

L'UCD renvoie à un système de codification des médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché en France. Le code UCD, constitué de 13 chiffres, identifie la plus petite unité intègre de chaque spécialité pharmaceutique dispensée par la PUI d'un établissement de santé. Il permet les échanges avec les instances telles que l'Agence Régionale de Santé, la

Caisse Nationale d'Assurance Maladie ou la Direction Générale de l'Offre de Soins dans le cadre notamment du remboursement des médicaments facturables en sus de la tarification à l'activité (T2A), de la facturation des médicaments rétrocedés et de l'amélioration des circuits de distribution.

Pour chaque principe actif, il peut exister des spécialités se présentant sous différents dosages par unité, différentes formes galéniques ou différentes voies d'administration. Pour s'émanciper de ces différences et additionner des quantités de spécialités dont les principes actifs et les usages sont comparables, nous avons utilisé la DDJ.

La DDJ, traduction de *Daily Dose Defined*, est une unité de mesure quantitative définie comme la dose d'entretien moyenne présumée par jour pour un médicament et une voie d'administration et selon son indication principale chez un adulte de 70 kg³³. Le terme « présumée » implique que la dose est théorique : elle n'est pas une dose moyenne observée par une enquête auprès de patients qui consomment ce produit, elle peut ne pas correspondre à la dose habituellement prescrite par le médecin. C'est une dose-étalon, fixée par un bureau d'experts de l'OMS pour chaque substance active appartenant à la classification internationale ATC^a des principes actifs³⁴.

Néanmoins, parce qu'elle est reliée à une indication thérapeutique, les données exprimées dans cette unité sont directement utilisables pour un usage clinique. Elle a l'avantage d'être une unité de référence internationale. Elle peut être assimilée à une extrapolation du nombre de jours de traitement. Elle est ainsi un outil statistique pertinent et très utilisé, permettant d'évaluer la consommation d'un médicament au sein d'une population et les habitudes de prescription des praticiens, dans le but de comparer les pratiques, notamment entre les pays.

Pour convertir le nombre d'UCD en nombre de DDJ, nous avons calculé le poids de chaque principe actif dispensé sur chaque période, lui-même obtenu avec le nombre d'UCD dispensé et leurs dosages respectifs. Puis nous avons divisé ce poids total par la valeur de la DDJ (Tableau II).

^a La classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) est un système hiérarchisé de classification des principes actifs en 5 niveaux logiques à partir de 14 classes anatomiques.

Tableau II : Doses quotidiennes définies par l'Organisation Mondiale de la Santé pour une administration par voie orale

DCI	Dose Définie Journalière (mg)
Estazolam	3
Loprazolam	1
Lormétazepam	1
Nitrazépam	5
Zolpidem	10
Zopiclone	7,5

3.4.2. *Estimation de la taille de la population concernée*

Le nombre de lits ou de places ouverts en 2017 dans chaque établissement de santé a été transmis par les pharmaciens du réseau mais, pour ne pas surestimer la taille de la population, il faut tenir compte du nombre de lits réellement occupés. Pour ce faire, n'ayant pas accès au nombre de lits réellement occupés sur chacune des périodes de l'étude, nous avons utilisé les taux moyens d'occupation nationaux des établissements.

Nous avons estimé le nombre de lits occupés sur chacune des périodes de l'étude à partir des nombres de lits déclarés par les pharmaciens pour chaque type d'activité et des taux d'occupation moyens nationaux rapportés pour chaque catégorie d'établissement sur l'année 2017^{35,36} (Tableau III).

$$\sum_{\text{type d'activité}} \text{nombre de lits disponibles} \times \text{taux d'occupation moyen national} = \text{nombre de lits occupés par jour}$$

Tableau III : Taux d'occupation des lits d'hospitalisation en France, 2017

MCO	Moyen séjour	Long séjour	EHPAD	Psychiatrie
0,77	0,87	0,95	0,97	0,88

Par période d'étude, les données liées aux DDJ et celles liées au nombre de lits occupés au sein des établissements de santé construisent un indicateur qui permet une mesure cliniquement pertinente de l'utilisation des hypnotiques en milieu hospitalier³⁷ : le nombre de DDJ pour 100 lits-jour. Pour l'obtenir, nous avons multiplié par 100 le ratio entre le nombre de DDJ délivrées sur chaque période et le nombre de lits occupés.

$$DDJ/100 \text{ lits-jour} = \frac{\text{nombre d'UCD délivrées} \times \frac{\text{Dosage de l'UCD}}{DDJ \text{ définie par l'OMS}}}{\text{nombre de jours dans la période d'observation} \times \sum (\text{nombre de places/lits disponibles} \times \text{taux d'occupation})} \times 100$$

Exemples de calcul pour l'obtention d'un nombre de DDJ / 100 lits-jour :

Un établissement de santé dispose de 250 lits : 100 lits liés à des activités d'EHPAD, 90 lits en USLD, 40 lits en SSR et 20 lits en services de MCO.

Sur la période « Janv. 17 », qui compte 28 jours, la PUI de cet établissement a dispensé pour les patients présents 45 UCD de zolpidem 10mg, 20 UCD de zopiclone 7,5mg et 5 UCD de zopiclone 3,75mg.

- *Nombre de lits occupés chaque jour :*

$$100 \times 0,97 + 90 \times 0,95 + 40 \times 0,87 + 20 \times 0,77 = 187,1 \text{ lits occupés}$$

- *Nombre de DDJ de zolpidem délivrées :*

La DDJ du zolpidem administré par voie orale a été définie à 10mg par l'OMS.

$$45 \text{ UCD} \times 10 \text{ mg par UCD} \div 10 \text{ mg} = 45 \text{ DDJ délivrées sur la période}$$

Soit 45 ÷ 28 jours = 1,6 DDJ délivrées chaque jour de la période

- *Nombre de DDJ de zolpidem délivrées pour 100 lits-jour :*

$$1,6 \div 187,1 \times 100 = 0,86 \text{ DDJ / 100 lits-jour}$$

- *Nombre de DDJ de zopiclone délivrées :*

La DDJ de zopiclone administré par voie orale a été définie à 7,5mg par l'OMS.

$$20 \text{ UCD} \times 7,5 \text{ mg par UCD} \div 7,5 \text{ mg} + 5 \text{ UCD} \times 3,75 \text{ mg par UCD} \div 7,5 \text{ mg} \\ = 22,5 \text{ DDJ délivrées sur la période}$$

Soit 22,5 ÷ 28 = 0,80 DDJ délivrées chaque jour de la période

- *Nombre de DDJ de zopiclone délivrées pour 100 lits-jour :*

$$0,8 \div 187,1 \times 100 = 0,43 \text{ DDJ / 100 lits-jour}$$

Les données ont été traitées grâce au logiciel Microsoft Excel[®] (Annexe 2).

3.5. Résultats

3.5.1. Variations au sein des groupes

En janvier 2017, le zolpidem et la zopiclone sont les 2 hypnotiques les plus consommés au sein des 7 établissements du groupe « Gériatrie », avec des délivrances moyennes respectives de 7,3 et de 6,4 DDJ/100 lits-jour (Figure 3). Le lormétazépan se classe en troisième position avec un volume de délivrance moyen de 3,5 DDJ/100 lits-jour. Les résultats sont similaires pour les 12 établissements du groupe « MCO » : en moyenne pour chaque établissement, il est délivré 7,6 DDJ de zopiclone pour 100 lits-jour, 6,6 DDJ de zolpidem pour 100 lits-jour et 3,0 DDJ de lormétazépan pour 100 lits-jour. Dans ces deux groupes, on note que l'estazolam, le loprazolam et le nitrazépan sont peu ou pas consommés au cours de cette période. Ces 3 molécules sont restées très peu utilisées sur les 3 autres périodes. Au sein du groupe « MCO », le volume moyen de délivrance du loprazolam reste stable, autour de 0,4 DDJ/100 lits-jour, tandis que ceux de l'estazolam et du nitrazépan n'atteignent pas 0,1 DDJ/100 lits-jour. Pour le groupe « Gériatrie », les délivrances moyennes constatées n'excèdent pas un maximum de 0,3 DDJ/100 lits-jour, observé avec le loprazolam en mars 2017.

Dans le groupe « Psychiatrie », on note dès la période « Janv. 2017 » une répartition différente des 3 hypnotiques les plus utilisés (Figure 3). En moyenne, le lormétazépan est l'hypnotique le plus consommé avec un volume de délivrance de 12,1 DDJ/100 lits-jour. Il est suivi de la zopiclone dont le volume de délivrance moyen est de 9,2 DDJ/100 lits-jour. En troisième position, la consommation de zolpidem est nettement inférieure et se chiffre à 3,0 DDJ/100 lits-jour. Comme dans les 2 autres groupes, les volumes de délivrances moyens d'estazolam, de loprazolam et de nitrazépan restent faibles sur les 4 périodes d'études. On peut néanmoins noter une légère augmentation du volume moyen de délivrance de loprazolam, qui est passé de 1,0 DDJ/100 lits-jour sur la période « Janv. 2017 » à 1,5 DDJ/100 lits-jour sur la période « Déc. 2017 ».

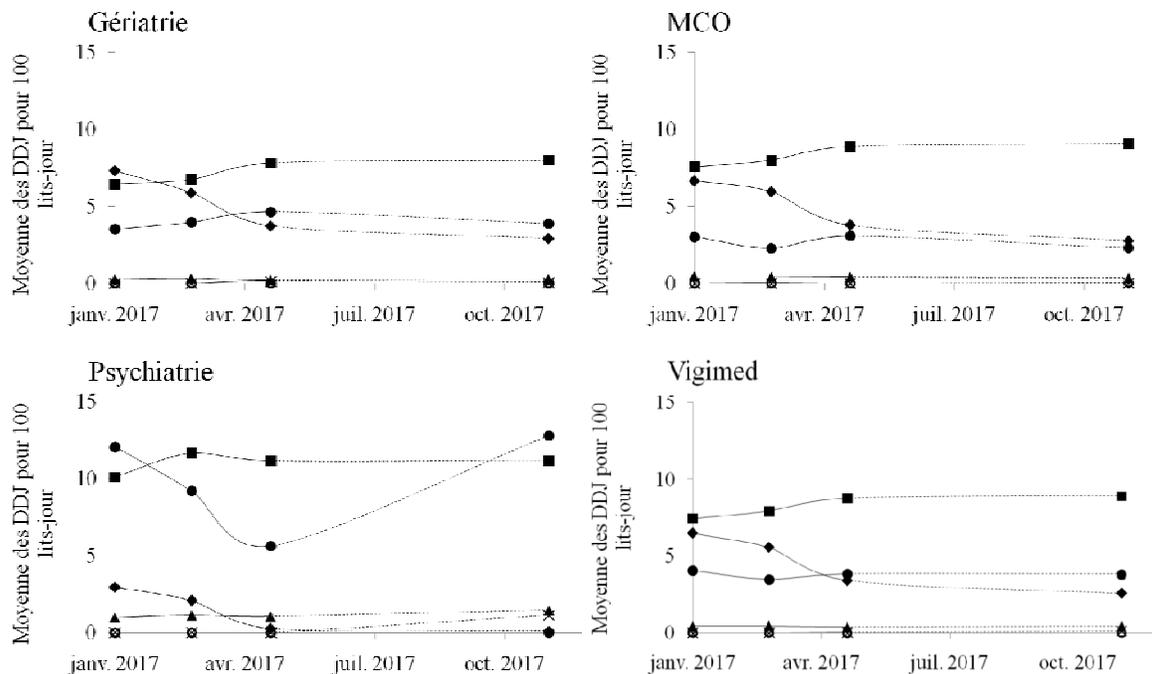


Figure 3 : Evolution des dispensations d'hypnotiques par les PUI des établissements enquêtés.

●: Estazolam ; ▲: Loprazolam ; ●: Lormétazépan ; ×: Nitrazépan ; ◆: Zolpidem ; ■: Zopiclone

Sur la période « Mars 2017 », avant même l'entrée en vigueur des mesures portées par l'arrêté du 7 janvier 2017, on constate une diminution des volumes de délivrance de zolpidem. Au sein des groupes « Gériatrie » et « MCO », la consommation moyenne de zolpidem passait à 5,9 DDJ/100 lits-jour, soit une variation de -19,5% dans le premier groupe et de -10,7% dans le second. En psychiatrie, elle était de 2,1 DDJ/100 lits-jour, soit une variation de -29,4%. Cette tendance s'accélère après la mise en application de la réforme. Sur la période « Mai 2017 » et par rapport à la période « Mars 2017 », les volumes de dispensations au sein des établissements du groupe « Gériatrie » diminuent de 36,5%. Dans les établissements du groupe « MCO », ils diminuent de 36,4%. Dans le groupe « Psychiatrie », ils sont divisés par 9. Enfin, cette évolution à la baisse se consolide au regard des observations sur la période « Déc. 2017 », où une légère diminution des volumes de dispensation de zolpidem est à nouveau constatée. Sur cette période, les délivrances moyennes de zolpidem pour chaque établissement sont de 2,9 DDJ/100 lits-jour dans le groupe « Gériatrie », de 2,8 DDJ/100 lits-jour dans le groupe « MCO », et de 0,1 DDJ/100 lits-jour dans le groupe « Psychiatrie ».

La baisse de consommation du zolpidem est associée à une élévation de la consommation de zopiclone : sur la période « Mars 2017 », elle s'élève à 6,7 DDJ/100 lits-jour dans le groupe « Gériatrie », soit une augmentation de 4,7%, et à 8,0 DDJ/100 lits-jour dans le groupe « MCO », soit une augmentation de 5,5%. Ce report de consommation du zolpidem vers la zopiclone se confirme dans les deux groupes sur les périodes « Mai 2017 » et « Déc. 2017 ». Le volume de délivrance de zopiclone au sein des établissements du groupe « Gériatrie » s'élève à 7,8 DDJ/100 lits-jour sur la troisième période d'étude, puis à 8,0 DDJ/100 lits-jour en fin d'année, soit une croissance globale de 23,9% sur l'année 2017. Dans le groupe « MCO », le volume de délivrance de ce médicament est de 8,9 DDJ/100 lits-jour sur la période « Mai 2017 » et de 9,1 DDJ/100 lits-jour sur la période « Déc. 2017 », soit une augmentation globale de 20,1% sur l'année 2017. Dans le groupe « Psychiatrie », l'évolution annuelle constatée est plus légère : après une première augmentation entre « Janv. 2017 » et « Mars 2017 », elle diminue ensuite et semble s'être stabilisée, avec une moyenne s'élevant à 11,2 DDJ/100 lits-jour sur la période « Mai 2017 » et à 11,1 DDJ/100 lits-jour sur la période « Déc. 2017 », soit une augmentation globale sur l'année de 10,6%.

La consommation de lormétazépam évolue différemment entre les différents groupes d'établissements. Dans le groupe « Gériatrie », on observe une augmentation de la consommation sur les 2 périodes « Mars 2017 » et « Mai 2017 », avec respectivement pour ces 2 périodes des consommations moyennes à 4,0 et 4,6 DDJ/100 lits-jour. Ensuite, la consommation régresse, de sorte que sur la période « Déc. 2017 » elle revienne à un niveau équivalent à celui de la période « Janv. 2017 ». Dans le groupe « MCO », les consommations varient suivant les périodes d'observation entre des moyennes à 2,3 DDJ/100 lits-jour en « Mars 2017 » et en « Déc. 2017 », et 3,1 DDJ/100 lits-jour en « Mai 2017 ». Dans le groupe « Psychiatrie », après une diminution de la consommation observée sur les 2 périodes « Mars 2017 » et « Mai 2017 » (qui s'élève respectivement à 9,2 et 5,6 DDJ/100 lits-jour), une forte augmentation est constatée sur la dernière période (12,7 DDJ/100 lits-jour, soit une variation de +127,6% entre « Mai 2017 » et « Déc. 2017 »). Cette augmentation est du fait surtout d'un seul établissement et entraîne un retour à une consommation moyenne par établissement proche de celle qui était observée avant la publication de l'arrêté du 7 janvier 2017.

Impact de la nouvelle réglementation sur les prescriptions de zolpidem et d'hypnotiques dans les hôpitaux

Prescription des Hypnotiques dans les hôpitaux

Auteurs, Affiliations

INTRODUCTION

Le zolpidem est un médicament psychotrope hypnotique, dit « apparenté aux benzodiazépines » en raison de son action agoniste sur les récepteurs gamma-aminobutyrique de type A (GABA-A). A dose usuelle, son action sédatrice est prépondérante avec un raccourcissement du délai d'endormissement, une réduction du nombre de réveils nocturnes et une augmentation de la durée totale de sommeil [1]. Il est caractérisé par un délai d'action court (Tableau I). Si, lors de son autorisation de mise sur le marché en 1987, son profil d'effets indésirables et le risque de dépendance étaient annoncés moindres qu'avec les benzodiazépines, le bilan des données de pharmacovigilance est aujourd'hui plus nuancé [2]. Les effets indésirables les plus décrits sont des troubles de la mémoire, une baisse de la vigilance, des troubles complexes du sommeil. Des descriptions cliniques mettent en évidence un phénomène de rebond lors de l'arrêt brutal d'un traitement prolongé ou à dose élevée, et des effets paradoxaux (c'est-à-dire en contradiction avec son activité hypnotique : stimulation de l'éveil [3], stimulation comportementale [4]). En 2012, un rapport de l'INSERM pointait la consommation importante de psychotropes en France et mentionnait un taux de détournement élevé pour le zolpidem et le flunitrazépam [5]. Depuis 2013, plusieurs enquêtes d'addictovigilance ont montré une augmentation dans le temps du nombre et de la sévérité des cas d'abus et de pharmacodépendance avec le zolpidem, avec des dosages élevés, des voies d'administration inappropriées (nasale, parentérale), une obtention frauduleuse [6]. Afin de lutter contre le développement de ce type de mésusage, les mesures réglementaires dans l'encadrement de l'utilisation des spécialités contenant du zolpidem ont été renforcées. Depuis le 10 avril 2017, la prescription et la dispensation du zolpidem sont soumises en partie à la réglementation des stupéfiants. Le renforcement des conditions d'accès passe par une obligation de prescription sur ordonnance sécurisée, rédigée en toutes lettres, limitée à 28 jours et sans chevauchement possible sauf mention expresse du prescripteur. Contrairement à

la réglementation des stupéfiants, il n'y a pas d'obligation pour le patient à présenter l'ordonnance au pharmacien dans les 3 jours suivant la date de prescription pour la délivrance de la totalité de son traitement, et le pharmacien n'a pas l'obligation d'archiver une copie des ordonnances pendant 3 ans [7].

En matière de lutte contre le mésusage et l'abus de médicament, la décision prise par les autorités n'est pas nouvelle. En février 2001, un arrêté conduisant à l'inscription du flunitrazépam sur la liste des stupéfiants en avait limité l'accès et une nette diminution de la consommation de cette benzodiazépine avait ensuite été observée [8,9].

Les centres hospitaliers n'avaient pas l'obligation de mettre en place un support de prescription sécurisée pour leurs patients hospitalisés [10]. Néanmoins, dès la parution du texte portant cette obligation, les pharmaciens des établissements de santé (ES) du Limousin se sont interrogés sur la nécessité d'appliquer la nouvelle réglementation dans leurs structures, et sur les changements à mettre en œuvre. Etant donné que les prescriptions hospitalières destinées à être exécutées en ville (en sortie d'hospitalisation ou à la suite d'une consultation chez un spécialiste) doivent suivre la réglementation pour que les patients puissent s'approvisionner dans une officine, il est apparu plus simple d'appliquer une seule règle de prescription du zolpidem pour les médecins hospitaliers. Aussi, les pharmaciens ont décidé l'utilisation pour le zolpidem du même support de prescription que pour les stupéfiants. Par ailleurs, une communication relayant l'annonce du changement de réglementation par les autorités sanitaires en janvier 2017 [11] et en mars 2017 [12] a été réalisée auprès des prescripteurs des ES.

L'objectif du travail est d'observer l'impact de la décision des autorités sanitaires et des mesures prises par les pharmaciens des ES sur la consommation du zolpidem et des autres hypnotiques en milieu hospitalier. Pour cela, nous avons analysé l'évolution de la consommation du zolpidem et autres hypnotiques au sein des centres hospitaliers du Limousin au cours de l'année 2017.

METHODES

Il s'agit d'une étude transversale répétée conduite grâce au réseau VIGIMED.

Ce réseau rassemble les pharmaciens correspondants de pharmacovigilance de 21 ES publics et privés des 3 départements du Limousin (Corrèze, Creuse et Haute-Vienne). Il est coordonné par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Limoges. Ses objectifs sont d'inciter à la déclaration des effets indésirables survenus dans ces ES et de répondre aux questions portant sur le diagnostic d'une iatrogénie médicamenteuse et sur le bon usage des

médicaments. Des réunions régulières par visioconférences permettent d'apporter une information actualisée sur les problématiques de pharmacovigilance et de partager les expériences dans la mise en œuvre des politiques de management de la prise en charge médicamenteuse du patient.

Par l'intermédiaire de ce réseau, il a été possible de recueillir le nombre d'unités communes de dispensation (UCD) d'hypnotiques dispensés que les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des 17 ES publics composant le Groupement Hospitalier de Territoire du Limousin (GHT Limousin) et de 4 ES privés hors-GHT sur 4 périodes distinctes de l'année 2017. Les ES ont été regroupés selon leur activité : 12 ES de type « MCO » (proportion de lits liés à une activité de Médecine, Chirurgie, Obstétrique >30%), 7 ES de type « Gériatrie » (proportion de lits en EHPAD et long séjour >70%), 2 ES de type « Psychiatrie ». Un quatrième groupe sous le nom « Vigimed » regroupe l'ensemble des établissements enquêtés. Les 4 périodes sur l'année 2017 s'articulent à distance ou immédiatement, avant et après, la mise en place de cette nouvelle réglementation. La première période de recueil du 09/01/2017 au 05/02/2017 (période P1) correspond au moment de la parution au Journal Officiel de l'arrêté du 7 janvier 2017 portant la réforme de la réglementation applicable aux médicaments à base de zolpidem [7]. La période P2, du 06/03/2017 au 02/04/2017, précède immédiatement la mise en application de l'arrêté précité. La période P3, du 02/05/2017 au 28/05/2017, correspond à la période immédiate de la mise en application du décret. Enfin la période P4, du 04/12/2017 au 31/12/2017, est à distance du changement de réglementation (Figure 1).

Six hypnotiques étaient disponibles sur le marché français en 2017 : le zolpidem, la zopiclone, le lormétazépan, le nitrazépan, l'estazolam, et le loprazolam. Pour pouvoir comparer les données de consommation entre les ES et leurs évolutions dans le temps, nos résultats sont exprimés en nombre de Doses Définies Journalières (DDJ) pour 100 lits-jour.

Pour parvenir à cette unité, les nombres d'UCD de chacun des hypnotiques ont été convertis en nombre de jours de traitement-type à partir de leur DDJ respectives. La DDJ, traduction de Daily Dose Defined, est une unité de mesure quantitative définie comme la dose d'entretien moyenne présumée par jour pour un médicament selon son indication principale chez l'adulte (Tableau II) [13]. A partir du nombre d'UCD et du dosage de chacune des spécialités, nous avons calculé la quantité totale en milligrammes délivrée pour chaque principe actif, que nous avons divisée par la DDJ correspondante.

Pour estimer le nombre de journées d'hospitalisation de chaque ES pour chacune des périodes, nous avons utilisé le nombre de lits ouverts en 2017 dans chaque établissement en court séjour, moyen séjour, long séjour, EHPAD et psychiatrie, et leur taux d'occupation

respectifs, obtenus à partir du taux d'occupation moyen national de chacun de ces secteurs sur l'année 2017. Ainsi, pour chaque ES, nous avons multiplié le ratio entre le nombre de DDJ délivré sur chaque période et le nombre de lits occupés par 100.

Comme il y a une différence dans le nombre de jours de chacune des périodes, nous avons ramené ces chiffres à la durée de chacune des périodes. Enfin, comme au sein des groupes les nombres de DDJ/100 lits-jours pour chaque hypnotique à chacune des périodes ne s'expriment pas par rapport aux mêmes populations (chaque établissement a un nombre de lits différent), nous avons pour chaque groupe calculé des volumes de dispensation moyens.

Les données ont été traitées avec le logiciel Excel[®]. Dans un premier temps, des taux de variation relative ont été calculés pour chaque groupe d'ES pour les hypnotiques les plus consommés d'une part, et pour des ensembles d'hypnotiques d'autre part (Tableau II). Afin de déterminer l'effet de la réglementation sur la consommation de chaque hypnotique, nous avons ensuite comparé leurs tendances respectives dans l'ensemble des établissements du réseau. Pour cela, nous avons utilisé la méthode de la régression linéaire simple : la variable indépendante est le mois correspondant à la période d'étude, la variable dépendante est la moyenne du nombre de DDJ/100 lits-jour dispensés au sein des établissements du réseau Vigimed. Les équations des droites de régression estiment ainsi les variations mensuelles de la consommation des hypnotiques à partir des quatre valeurs dont nous disposons (Figure 2).

RESULTATS

A l'échelle de la région (groupe « Vigimed »), les hypnotiques les plus consommés sur la période P1 étaient la zopiclone (7,4 DDJ/100 lits-jour) et le zolpidem (6,5 DDJ/100 lits-jour) (Tableau III). Le lormétazépam se classait en troisième position (4,0 DDJ/100 lits-jour). L'estazolam, le loprazolam et le nitrazépam ont été très peu consommés au cours des quatre périodes d'étude.

Sur la période P2, avant même l'entrée en vigueur des mesures portées par l'arrêté du 7 janvier 2017, on constate une diminution des volumes de délivrance de zolpidem (-14,8%). Cette tendance s'accélère après la mise en application de la réforme : entre les périodes P1 et P3, la consommation du zolpidem a chuté de 47,4%, alors que la consommation de la zopiclone a augmenté de 17,7%, et celle des hypnotiques autres que le zolpidem a augmenté de 9,4%. Ces augmentations ne compensent pas entièrement la diminution des volumes de délivrance de zolpidem (-10,7% entre P1 et P3 sur la totalité des hypnotiques). La baisse de la consommation du zolpidem s'est maintenue à distance de la réforme : -25,4% entre P3 et P4 versus +2,2% pour les autres hypnotiques.

La diminution de la consommation de zolpidem se révèle particulièrement importante dans le groupe « Psychiatrie », avec un quasi abandon de cet hypnotique par les psychiatres (-96,5% entre P1 et P4). Leurs prescriptions se sont reportées légèrement vers la zopiclone, surtout par anticipation sur la période P2 (+15,5% par rapport à la période P1). Mais ce report n'est pas complet puisque la hausse de la prescription des autres hypnotiques n'est que de +14,8% entre la période P1 et P4. On observe également une baisse des prescriptions du lormétazépam, sauf entre les périodes P3 et P4 : +127,6%, du fait surtout d'un seul des établissements de psychiatrie, évolution qui se répercute sur celle de l'ensemble des hypnotiques (-30,8% entre P1 et P3, +2,2% entre P1 et P4).

Pour les ES du groupe « Gériatrie », on observe une baisse de -60,2% de la consommation du zolpidem entre la période P1 et P4, mais une augmentation de la consommation sur la même période de +23,9% pour la zopiclone, +10,4% pour le lormétazépam et +19,2% globalement sur les hypnotiques autres que le zolpidem.

Pour les ES du groupe « MCO », on observe comme pour la gériatrie et à des taux similaires une baisse de la consommation du zolpidem et une augmentation de la consommation de la zopiclone (-58,5% pour le zolpidem entre P1 et P4, +20,1% pour la zopiclone). L'augmentation des prescriptions des hypnotiques autres que le zolpidem est moindre (+6,8%) du fait d'une baisse de -24,1% de la consommation de lormétazépam. La diminution globale de la consommation des hypnotiques est aussi plus importante (-17,8% entre P1 et P4 dans le groupe « MCO » versus -13,9% dans le groupe « Gériatrie »).

Tendances observées de la consommation des hypnotiques

La consommation moyenne de zolpidem diminue de 6,5 DDJ/100 lits-jour pendant la période P1 à 3,4 DDJ/100 lits-jour pendant la période P3 et à 2,6 DDJ/100 lits-jour pendant la période P4. La baisse de la consommation est de 0,3 DDJ/100 lits-jour par mois ; le coefficient de détermination $R^2 = 0,81$, soit une bonne qualité de la prédiction avec le modèle linéaire utilisé (Figure 2a).

Concernant l'évolution de la consommation moyenne de zopiclone, qui augmente de 7,4 DDJ/100 lits-jour pendant la période P1 à 8,7 DDJ/100 lits-jour pendant la période P3 et à 8,9 DDJ/100 lits-jour pendant la période P4 : l'augmentation de la consommation est de 0,1 DDJ/100 lits-jour par mois, $R^2 = 0,73$ (Figure 2a). L'augmentation de la consommation de nitrazépam est très modeste, de l'ordre de 0,01 DDJ/100 lits-jour par mois ($R^2 = 0,99$) (Figure 2b).

Enfin, on ne constate pas de variation concernant les consommations globales de lormétazépam, de loprazolam et d'estazolam sur l'année 2017 : les coefficients directeurs des droites de régression linéaire sont inférieurs à 0,05 DDJ/100 lits-jour avec une dispersion notable des valeurs observées, notamment avec le lormétazépam ($R^2 < 0,005$) (Figure 2a-b).

Les augmentations de consommations des hypnotiques autres que le zolpidem ne compensent pas le recul de la consommation de ce dernier (Figure 2c) : la consommation moyenne de la totalité des hypnotiques passe de 18,4 DDJ/100 lits-jour pendant la période P1 à 16,5 DDJ/100 lits-jour pendant la période P3 et à 15,9 DDJ/100 lits-jour pendant la période P4. La baisse de la consommation globale est de 0,2 DDJ/100 lits-jour par mois ($R^2 = 0,81$).

DISCUSSION

Une diminution significative du recours au zolpidem est observée depuis la mise en place de la nouvelle réglementation de prescription et dispensation du zolpidem en 2017 dans les ES du Limousin. Elle semble avoir été anticipée puisqu'une baisse de la consommation du zolpidem était observée avant avril 2017 et se maintient dans la durée. Un report de prescription s'est fait majoritairement sur la zopiclone, mais il n'a pas été total. Globalement, la restriction d'accès aux médicaments à base de zolpidem a eu un impact plus large sur les prescriptions des hypnotiques en diminuant leur consommation.

Ces résultats rejoignent ceux observés par d'autres études françaises en milieu ambulatoire. A une échelle locale, le recueil des quantités dispensées de médicaments à base de zolpidem et de zopiclone par 235 pharmacies d'officine de la circonscription départementale du Rhône a montré, entre deux périodes allant d'octobre à décembre 2016 et d'avril à juin 2017, une diminution des dispensations de zolpidem de 41,8% et une augmentation des dispensations de zopiclone de 18,4% au dosage 3,75 mg et de 16,7% au dosage 7,5 mg [14]. A une échelle nationale, une étude a identifié, à partir de la base de données EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) et sur plusieurs périodes entre les mois de janvier 2015 et de décembre 2017, la prévalence des individus ayant eu au moins un remboursement pour la délivrance d'un médicament hypnotique et, parmi eux, le nombre d'utilisateurs abusifs. Après le mois d'avril 2017, 60,4% des consommateurs réguliers de zolpidem ont arrêté leur traitement médicamenteux, 24,2% ont poursuivi un traitement par zolpidem, 6,4% l'ont remplacé par la zopiclone. Parmi les utilisateurs abusifs, 56,3% ont conservé le zolpidem, 16,5% ont arrêté la prise d'hypnotique, 12,1% se sont orientés vers la zopiclone. Le report vers d'autres hypnotiques est apparu minoritaire [15]. Ces résultats concordent avec ceux issus d'une étude réalisée à partir de la même base de données et dont l'objectif a été de comparer la prévalence

des consommateurs de zolpidem et l'incidence des nouveaux consommateurs avant (juillet 2016 à janvier 2017) versus après (juillet 2017 à janvier 2018) le changement de réglementation. La réduction du nombre de bénéficiaires est de 47% et l'incidence des traitements par zolpidem diminue de 57% [16]. Pour finir, toujours à une échelle nationale, d'après le suivi des volumes de délivrance par les pharmacies d'officine des médicaments hypnotiques et spécialités à base d'alimémazine, effectué sur la base des données de remboursement par l'Assurance Maladie, les remboursements de zolpidem ont été presque divisés par 2 entre janvier 2015 et mars 2018. A l'inverse, les remboursements de zopiclone ont eu tendance à augmenter à partir du mois d'avril 2017 [17].

Les contraintes liées aux règles de prescriptions impactent le patient d'une part, car une durée de prescription limitée à 28 jours sans chevauchement possible est une limite à l'accès au médicament. D'autre part, pour le médecin, le support sécurisé est une contrainte car il doit rédiger la prescription séparément du reste du traitement, et en toutes lettres. Bien que le changement de réglementation ne concerne pas, a priori, l'exercice en PUI, les pharmaciens du réseau ont, dès la parution de l'arrêté au Journal Officiel, mis en œuvre des changements leur permettant d'améliorer le contrôle des prescriptions de zolpidem au sein de leurs structures. Les pharmaciens du réseau ont considéré que la limitation de l'accès au médicament exposait la population à de multiples risques, dont les principaux sont la survenue d'effets indésirables à type de syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal chez les patients traités de longue date et un report de mésusage sur d'autres hypnotiques. Ils ont donc fait le choix d'anticiper sur l'application de la réforme et ont informé de façon précoce les unités de soins. Ainsi, on constate une réduction des volumes dispensés de zolpidem s'amorçant avant même le changement effectif de la réglementation applicable aux médicaments à base de zolpidem, et avant même la mise à disposition du support de prescription sécurisé. Les prescripteurs hospitaliers pourraient avoir cherché de façon là aussi précoce des alternatives au zolpidem, moins contraignantes pour eux et leurs patients. Il semblerait donc que l'annonce ait eu un effet préalable sur les habitudes de prescriptions des cliniciens, qui ont adopté une démarche par anticipation notamment de déprescription ou de changement de choix de thérapeutique.

Du fait de la baisse globale de la consommation des hypnotiques, il est probable que les cliniciens aient réévalué l'intérêt de la prescription d'un médicament appartenant à cette classe thérapeutique, et se soient aperçu qu'elle n'était peut-être pas nécessaire

systématiquement ou n'avait plus sa place dans le traitement d'un patient. Mais ces modifications des habitudes de prescription sont différentes selon la population traitée.

En effet, les établissements de santé mentale ont vu leurs prescriptions de zolpidem quasiment disparaître et celles des autres hypnotiques nettement diminuer. Dans ces établissements, les problématiques préexistantes de potentiel abus, addiction, mésusage peuvent avoir aussi renforcé la nécessité de limiter les prescriptions du zolpidem. La forte variation sur la consommation de lormétazépam est difficile à interpréter car seuls deux établissements sont présents en Limousin, et il suffit de quelques patients particuliers à un des moments des périodes de l'étude pour modifier les résultats.

Un impact intéressant est observé dans les ES à forte composante gériatrique. On sait que la prescription des benzodiazépines chez les personnes âgées doit être prudente car elles sont parmi les plus sensibles à leurs effets secondaires [18]. Pour cette population, il est recommandé de privilégier les benzodiazépines à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune [19]. On observe donc un report partiel des prescriptions vers la zopiclone, qui reste une molécule à demi-vie courte et apparentée aux benzodiazépines, et vers le lormétazépam, benzodiazépine à demi-vie intermédiaire, pour lesquelles il existe des spécialités aux dosages adaptés pour la personne âgée. Comme dans les ES de santé mentale, il est probable que l'intérêt des prescriptions des hypnotiques ait été revu dans cette population âgée.

L'originalité de cette enquête est d'avoir conduit un travail incluant l'ensemble des centres hospitaliers publics et privés d'un territoire, pour compléter les données ambulatoires d'impact de la réglementation sur le recours au zolpidem et autres hypnotiques. La standardisation par DDJ pour 100 lits-jour a permis de comparer les données de structures de santé de tailles différentes. La catégorisation par type de population accueillie permet de mettre en évidence des comportements de prescription légèrement différents.

La principale limite est, comme dans toute enquête de terrain, que ses résultats sont liés au contexte dans lequel les données ont été collectées. Malgré leur diversité, les 21 établissements de notre enquête appartiennent à un territoire de santé qui se caractérise par sa ruralité, une faible densité de population par rapport à la moyenne nationale et un indice de vieillissement de la population élevé. C'est un territoire qui souffre d'une désertification médicale.

Une autre limite à considérer repose sur le fait d'avoir recueilli des données de dispensation. Les systèmes d'informations des ES ne nous donnant pas tous accès au nombre de patients ayant eu une prescription ou une administration d'un hypnotique, il était impossible d'observer l'incidence des prescriptions de chaque hypnotique sur les périodes d'étude, ni la prévalence de patients ayant reçu un hypnotique. Pour l'ensemble des pharmaciens du réseau, les données de volumes de médicaments dispensés exprimées en nombre d'UCD étaient plus accessibles. Néanmoins, en exprimant les résultats en DDJ/100 lits-jour, nous avons pu les comparer dans le temps et ainsi palier au moins en partie à cette limite. Et si, en fonction du mode de dispensation, le nombre d'UCD dispensé ne témoigne pas forcément de la réelle consommation du produit (en raison notamment d'un risque, dans le cas d'une délivrance globale ou d'une distribution globalisée, que ponctuellement soit fait un sur-stockage ou ait lieu des confusions entre spécialités) le fait de recueillir nos données sur des périodes de plusieurs semaines doit avoir réduit l'influence de ces événements potentiels. Précisons que dans le cas d'une dispensation nominative, le nombre d'UCD dispensé est très proche du nombre d'UCD consommé et est directement lié à la quantité prescrite. Dans les situations de délivrance globale ou de distribution globalisée, les médicaments sont livrés par la PUI aux services sous la forme d'un stock, pour réapprovisionner celui présent dans l'unité de soins si la délivrance est globale, ou conformément aux prescriptions concernant plusieurs patients pour un ou plusieurs jours si elle est globalisée.

Enfin, nous n'avons pas étudié en parallèle l'évolution de la consommation des benzodiazépines anxiolytiques. Toutefois, l'analyse des données de dispensations par les pharmacies d'officine en France montre qu'un report de consommation est constaté sur la zopiclone mais pas sur les autres benzodiazépines hypnotiques [17]. On peut supposer que les anxiolytiques n'ont pas été concernés par un report de prescription dans le milieu hospitalier. Toutefois, cette hypothèse mériterait d'être confirmée et est donc une piste pour de futurs travaux.

CONCLUSION :

Il est encourageant de voir que les habitudes de prescription sont certes modifiées sur le zolpidem et l'ensemble des hypnotiques, mais le sont également de façon durable. Il est probable que ce résultat n'aurait pas été obtenu avec autant de succès si la réglementation n'avait pas été aussi contraignante. Il est également probable que la communication précoce faite par les pharmaciens auprès des prescripteurs des ES, relayant l'annonce du changement

de réglementation et les raisons de cette décision, ait participé à ce résultat en suscitant l'adhésion de l'ensemble des professionnels de santé concernés.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à adresser nos remerciements aux pharmaciens des établissements de santé du Limousin, membres du réseau Vigimed, sans qui le projet n'aurait pas pu être conduit.

REFERENCES :

1. Ministère des Solidarités et de la Santé. STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2019 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
2. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Assessment report for Zolpidem-containing medicinal products [Internet]. Londres: EMA (European Medicines Agency); 2014 [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/>
3. Clauss RP, Guldenpfennig WM, Nel HW, Sathekge MM, Venkannagari RR. Extraordinary arousal from semi-comatose state on zolpidem. S Afr Med J. 2000;90(1):68-72.
4. Mathieu S, Autret K, Arnould A, Travers C, Charveriat S, Vandenhelsken C, et al. Traitement de l'apathie par Zolpidem (Stilnox®): deux études de cas en double insu versus placebo. Ann Phys Rehabil Med. 2011;54(S1):e209.
5. Cadet-Taïrou A, Canarelli T, Escots S, Facy F, Lanfumey-Mongredien L, Lapeyre-Mestre M, et al. Médicaments psychotropes : Consommations et pharmacodépendances. Paris: Les éditions Inserm; 2012. 586 p.
6. Commission des stupéfiants et psychotropes. Compte-rendu de la séance du 21 novembre 2013. ANSM ; 2013. 16 p.
7. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. 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. JORF n° 0008 du 10 janvier 2017.
8. Ministère de l'emploi et de la Solidarité. Arrêté du 1er février 2001 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale. JORF n° 0032 du 7 février 2001 p. 2073.
9. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rohypnol (flunitrazépam) 1 mg - Arrêt de commercialisation - Point d'information [Internet]. ANSM; 2013 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>

10. Ministère de l'emploi et de la Solidarité. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique - Légifrance. JORF n°0077 du 1er avril 1999 p. 4854-6.
11. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée - Point d'Information [Internet]. ANSM; 2017 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr>
12. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Zolpidem (Edluar®, Stilnox® et génériques) : nouvelles conditions de prescription et délivrance - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. ANSM; 2017 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr>
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020 [Internet]. Oslo, Norway; 2019. Disponible sur: <https://www.whocc.no/>
14. Chambost E, Chappuy M. Impact de la nouvelle réglementation du zolpidem – enquête dans la circonscription départementale du Rhône. *Pharm Hosp Clin*. 2018;53(4):288-300.
15. 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(1):89-95.
16. 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(2):e0228495.
17. Rousselot N, Pariente A, Mansiaux Y, Victorri-Vigneau C. Impact of Secured Prescription Implementation for Zolpidem on Hypnotics Use in France: A Time-Series Analysis on National Data. *Ann Fam Med*. 2020;18(4):345-8.
18. Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, Ancoli-Israel S, Buysse DJ, Kryger MH, et al. Evidence-Based Recommendations for the Assessment and Management of Sleep Disorders in Older Persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009;(57):761–789.
19. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(8):725-31.

Tableau I
Données pharmacologiques des benzodiazépines et apparentés recommandés dans l'insomnie

DCI	Nom commercial du princeps	Délai d'action ^a		Dose Définie Journalière ^b (mg)
		T max (h)	Demi-vie (h)	
Estazolam	Nuctalon [®]	0,25-0,5	17	3
Loprazolam	Havlane [®]	1	8	1
Lormétazéпам	Noctamide [®]	3	10	1
Nitrazéпам	Mogadon [®]	2	16-48	5
Zolpidem	Stilnox [®]	0,5-3	0,7-3,5	10
Zopiclone	Imovane [®]	1,5-2	5	7,5

^a Source : Résumés des Caractéristiques des Produits

^b Source : Organisation Mondiale de la Santé

Tableau II
Taux d'évolution (%) de la consommation des hypnotiques dans les établissements de santé du Limousin entre périodes d'études pour chaque groupe d'établissements, 2017

Périodes		P1 vs P2	P2 vs P3	P3 vs P4	P1 vs P3	P1 vs P4
Zolpidem	Gériatrie	-19,5	-36,5	-22,1	-48,9	-60,2
	MCO	-10,7	-36,4	-27,0	-43,2	-58,5
	Psychiatrie	-29,4	-88,5	-56,9	-91,9	-96,5
	Vigimed	-14,8	-38,3	-25,4	-47,4	-60,8
Zopiclone	Gériatrie	+4,7	+15,9	+2,1	+21,4	+23,9
	MCO	+5,5	+11,4	+2,1	+17,6	+20,1
	Psychiatrie	+15,5	-4,4	+0,2	+10,4	+10,6
	Vigimed	+6,6	+10,5	+1,9	+17,7	+20,0
Lormétazéпам	Gériatrie	+13,0	+17,1	-16,5	+32,3	+10,4
	MCO	-24,9	+35,8	-25,5	+1,9	-24,1
	Psychiatrie	-23,8	-38,8	+127,6	-53,4	+6,0
	Vigimed	-13,6	+10,0	-0,6	-5,0	-5,5
Total sauf zolpidem	Gériatrie	+8,0	+16,0	-4,8	+25,3	+19,2
	MCO	-3,0	+15,7	-4,8	+12,2	+6,8
	Psychiatrie	-5,0	-18,9	+49,1	-23,0	+14,8
	Vigimed	-0,2	+9,7	+2,2	+9,4	+11,8
Total général	Gériatrie	-3,4	-2,3	-8,7	-5,6	-13,9
	MCO	-5,9	-2,9	-10,0	-8,6	-17,8
	Psychiatrie	-7,8	-24,9	+47,7	-30,8	+2,2
	Vigimed	-5,4	-5,6	-3,5	-10,7	-13,8

Tableau III
Volumes moyens d'hypnotiques dispensés au sein des ES du Limousin (DDJ/100 lits-jour)

Période	Estazolam	Loprazolam	Lormétazépam	Nitrazépam	Zolpidem	Zopiclone
P1	0,004	0,431	4,043	0,000	6,511	7,427
P2	0,007	0,457	3,491	0,011	5,550	7,916
P3	0,001	0,400	3,841	0,043	3,424	8,745
P4	0,016	0,430	3,820	0,142	2,554	8,910

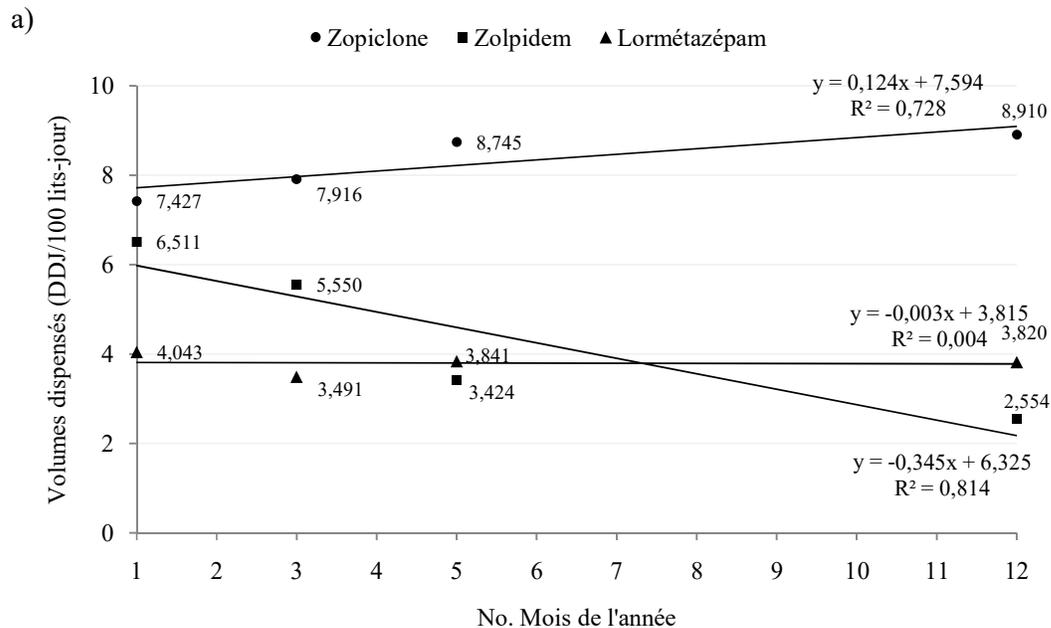
Figure 1

Frise chronologique des périodes d'étude sur la consommation des hypnotiques dans les établissements de santé du Limousin, 2017

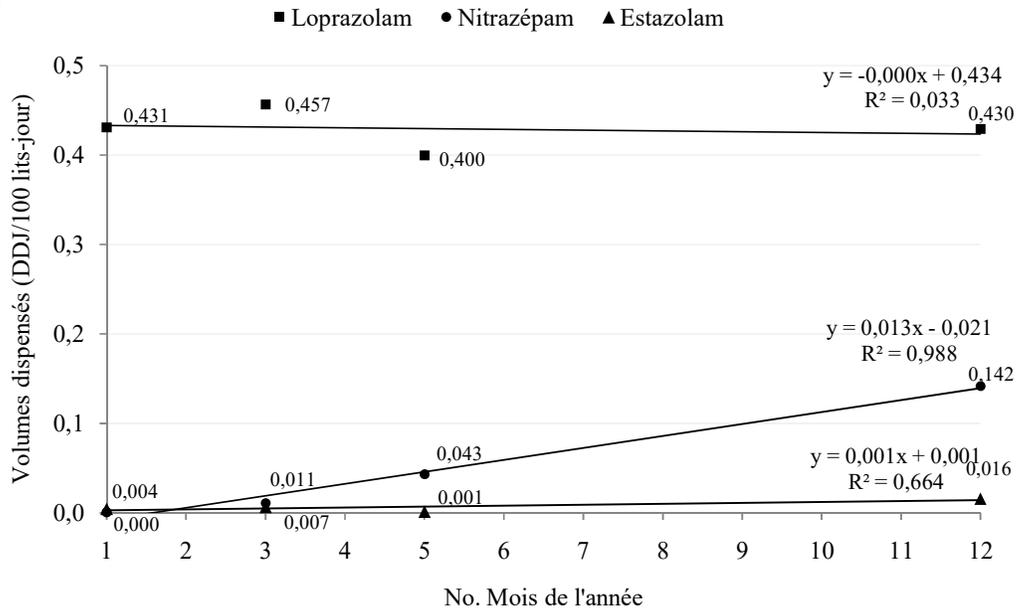


Figure 2

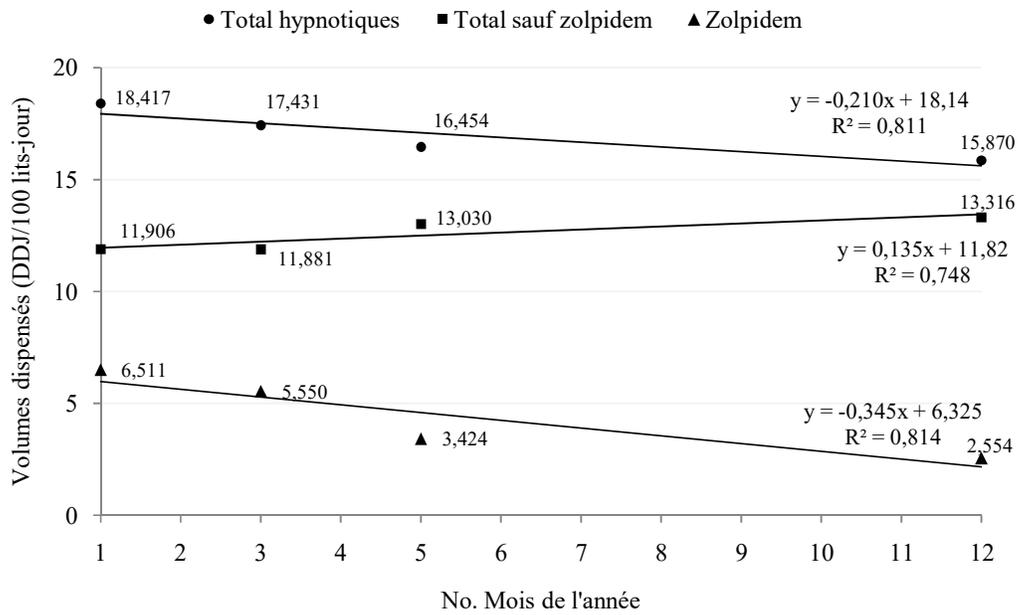
Evolution des volumes d'hypnotiques dispensés dans les établissements de santé du Limousin, 2017



b)



c)



3.5.3. *Résumé de l'article en français*

Introduction :

Depuis avril 2017, la prescription et la dispensation du zolpidem sont soumises en partie à la réglementation des stupéfiants. Avant l'entrée en vigueur de ce changement de statut, une information précoce des prescripteurs et une mise en conformité à la réglementation ont été réalisées par les pharmaciens dans les établissements hospitaliers (ES) du Limousin. L'objectif était d'évaluer l'impact de cette mesure sur la consommation du zolpidem et autres hypnotiques dans les ES du Limousin.

Méthode :

Une étude transversale répétée a été menée grâce à un réseau de pharmaciens correspondants de pharmacovigilance de 21 ES publics et privés des 3 départements du Limousin. Les volumes dispensés des 6 hypnotiques disponibles sur le marché ont été comparés par rapport à la mise en place de la réglementation (P1 : janvier 2017, P2 : mars 2017, P3 : mai 2017 et P4 : décembre 2017).

Résultats :

La diminution du recours au zolpidem est de 47,4% entre les périodes P1 et P3, et de 60,8% entre P1 et P4. Elle est partiellement compensée par une augmentation de l'utilisation d'autres hypnotiques, en particulier de la zopiclone (+17,7% entre P1 et P3, +20% entre P1 et P4). Considérant les 6 hypnotiques, la consommation de cette famille thérapeutique a diminué de 13,8% entre janvier et décembre 2017.

Conclusion :

La communication autour du changement de réglementation semble avoir entraîné une modification des pratiques des cliniciens de façon précoce et durable, sur l'utilisation du zolpidem et plus largement sur les hypnotiques.

3.5.4. *Résumé de l'article en anglais*

Introduction:

In April 2017, the French Ministry of Health has restricted the access conditions to drugs with zolpidem by making compulsory the use of secure prescription medium. Early information to prescribers and compliance with the new regulation were carried out by pharmacists in health facilities before its entry into force. The objective of this study is to assess the impact of this measure on the consumption of zolpidem and other hypnotics in hospitals in the Limousin region.

Method:

This repeated cross-sectional study was carried out with a network of pharmacovigilance correspondent pharmacists from 21 public and private health facilities in the departments of Corrèze, Creuse and Haute-Vienne. The volumes dispensed of 6 available hypnotics on the market were compared in relation with the implementation of regulations (P1: January 2017, P2: March 2017, P3: May 2017, P4: December 2017).

Results:

The decrease of the use of zolpidem is 47.4% between periods P1 and P3, and 60.8% between P1 and P4. It is partially offset by an increase in the use of other hypnotics, in particular zopiclone (+ 17.7% between P1 and P3, + 20% between P1 and P4). Overall, the consumption of all hypnotics decreased of 13.8% between January and December 2017.

Conclusion:

Early and persistent changes in clinicians' practices, on the use of zolpidem and more widely on hypnotics, may be related to the communication around regulatory change.

4. Evolution des dispensations d'hypnotiques et d'anxiolytiques dans les départements de la Corrèze, de la Creuse et de la Haute-Vienne

Considérant un report partiel des prescriptions de zolpidem vers d'autres hypnotiques, nous nous sommes demandé si des médicaments ayant une indication comme anxiolytique avaient pu représenter une autre alternative pour les prescripteurs. Pour compléter ce travail, nous avons donc conduit une étude sur les données de remboursements de médicaments hypnotiques et anxiolytiques en vue d'explorer une éventuelle augmentation de leur usage.

4.1. Type d'étude

Etude observationnelle rétrospective réalisée à partir des données de remboursement issues du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), au niveau des trois départements de l'ancienne région du Limousin, pour l'année 2017.

Le SNIIRAM est une base de données française gérée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Il recueille de manière exhaustive des données individualisées et anonymes initialement utilisées pour la facturation des dépenses de santé aux différents régimes d'Assurance Maladie, et permet leur utilisation à des fins de gestion du système de soin et de santé publique. Ses atouts sont sa réactivité, l'exhaustivité et la validité des données recensées, la taille importante de la population d'où sont issues ces données, sans « perdus de vue ». Cela en fait une base d'informations très souvent utilisée par les chercheurs travaillant dans les domaines de la gestion du système de santé, de l'évaluation des produits de santé en vie réelle, de la pharmacoépidémiologie, de l'épidémiologie et de la surveillance sanitaire. Le SNIIRAM présente aussi des limites : il est un système complexe, lourd à traiter, et des données telles que les diagnostics de consultation, les résultats d'examens ou des données sociales en sont absentes³⁸.

4.2. Données recueillies

Les données ont été fournies par le Direction Régionale du Service Médical (DRSM) Limousin Poitou Charentes. L'anonymisation et de la sécurité des données ont été respectées après la signature d'une convention entre la DRSM et le CRPV de Limoges. Les données fournies pour cette étude étaient, pour chaque mois de l'année 2017, les nombres de boîtes de chacune des spécialités d'hypnotiques et d'anxiolytiques remboursées aux bénéficiaires après un acte de délivrance de ces médicaments par des professionnels de santé exerçant dans les départements de la Corrèze, de la Creuse et de la Haute-Vienne. Il nous a aussi été fourni les nombres de bénéficiaires ayant eu un remboursement pour chacune de ces spécialités. Ces données concernent les assurés sociaux âgés de 15 ans et plus affiliés aux différents régimes d'assurance maladie (régime général, régime agricole et régimes spécialistes).

Quinze médicaments classés comme anxiolytiques et six médicaments classés comme hypnotiques ont été analysés (Tableau IVIV).

En France en 2017, 21 principes actifs étaient commercialisés pour leurs propriétés anxiolytiques ou hypnotiques. La plupart appartiennent à la famille des benzodiazépines et apparentés : il s'agit de l'alprazolam, du bromazépam, du chlordiazépoxide, du clobazam, du clorazépate, du clotiazépam, du diazépam, du loflazépate, du lorazépam, du nordazépam, de l'oxazépam, du prazépam, et des six hypnotiques que sont l'estazolam, le loprazolam, le lormétazépam, le nitrazépam, la zopiclone et le zolpidem. Les 3 autres principes actifs analysés appartiennent à différentes classes chimiques, faisant des anxiolytiques une famille thérapeutique hétérogène : il s'agit de la buspirone (agoniste sérotoninergique partiel), de l'étifoxine (augmente les transmissions GABAergiques par liaison aux récepteurs GABA_A sur un site distinct de celui des benzodiazépines), et de l'hydroxyzine (antihistaminique). Pour chaque principe actif, les spécialités prises en compte sont celles disponibles sur le marché français et destinées à être administrées par voie orale (cela comprend les formes solides comme les comprimés et les gélules, et les formes buvables) ou par voie injectable.

Tableau IV : Principales données des médicaments anxiolytiques et hypnotiques commercialisés en France en 2017

	DCI	Nom commercial du princeps	Pharmacocinétique		DDJ (mg)
			Tmax (h)	Demi-vie (h)	
Anxiolytique	Alprazolam	Xanax [®]	0,5 - 2	10 - 20	1
	Bromazépam	Lexomil [®]	0,5 - 4	20	10
	Chlordiazépoxyde	Librax [®]	1 - 2	6 - 30	30
	Clobazam	Urbanyl [®]	0,5 - 4	36	20
	Clorazépate	Tranxene [®]	1	30 - 150	20
	Clotiazépam	Veratran [®]	1	4	10
	Diazépam	Valium [®]	0,5 - 1,5	32 - 47	10
	Loflazépate	Victan [®]	1,5	77	2
	Lorazépam	Temesta [®]	0,5 - 4	10 - 20	2,5
	Nordazépam	Nordaz [®]	1,5	30 - 150	15
	Oxazépam	Seresta [®]	2	8	50
	Prazépam	Lysanxia [®]	4 - 6	30 - 150	30
	Buspirone		1 - 1,5	2 - 11	30
	Etifoxine	Stresam [®]	NC	NC	150
	Hydroxyzine	Atarax [®]	2	13 - 20	75
Hypnotique	Estazolam	Nuctalon [®]	0,25 - 0,5	17	3
	Loprazolam	Havlane [®]	1	8	1
	Lormétazépam	Noctamide [®]	3	10	1
	Nitrazépam	Mogadon [®]	2	16 - 48	5
	Zolpidem	Stilnox [®]	0,5 - 3	0,7 - 3,5	10
	Zopiclone	Imovane [®]	1,5 - 2	5	7,5

Source : Base de données publique des médicaments

NC : Non communiqué

4.3. Analyses statistiques

Pour chaque principe actif, il peut exister des spécialités se présentant sous différents dosages par unité et sous différentes formes galéniques. Pour mesurer la consommation globale de chaque médicament, nous avons utilisé la Dose Définie Journalière.

Pour chaque mois, nous avons multiplié le nombre de boîtes de chacune des spécialités qui ont fait l'objet d'un remboursement par la dose totale de principe actif qu'elles contiennent. Puis nous avons regroupé les différentes spécialités en fonction de leur principe actif, obtenant ainsi le poids de chaque principe actif remboursé chaque mois. Nous avons

divisé ces poids mensuels en principes actifs par la valeur de leurs DDJ respectives (Tableau IV). Enfin, nous avons divisé les chiffres obtenus par le nombre de jours du mois concerné. Ainsi, pour chaque principe actif et sur chacun des mois de l'année 2017, nous avons calculé un nombre de DDJ dispensées par jour.

$$\frac{\text{Dosage contenu dans chaque boîte} \times \text{nombre de boîtes remboursées}}{\text{Dose Définie Journalière} \times \text{nombre de jours que compte le mois}}$$

(Annexe 3)

Certains médicaments n'ont pas de DDJ fixée par l'OMS. Quand la DDJ d'une forme d'administration était absente, nous avons retenu la DDJ renseignée pour la voie orale : cela a été le cas pour la forme injectable du clorazépate. Lorsqu'aucune DDJ n'était renseignée pour un principe actif donné, nous avons utilisé la posologie quotidienne de prescription recommandée par le résumé des caractéristiques du produit : cela a été le cas pour l'étifoxine et le clotiazépam.

Afin d'observer l'évolution des consommations, nous avons analysé les données fournies par la méthode de la régression linéaire simple, en segmentant l'année 2017 en deux périodes avant / après avril 2017. Les données ont été traitées grâce au logiciel Microsoft Excel[®].

4.4. Résultats

Sur la période de janvier à mars 2017, nous observons dans les 3 départements du Limousin une décroissance significative du nombre de DDJ de zolpidem remboursées. Cette diminution est estimée à -157,6 DDJ/jour chaque mois (IC 95% : -239,7 à -75,5). Par opposition, le nombre de DDJ d'alprazolam remboursées augmente de manière significative, d'un coefficient estimé à 195 DDJ/jour chaque mois (IC 95% : 142,3 à 175,6), tout comme le nombre de DDJ de lorazépam remboursées, dont l'augmentation est estimée à 101,7 DDJ/jour chaque mois (IC 95% : 13,7 à 189,7). La consommation globale des anxiolytiques est elle aussi en augmentation de 595,4 DDJ/jour chaque mois (IC 95% : 129,8 à 1061,1) (Tableau V).

Sur cette courte période, l'usage des hypnotiques autres que le zolpidem, pris ensemble ou individuellement, ne semblent pas varier de façon significative. Néanmoins, on note pour

la zopiclone (+255,2 DDJ/jour chaque mois ; IC 95% : -380,8 à 891,1), l'ensemble des hypnotiques autres que le zolpidem (+392,1 DDJ/jour chaque mois ; IC 95% : -999,9 à 1784,0), et de façon moins franche le lormétazépam (+81,5 DDJ/jour chaque mois ; IC 95% : -94,1 à 257,1), que la position de l'intervalle de confiance du coefficient directeur de la droite de régression est en faveur d'une possible augmentation de leur consommation. Parmi les anxiolytiques autres que ceux déjà cités, on peut suivant le même raisonnement supposer une possible augmentation de l'usage de la buspirone (+7,6 DDJ/jour chaque mois ; IC 95% : -26,2 à 41,4), du diazépam (+72,7 DDJ/jour chaque mois ; IC 95% : -174,7 à 320,2) et de l'étifoxine (+38,4 DDJ/jour chaque mois ; IC 95% : -7,1 à 83,9).

Sur la période d'avril à décembre 2017, nous observons à nouveau une diminution significative du nombre de DDJ de zolpidem remboursées (-144,6 DDJ/jour chaque mois ; IC 95% : -203,8 à -85,4). Concernant les autres principes actifs étudiés il n'apparaît pas de variation significative de leur consommation, qu'ils soient considérés individuellement ou par classe thérapeutique.

Toutefois, au regard de la position de l'intervalle de confiance, l'existence d'un report de consommation sur la zopiclone ne peut être exclue (+80,1 DDJ/jour chaque mois ; IC 95% : -6,3 à 166,5), de même que la consommation des hypnotiques autres que le zolpidem (+114,7 DDJ/jour chaque mois ; IC 95% : -70,4 à 299,8). Néanmoins, comparativement aux trois premiers mois de l'année, ces augmentations apparaissent moindres. Il apparaît également qu'elles ne suffisent pas à compenser la diminution de la consommation de zolpidem, avec une possible diminution de la consommation globale des hypnotiques (-29,9 DDJ/jour chaque mois ; IC 95% : -233,5 à 173,7). En parallèle, on constate une plus grande stabilité dans les consommations d'anxiolytiques, voire une tendance à la baisse : la pente des droites de régression est négative pour 8 des 15 anxiolytiques étudiés, elle est aussi négative lorsqu'on considère l'ensemble des anxiolytiques (-56,5 DDJ/jour chaque mois ; IC 95% : -420,0 à 307,0).

Par rapport à la période de janvier à mars 2017, on constate sur la période d'avril à décembre 2017 que la décroissance de la consommation de zolpidem est comparable. Sur la première période, la consommation de plusieurs principes actifs augmente de façon significative ou probable, et les pentes des droites de régression sont positives pour une large majorité des principes actifs. Sur la deuxième période, il semble que la consommation continue à augmenter surtout pour la zopiclone, les pentes des droites de régressions montrant

par ailleurs une plus grande stabilité des consommations, voire une tendance à la baisse au sein de la famille des anxiolytiques.

Tableau IV : Variations mensuelles de l'usage des anxiolytiques et des hypnotiques dans le Limousin : Impact de l'obligation d'un support de prescription sécurisé pour le zolpidem (en nombre de DDJ remboursées par jour)

	Janvier à Mars 2017		Avril à Décembre 2017		
	b	(IC 95%)	b	(IC 95%)	
Anxiolytiques	Alprazolam	159,0	(142,3 à 175,6)	7,1	(-46,2 à 60,5)
	Bromazépam	76,4	(-989,6 à 1138,4)	-22,4	(-89,3 à 44,6)
	Buspirone	7,6	(-26,2 à 41,4)	-3,2	(-14,8 à 8,3)
	Chlordiazepoxide	-0,4	(-0,6 à -0,2)	0,1	(-0,3 à 0,5)
	Clobazam	4,5	(-60,8 à 69,8)	-4,5	(-11,3 à 2,3)
	Clorazépate	13,3	(-48,4 à 75,1)	-14,6	(-39,4 à 10,1)
	Clotiazépam	18,4	(-398,4 à 435,2)	-3,1	(-35,0 à 28,7)
	Diazépam	72,7	(-174,7 à 320,2)	7,4	(-8,3 à 23,2)
	Etifoxine	38,4	(-7,1 à 83,9)	9,3	(-27,9 à 46,6)
	Hydroxyzine	71,6	(-242,5 à 385,6)	-13,5	(-36,0 à 8,9)
	Loflazépate	9,2	(-58,5 à 76,9)	2,0	(-5,2 à 9,1)
	Lorazépam	101,7	(13,7 à 189,7)	-16,8	(-62,7 à 29,1)
	Nordazépam	9,2	(-39,0 à 57,4)	1,5	(-3,0 à 6,0)
	Oxazépam	17,1	(-581,5 à 615,6)	-11,1	(-80,9 à 58,7)
Prazépam	-3,2	(-456,6 à 450,2)	5,2	(-18,3 à 28,7)	
Ens. Anxiolytiques	595,4	(129,8 à 1061,1)	-56,5	(-420,0 à 307,0)	
Hypnotiques	Estazolam	24,1	(-215,3 à 263,4)	-5,2	(-24,6 à 14,2)
	Loprazolam	18,7	(-416,5 à 454,0)	10,6	(-10,7 à 31,9)
	Lormétazépam	81,5	(-94,1 à 257,1)	27,4	(-53,0 à 107,8)
	Nitrazépam	12,6	(-81,6 à 106,7)	1,8	(-4,7 à 8,3)
	Zolpidem	-157,6	(-239,7 à -75,5)	-144,6	(-203,8 à -85,4)
	Zopiclone	255,2	(-380,8 à 891,1)	80,1	(-6,3 à 166,5)
Ens. Hypnotiques sauf Zolpidem	392,1	(-999,9 à 1784,0)	114,7	(-70,4 à 299,8)	
Ens. Hypnotiques	234,4	(-1239,6 à 1708,5)	-29,9	(-233,5 à 173,7)	

b = pente de la droite de régression

5. Discussion générale

5.1. Rappel des principaux résultats

A l'été 2017, au travers de l'activité de validation pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses, nous avons ressenti que l'entrée en vigueur des mesures restreignant l'accès au zolpidem et portées par l'arrêté du 7 janvier 2017 avait entraîné un net recul de la prescription de ce médicament en milieu hospitalier. Grâce au CRPV et à la participation du réseau Vigimed, cette impression a pu être explorée par l'observation de l'évolution des volumes d'hypnotiques dispensés, en portant l'analyse à une échelle régionale.

Notre étude principale a confirmé la diminution du recours au zolpidem en secteur hospitalier. Elle nous a permis de constater que cette diminution s'amorçait avant même la mise en application des mesures de restrictions. Plusieurs mois après, la tendance ne s'était pas inversée. Enfin, elle a aussi montré un report d'usage sur d'autres hypnotiques, principalement la zopiclone. Mais ce report n'est que partiel.

De cette dernière observation, nous nous sommes demandé si les prescripteurs s'étaient orientés vers des médicaments autres que les hypnotiques pour soulager leurs patients. Pour tenter de répondre à cette question, nous avons analysé les données de remboursement des médicaments classés comme anxiolytiques et délivrés en ville. Les résultats nous montrent une diminution certaine du recours au zolpidem sur l'ensemble de l'année 2017, avec de possibles répercussions sur la consommation des autres hypnotiques, principalement la zopiclone. Sur le premier trimestre de l'année 2017, il semble exister une augmentation de la consommation des anxiolytiques, en particulier des spécialités à base d'alprazolam et de lorazépam. Néanmoins, il serait risqué de conclure à un transfert de prescription, car la période est courte et d'autres facteurs peuvent expliquer cette augmentation, comme par exemple une mauvaise météo. Après le mois d'avril, il n'apparaît pas d'augmentation de consommation des anxiolytiques.

5.2. Autres données parues dans la littérature

Le dernier état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France de l'ANSM a été publié en avril 2017. Les auteurs avaient constaté une diminution globale de la consommation des benzodiazépines entre 2000 et 2015, malgré une reprise temporaire de cette consommation entre 2010 et 2012. En 2015 et par rapport à 2012, l'utilisation de

zolpidem et de zopiclone avait diminué, suivant l'évolution de la consommation des benzodiazépines hypnotiques, elle aussi en baisse. Sur la même période, il apparaissait que les benzodiazépines anxiolytiques à demi-vie longue étaient délaissées au profit de celles à demi-vie courte⁹.

L'objectif affiché de l'arrêté du 7 janvier 2017 était de freiner la dépendance et le mésusage liés à la consommation de zolpidem : la prescription sécurisée rappelle chaque mois le risque de dépendance du médicament prescrit et rend plus difficile son obtention frauduleuse. Ses conséquences semblent avoir été plus larges.

Considérant les volumes de remboursement d'hypnotiques par les pharmacies d'officine, l'obligation d'un support de prescription sécurisé a entraîné une diminution importante de l'exposition de la population au zolpidem : près de la moitié des utilisateurs ont cessé de l'être, ce résultat variant de 29% à 47% selon les études publiées³⁹⁻⁴¹. En contrepartie, c'est principalement la consommation de zopiclone qui a augmenté, sans compenser totalement la baisse du recours au zolpidem⁴⁰⁻⁴². Le report vers d'autres hypnotiques apparaît mineur⁴². Ainsi, l'arrêté du 7 janvier 2017 a entraîné une diminution de l'exposition de la population aux hypnotiques.

L'obligation d'un support de prescription sécurisée pour le zolpidem comporte le risque d'engendrer un arrêt brutal du traitement pour les patients. Hors, un arrêt brutal de ce médicament expose le patient à un risque de survenue d'effets indésirables potentiellement graves, comme l'apparition d'un phénomène de rebond ou d'un syndrome de sevrage. Auparavant la prescription de zolpidem était limitée à 28 jours et non renouvelable. Le délai de 3 mois entre la publication de la décision des autorités sanitaires et l'application de la réforme apparaissait donc nécessaire et d'une durée raisonnable.

Ce délai a permis, aux prescripteurs lors de l'évaluation du traitement du patient, et aux pharmaciens lors de la délivrance du médicament, d'informer les patients de ce changement de règle et d'en expliquer les raisons, les alternatives possibles. Les médecins ont pu anticiper la réforme et choisir l'alternative la mieux adaptée. Pour certains, c'est un changement de molécule qui a été décidé. Le choix s'est préférentiellement porté vers la zopiclone, de manière logique car il s'agit de la molécule pharmacologiquement la plus proche du zolpidem. Pour d'autres, c'est un arrêt de la prescription médicamenteuse qui a été privilégié. Dans un contexte de diminution progressive de la consommation d'hypnotiques, le

changement de réglementation a fortement motivé la réévaluation des traitements par zolpidem et été l'occasion de proposer des alternatives, conformément aux recommandations.

Le travail présenté ici apporte comme élément nouveau le constat qu'en milieu hospitalier aussi, il y a eu une diminution importante et immédiate de la consommation de zolpidem. De façon générale, les prescripteurs hospitaliers n'ont pas attendu le mois d'avril pour réévaluer et modifier la prise en charge médicamenteuse des patients hospitalisés sous leur responsabilité. Plus spécifiquement, les psychiatres ont rapidement abandonné cet hypnotique.

Nos résultats apportent également des éléments soutenant l'hypothèse que le changement de réglementation applicable au zolpidem n'a pas eu de nette répercussion sur la consommation d'anxiolytiques.

Pour ces études, nous avons utilisé des données obtenues à partir d'un territoire d'enquête restreint au niveau régional. Le Limousin est un territoire rural, sa population est en moyenne plus âgée que dans le reste du pays, et le manque de médecins est important. Nos résultats ne sont donc pas extrapolables à un niveau national.

D'autre part, notre étude en milieu hospitalier n'a recueilli des données que sur 4 parties de l'année 2017, ne permettant pas une analyse fine des variations de consommation au cours de cette année. Pour notre étude des données du SNIIRAM, nous avons limité le recueil de nos données à l'année 2017 et n'avons donc pas pu comparer les volumes de consommation par rapport aux années précédentes. Nos résultats encouragent la réalisation d'études de plus grande puissance.

Enfin, en l'absence de données à l'échelle individuelle, nous n'avons pas pu évaluer combien de patients ont vu leurs prescriptions non renouvelées, combien ont initié un traitement par zolpidem, par hypnotique ou anxiolytique, combien ont fait le choix d'un changement de molécule. Cela aurait permis d'avoir une meilleure analyse de la réaction des prescripteurs et des patients face à cette mesure.

5.3. Conclusion générale

Dans la situation d'une dispensation en ville, le cadre fixé par l'arrêté du 7 janvier 2017 peut paraître clair dans son application. Mais, en l'absence d'obligation de stockage sécurisé,

et sans consigne relative à la mise en place d'un dispositif permettant la traçabilité de l'administration, la tâche prescrite au pharmacien s'avère plus floue lorsqu'elle concerne un patient hospitalisé ou hébergé dans un établissement médico-social.

Dans un tel contexte, la validation pharmaceutique apparaît indispensable. Mais, dans beaucoup des établissements du réseau Vigimed, elle est apparue aux pharmaciens comme insuffisante pour leur permettre de réguler le recours au zolpidem. Ainsi, et de façon concertée, ils ont aussi été amenés à modifier leur mode de gestion de cet hypnotique et à obtenir l'adhésion des prescripteurs en diffusant les informations de façon large et précoce. L'application en interne de cette réglementation a donc nécessité, de la part des professionnels, un processus de conceptualisation qui leur a permis de faire en sorte que les conditions de stockage, de prescription, de dispensation et d'administration du zolpidem permettent que les objectifs de la nouvelle réglementation soient atteints de façon satisfaisante.

La parution d'un arrêté modifiant les règles de prescriptions lorsque celle-ci est destinée à être exécutée en ville a donc aussi bousculé les habitudes des professionnels exerçant en milieu hospitalier. On peut penser que la communication faite par les autorités sanitaires autour de ce changement de réglementation, expliquant les raisons de cette décision et le but poursuivi, ont grandement participé au fait d'amener ces professionnels à réfléchir sur leurs pratiques. Si on ne peut que se réjouir du succès rencontré par la décision des autorités sanitaires, on peut néanmoins s'interroger sur son impact auprès des patients : comment ont-ils vécu l'arrêt de leur traitement par le zolpidem ? Le traitement alternatif qui leur a été proposé leur a-t-il apporté un bénéfice comparable ?

De plus, dans la même catégorie de médicaments, les benzodiazépines à visée anxiolytique ne devraient pas être prescrites plus de 12 semaines. Mais ceci n'est guère respecté au regard du poids des traitements chroniques anciens dans l'utilisation globale des benzodiazépines anxiolytiques en France⁴³. Malgré de nombreuses campagnes de promotion sur le bon usage des benzodiazépines, la problématique de surconsommation de ces médicaments reste d'actualité en France. C'est que les consommations de zolpidem et des autres benzodiazépines sont aussi le symptôme d'une société de plus en plus anxiogène. Dans ce contexte, il serait illusoire de penser que seuls des renforcements de la réglementation ne suffisent à régler ces questions complexes.

Annexe 1 : Critères diagnostiques du trouble d'insomnie chez l'adulte selon le DSM-V

<p>A. La plainte prédominante est une insatisfaction concernant la quantité ou la qualité du sommeil, accompagnée d'un ou plusieurs des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">– difficulté à initier le sommeil,– difficulté à maintenir le sommeil, caractérisée par des éveils fréquents ou des problèmes à se rendormir après un éveil nocturne,– réveil matinal précoce avec incapacité de se rendormir.
<p>B. La perturbation du sommeil est à l'origine d'une souffrance cliniquement significative ou d'une perturbation du fonctionnement diurne avec un ou plusieurs des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">– fatigue ou manque d'énergie,– somnolence diurne,– difficultés cognitives,– perturbation de l'humeur,– problème professionnel ou académique,– problème interpersonnel ou social.
<p>C. La difficulté de sommeil est présente au moins 3 nuits par semaine.</p>
<p>D. La difficulté de sommeil est présente depuis au moins 3 mois.</p>
<p>E. La difficulté de sommeil se produit en dépit de circonstances adéquates de sommeil.</p>
<p>F. L'insomnie n'est pas mieux expliquée ou ne survient pas exclusivement dans le cadre d'un autre trouble du sommeil, ou d'un autre trouble médical ou psychiatrique, et n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une médication.</p>

Annexe 2 : Synthèse des données de délivrance recueillies grâce au réseau Vigimed (en nombre de DDJ / 100 lits-jour)

Période	Moyennes du réseau Vigimed				Moyennes du groupe « Gériatrie »				Moyennes du groupe « MCO »				Moyennes du groupe « Psychiatrie »			
	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17
Estazolam	0,004	0,007	0,001	0,016	0,000	0,000	0,000	0,000	0,007	0,011	0,002	0,027	0,000	0,000	0,000	0,000
Loprazolam	0,431	0,457	0,400	0,430	0,254	0,316	0,193	0,261	0,444	0,427	0,412	0,354	0,978	1,130	1,053	1,472
Lormétazépam	4,043	3,491	3,841	3,820	3,514	3,969	4,648	3,880	3,017	2,265	3,075	2,291	12,053	9,178	5,614	12,778
Nitrazépam	0,000	0,011	0,043	0,142	0,000	0,000	0,129	0,052	0,001	0,019	0,000	0,027	0,000	0,000	0,000	1,142
Zolpidem	6,511	5,550	3,424	2,554	7,297	5,876	3,730	2,905	6,645	5,937	3,776	2,758	2,951	2,084	0,240	0,103
Zopiclone	7,427	7,916	8,745	8,910	6,443	6,745	7,821	7,983	7,556	7,975	8,885	9,075	10,094	11,654	11,142	11,163

Période	Etablissement 1				Etablissement 2				Etablissement 3				Etablissement 4			
	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17
Estazolam	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Loprazolam	0,674	1,864	0,877	0,718	2,130	2,176	3,051	2,821	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Lormétazépam	10,056	8,364	11,378	9,765	0,000	0,000	0,000	0,000	4,703	10,492	12,663	10,492	6,226	5,008	6,557	3,288
Nitrazépam	0,000	0,000	0,000	0,018	0,000	0,230	0,000	0,322	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Zolpidem	6,716	5,618	5,795	5,601	15,151	13,412	11,490	6,516	6,797	5,685	1,447	3,825	7,256	6,113	5,924	2,504
Zopiclone	10,408	12,823	10,840	10,567	11,726	10,782	14,632	19,594	12,404	11,371	13,309	13,386	8,636	9,982	10,899	5,140

Période	Etablissement 5				Etablissement 6				Etablissement 7				Etablissement 8			
	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17
Estazolam	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,247
Loprazolam	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,522	0,348	0,522	0,360	1,110	0,000	0,000	0,000
Lormétazépam	0,000	0,000	0,000	0,000	6,977	3,365	5,814	4,828	3,826	1,230	3,552	2,534	3,164	3,293	3,367	0,000
Nitrazépam	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Zolpidem	4,177	5,132	2,745	5,251	11,726	10,025	7,585	7,656	9,117	6,856	0,522	0,000	7,400	6,845	3,885	2,960
Zopiclone	6,564	4,505	5,281	5,520	17,663	14,924	14,536	17,399	5,676	6,428	11,017	8,272	3,145	8,325	7,437	8,788

Période	Etablissement 9				Etablissement 10				Etablissement 11				Etablissement 12			
	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17
Estazolam	0,089	0,137	0,026	0,094	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Loprazolam	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,887	0,739	0,489	0,409	0,000	0,000	0,000	0,047
Lormétazépam	3,310	1,798	1,571	1,858	0,320	0,177	0,684	0,960	1,398	2,000	2,421	3,637	0,663	1,290	1,327	0,822
Nitrazépam	0,010	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Zolpidem	7,206	6,818	1,628	1,159	0,000	0,000	0,000	0,000	4,376	4,751	0,193	0,375	5,121	4,270	4,616	2,131
Zopiclone	5,585	6,331	7,295	8,307	13,014	12,325	12,071	12,556	5,649	6,075	9,786	12,462	2,140	3,149	2,570	2,864

Période	Etablissement 13				Etablissement 14				Etablissement 15				Etablissement 16			
	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17
Estazolam	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Loprazolam	0,000	0,000	0,000	0,047	0,000	0,000	0,000	0,000	0,963	0,986	0,940	0,654	0,379	0,026	0,318	0,000
Lormétazépam	0,262	0,654	0,224	0,785	7,088	6,442	7,687	8,025	5,230	4,198	5,023	3,716	2,819	2,221	1,584	1,661
Nitrazépam	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,380	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Zolpidem	1,495	1,402	0,925	0,121	9,831	8,862	9,285	7,046	9,657	7,948	0,000	0,000	1,567	1,119	0,112	0,030
Zopiclone	0,467	0,056	0,252	1,322	6,580	5,750	5,600	7,290	10,827	11,956	16,378	17,519	1,345	1,982	3,153	0,955

Période	Etablissement 17				Etablissement 18				Etablissement 19				Etablissement 20			
	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17
Estazolam	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Loprazolam	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,423	0,815	1,223	0,408	0,815	1,577	2,234	1,787	3,048
Lormétazépam	4,115	4,801	5,536	2,939	3,461	1,851	1,630	1,408	0,000	0,000	0,000	1,549	21,287	16,136	9,645	24,808
Nitrazépam	0,000	0,000	0,906	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	2,365
Zolpidem	6,368	3,429	3,992	5,217	4,125	4,829	3,742	3,280	12,840	8,968	6,522	0,611	4,336	3,048	0,368	0,184
Zopiclone	6,307	7,789	7,911	5,119	3,099	3,159	3,471	3,742	4,178	5,707	6,624	8,968	18,843	21,326	19,132	22,167

Période	Etablissement 21			
	Janv. 17	Mars 17	Mai 17	Déc. 17
Estazolam	0,000	0,000	0,000	0,000
Loprazolam	0,000	0,000	0,000	0,000
Lormétazépam	0,000	0,000	0,000	0,000
Nitrazépam	0,000	0,000	0,000	0,000
Zolpidem	1,464	1,410	1,122	1,079
Zopiclone	1,709	1,485	1,453	1,848

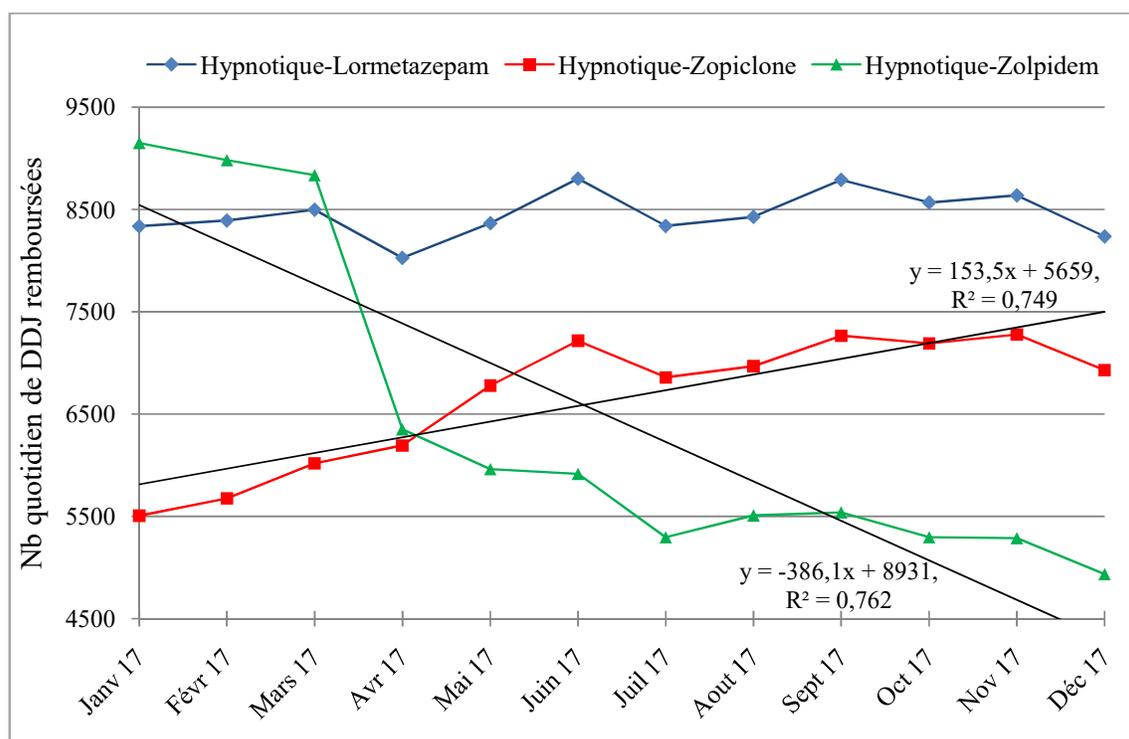
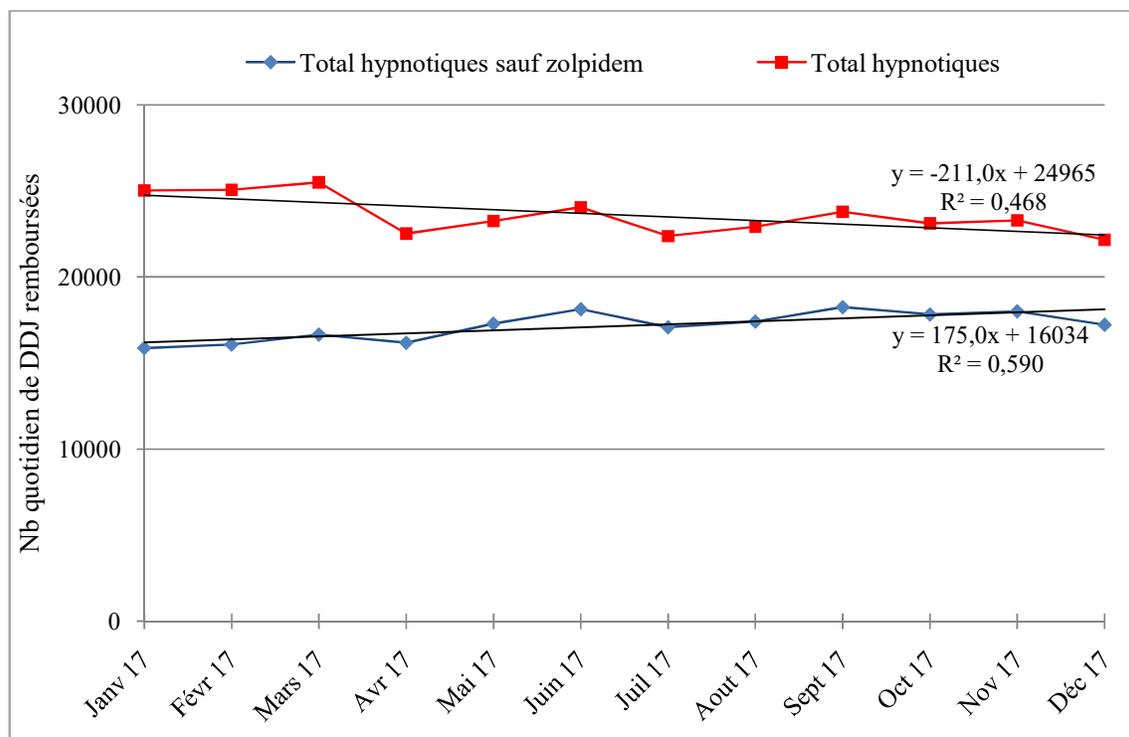
Annexe 3 : Nombre quotidien de DDJ d'anxiolytiques et d'hypnotiques remboursées après dispensation par un professionnel de santé du Limousin, 2017

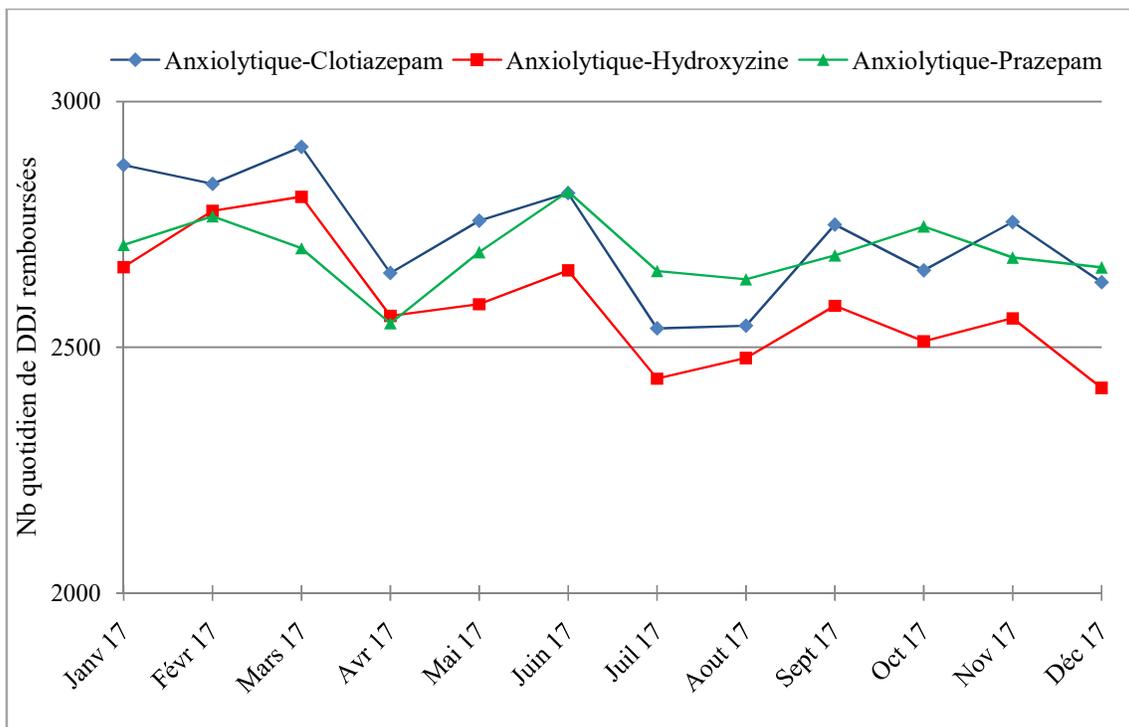
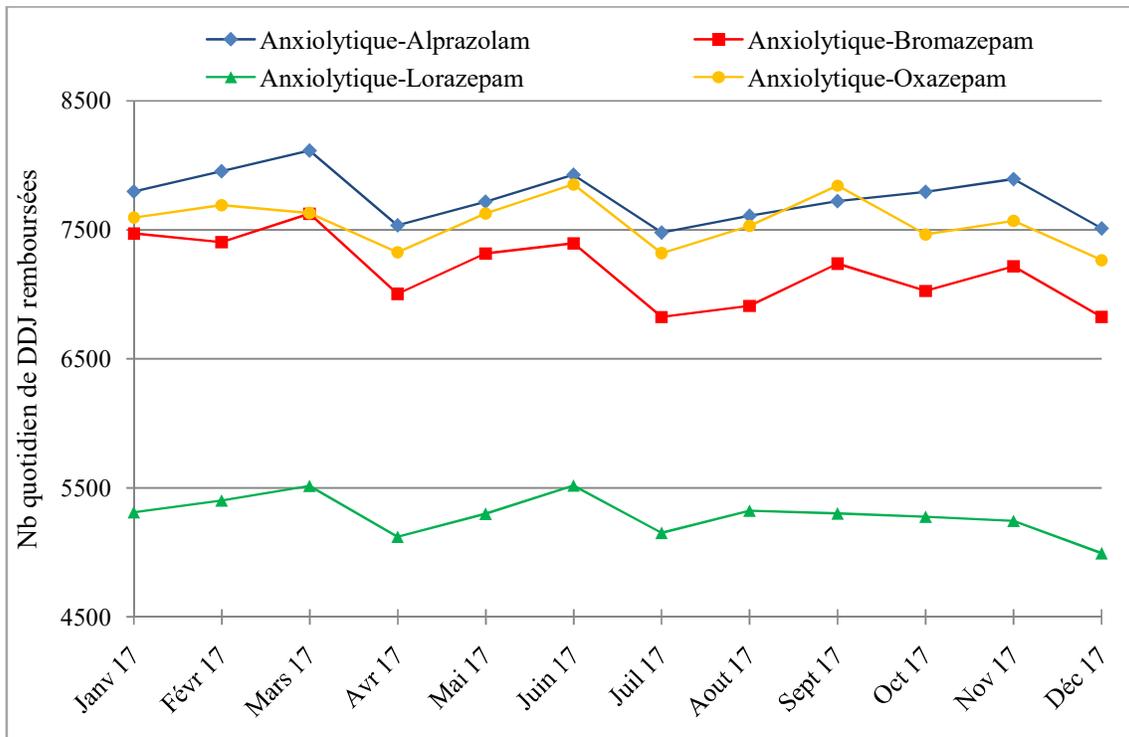
	Anxiolytique- Alprazolam	Anxiolytique- Bromazepam	Anxiolytique- Buspirone	Anxiolytique- Chlordiazepoxide	Anxiolytique- Clobazam	Anxiolytique- Clorazepate	Anxiolytique- Clotiazepam	Anxiolytique- Diazepam
Janv 17	7797,3	7473,5	105,4	4,4	724,8	2124,6	2871,3	1878,7
Févr 17	7954,0	7405,1	117,6	3,9	738,2	2146,3	2832,9	1917,7
Mars 17	8115,2	7626,2	120,7	3,5	733,8	2151,2	2908,1	2024,2
Avr 17	7534,5	7003,8	184,9	3,8	695,3	1953,7	2651,5	1982,3
Mai 17	7717,5	7317,9	261,1	2,1	725,8	1985,6	2758,1	1983,6
Juin 17	7926,5	7396,8	253,8	2,5	764,3	2116,6	2814,0	2047,9
Juil 17	7480,2	6826,6	247,3	5,3	728,5	1953,4	2538,4	1892,6
Aout 17	7608,9	6912,6	255,3	3,2	715,2	1923,1	2544,2	2060,3
Sept 17	7722,8	7238,4	263,1	5,3	720,0	2022,3	2750,0	2039,7
Oct 17	7794,4	7028,7	248,4	4,0	706,7	1982,9	2656,9	2006,2
Nov 17	7895,5	7217,4	164,9	4,7	696,8	1974,6	2755,5	2048,7
Déc 17	7513,3	6824,9	207,5	2,6	680,6	1792,5	2632,3	2029,3

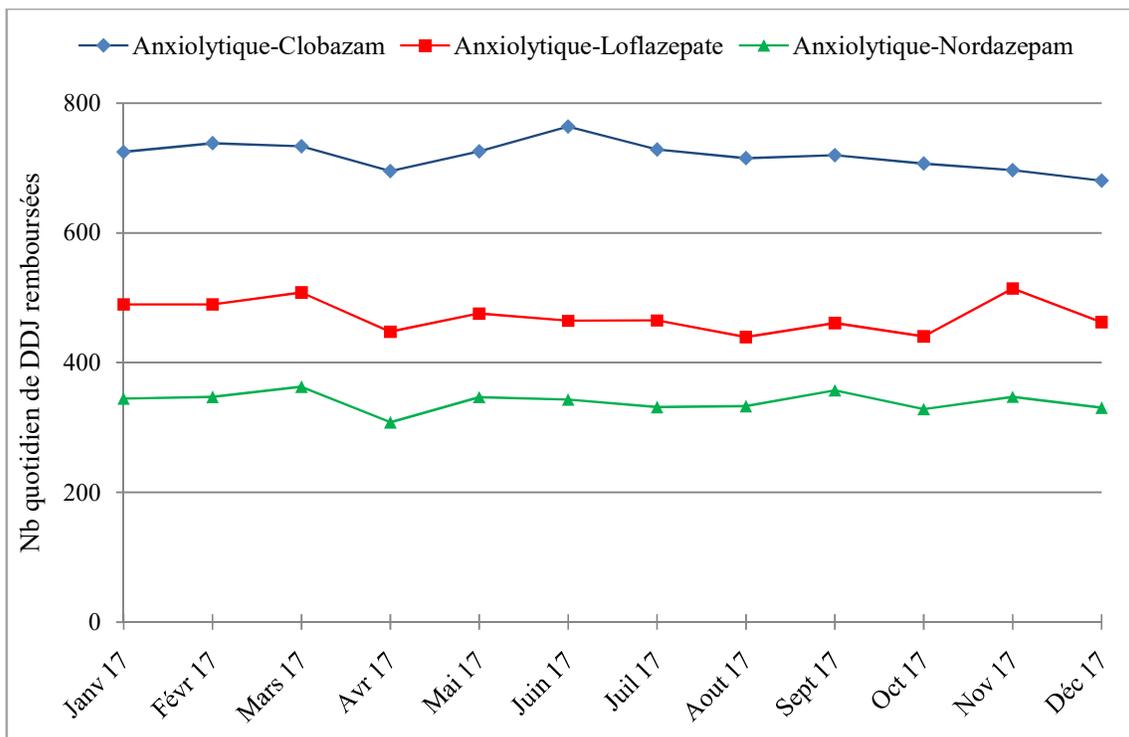
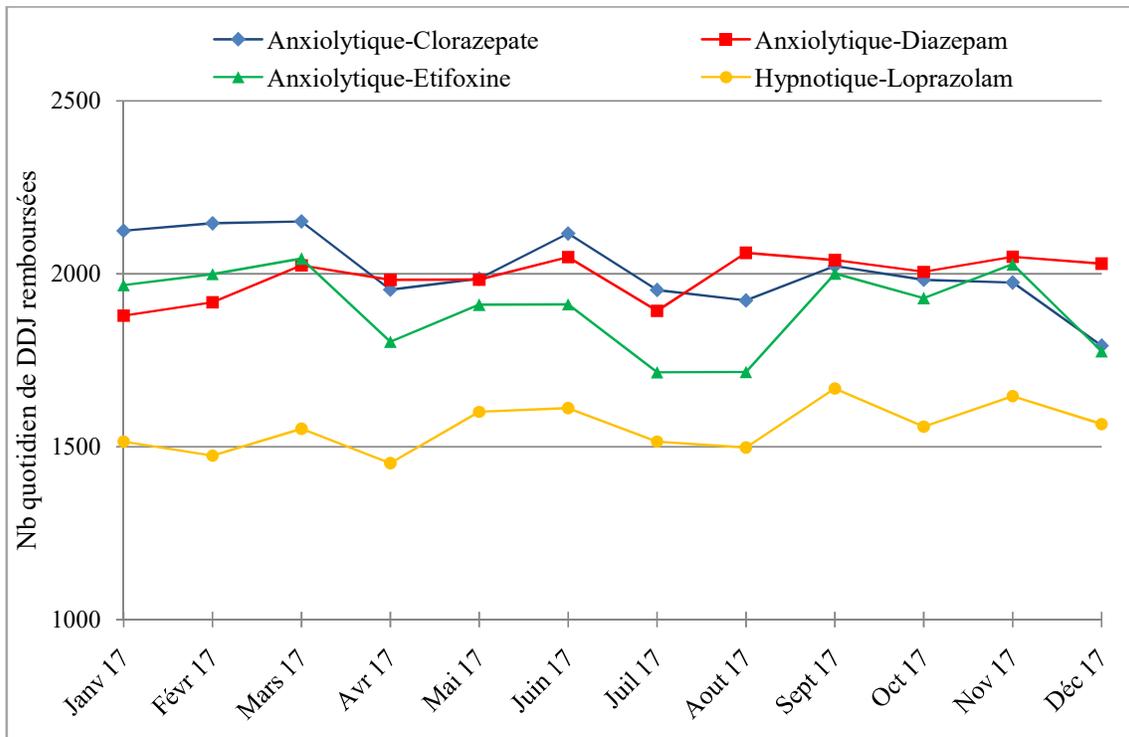
	Anxiolytique- Etitfoxine	Anxiolytique- Hydroxyzine	Anxiolytique- Loflazepate	Anxiolytique- Lorazepam	Anxiolytique- Nordazepam	Anxiolytique- Oxazepam	Anxiolytique- Prazepam	Total Anxiolytiques
Janv 17	1967,1	2663,7	489,7	5313,3	344,5	7595,1	2708,3	44061,6
Févr 17	1999,3	2778,0	489,6	5403,0	347,1	7693,8	2767,0	44593,6
Mars 17	2043,9	2806,8	508,1	5516,7	362,9	7629,3	2702,0	45252,5
Avr 17	1803,3	2564,2	448,0	5121,2	308,0	7326,4	2549,2	42130,1
Mai 17	1910,3	2588,2	476,1	5300,5	346,9	7628,8	2693,9	43696,5
Juin 17	1912,0	2656,6	465,0	5519,0	343,0	7853,8	2817,2	44888,9
Juil 17	1714,8	2436,5	465,5	5152,5	331,5	7319,5	2655,7	41748,4
Aout 17	1716,1	2478,2	439,4	5324,3	332,9	7530,8	2638,5	42483,1
Sept 17	2000,7	2585,2	461,0	5302,8	357,5	7844,3	2687,5	44000,5
Oct 17	1929,7	2512,7	440,3	5276,5	328,5	7466,9	2746,4	43129,3
Nov 17	2027,3	2559,5	514,0	5244,8	347,5	7569,2	2683,0	43703,4
Déc 17	1775,5	2417,3	462,6	4994,9	330,5	7267,3	2662,9	41593,9

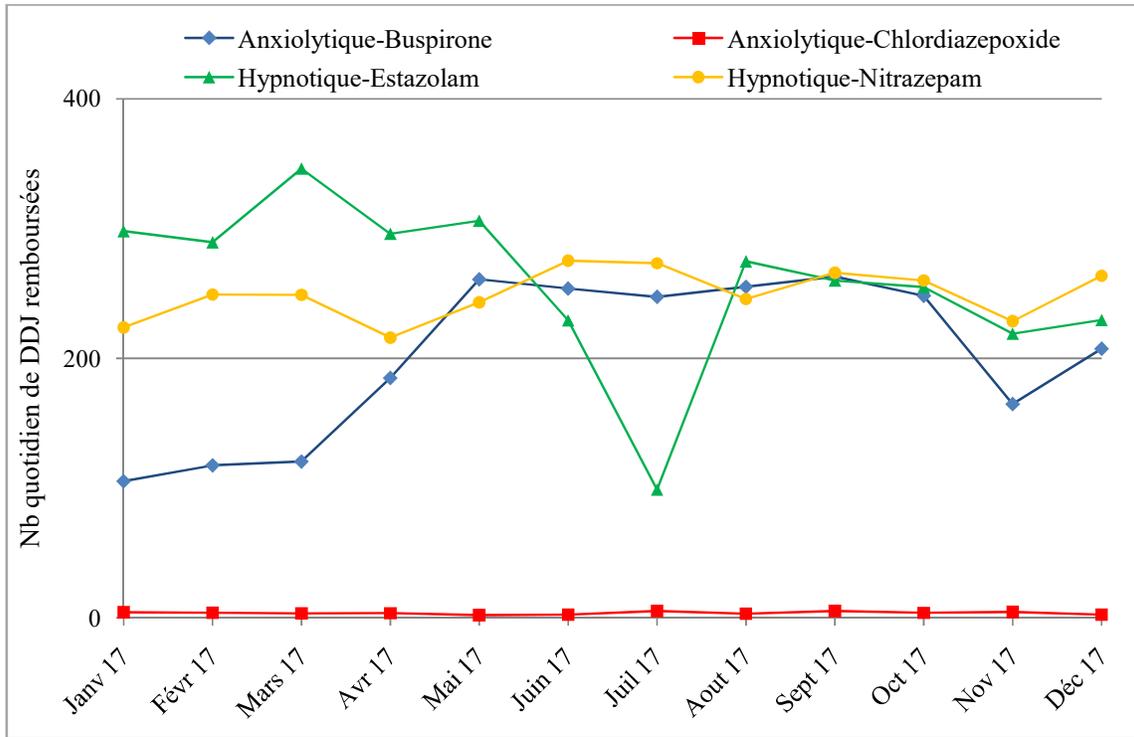
	Hypnotique- Estazolam	Hypnotique- Loprazolam	Hypnotique- Lormetazepam	Hypnotique- Nitrazepam	Hypnotique- Zopiclone	Hypnotique- Zolpidem	Total hypnotiques sauf zolpidem	Total hypnotiques
Janv 17	298,1	1514,2	8335,4	223,9	5506,6	9150,8	15878,2	25029,0
Févr 17	289,5	1473,6	8393,0	249,3	5675,1	8982,0	16080,5	25062,5
Mars 17	346,2	1551,6	8498,5	249,0	6017,0	8835,6	16662,3	25497,9
Avr 17	296,0	1452,0	8025,7	216,0	6194,5	6350,2	16184,2	22534,4
Mai 17	306,2	1601,3	8365,2	243,2	6777,4	5962,2	17293,3	23255,5
Juin 17	229,3	1611,3	8802,3	275,3	7217,4	5914,8	18135,7	24050,4
Juil 17	98,9	1514,2	8340,8	273,5	6860,8	5295,4	17088,3	22383,7
Aout 17	274,8	1496,8	8428,5	245,8	6968,2	5509,9	17414,1	22924,0
Sept 17	260,0	1668,7	8790,6	266,0	7268,0	5539,1	18253,2	23792,3
Oct 17	255,0	1557,4	8566,6	260,0	7190,8	5296,3	17829,9	23126,2
Nov 17	219,1	1646,0	8637,1	228,7	7278,4	5286,6	18009,2	23295,8
Déc 17	229,7	1565,8	8238,3	263,9	6931,9	4936,1	17229,5	22165,7

Annexe 4 : Impact du changement de réglementation sur le zolpidem, territoire de santé du Limousin, 2017









Annexe 5 : Communication orale dans le cadre du congrès 2018 de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) Lille



17^e congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique
Lille Grand Palais - 7, 8 & 9 février 2018

SFPC
Société française de pharmacie clinique

Evolution du recours aux hypnotiques après le changement de réglementation applicable aux spécialités à base de zolpidem : enquête dans un établissement de santé mentale

DI QUAL Marie
Service Pharmacie, Centre Hospitalier ESQUIROL (Limoges)
Avec la participation du Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges



2

Liens d'intérêt

- Aucun

SFPC
Société française de pharmacie clinique

Marie DI QUAL – Evolution du recours aux hypnotiques après le changement de réglementation applicable aux spécialités à base de zolpidem : enquête dans un établissement de santé mentale



Modification de la réglementation applicable aux spécialités contenant du zolpidem

3

- Enquêtes d'addictovigilance depuis 1993
 - augmentation du **nombre** et de la **sévérité** des cas **d'abus et de pharmacodépendance**

3.2. Zolpidem

Nathalie RICHARD présente un point sur les spécialités contenant du zolpidem dont la prescription sur ordonnance sécurisée sera prochainement obligatoire. Cette molécule a été traitée indépendamment des autres benzodiazépines en raison des problèmes spécifiques d'addiction et d'augmentation des doses très importants. Les enquêtes du CEIP font ressortir des dosages élevés, des injections, des utilisations par voie nasale, une procuration du médicament au marché noir, des falsifications d'ordonnances... En novembre 2013, la Commission des stupéfiants et psychotropes s'est prononcée en faveur d'une prescription sur ordonnance sécurisée du zolpidem. L'ANSM a transmis cette demande à la Direction générale de la santé (DGS) et à la Ministre en réactualisant les éléments. L'arrêté du 7 janvier 2017 est ainsi paru au *journal officiel de la République française* le 10 janvier 2017 avec une entrée en vigueur 90 jours après, soit le 10 avril 2017. Cette mesure est spécifique au zolpidem.

ANSM – Commission des Stupéfiants et psychotropes du 12/01/17

- Arrêté du 7 janvier 2017, applicable depuis le 10 avril 2017 : « assimilé stupéfiant »
 - Prescription en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée
 - Limitée à 28 jours, chevauchement interdit sauf mention expresse



Marie DI QUAL – Evolution du recours aux hypnotiques après le changement de réglementation applicable aux spécialités à base de zolpidem : enquête dans un établissement de santé mentale



Modification de la réglementation applicable aux spécialités contenant du zolpidem

4



Photos : H. GENIAUX, CHU Limoges



Marie DI QUAL – Evolution du recours aux hypnotiques après le changement de réglementation applicable aux spécialités à base de zolpidem : enquête dans un établissement de santé mentale



Quelles conséquences sur les habitudes de prescription au sein de notre établissement ?

5

- Modalités d'application de la réglementation au CH ESQUIROL (420 lits)
 - Suppression des dotations dans les armoires des US
 - Prescription sur bon de stupéfiant par un Médecin thésé
 - Délivrance après contrôle des relevés d'administration

- Informatisation de l'ensemble des prescriptions
 - Validation pharmaceutique quotidienne : ↓ nombre de prescriptions de zolpidem
 - Analyse des prescriptions d'hypnotiques référencés dans l'établissement, pour 3 jours donnés : 06/12/2016, 06/03/2017, 06/06/2017

- Elargissement de l'analyse : CRPV et Réseau Vigimed
 - Quantités totales d'UCD délivrées par la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) de notre établissement et par les PUI d'établissements participants
 - 4 périodes de 1 mois avant / pendant / après l'annonce de la modification de la réglementation.



Marie DI QUAL – Evolution du recours aux hypnotiques après le changement de réglementation applicable aux spécialités à base de zolpidem : enquête dans un établissement de santé mentale



Quelles conséquences sur les habitudes de prescription au sein de notre établissement ?

6

Evolution du nombre d'UCD délivrées

	Loprazolam 1 mg	Lormetazepam 1 mg	Zolpidem 10 mg	Zopiclone 3,75 mg	Zopiclone 7,5 mg
■ 09/01/17 au 05/02/17	88	655	364	33	296
■ 06/03/17 au 02/04/17	6	516	260	109	406
■ 02/05/17 au 28/05/17	74	368	26	245	610
■ 04/12/17 au 31/12/17	0	386	7	68	188

Evolution du nombre de prescriptions

	Loprazolam 1 mg	Lormetazepam 1 mg	Zolpidem 10 mg	Zopiclone 3,75 mg	Zopiclone 7,5 mg
■ 06/12/2016	3	18	31	3	19
■ 06/03/2017	2	14	13	7	18
■ 06/06/2017	2	13	3	15	36



Marie DI QUAL – Evolution du recours aux hypnotiques après le changement de réglementation applicable aux spécialités à base de zolpidem : enquête dans un établissement de santé mentale

- Zolpidem ↓
- Zopiclone ↑
- Tendance : Lormetazepam et hypnotiques en général ↓ (à confirmer)



Quelles conséquences sur les habitudes de prescription en milieu hospitalier : Extension des données grâce au réseau VIGIMED

7

Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges



SFPC
2013

Marie DI QUAL – Evolution du recours aux hypnotiques après le changement de réglementation applicable aux spécialités à base de zolpidem : enquête dans un établissement de santé mentale



Le réseau VIGIMED

8

- Réseau rassemblant les Pharmaciens correspondants de Pharmacovigilance de certains établissements des départements de la Corrèze, Creuse, Haute-Vienne et Indre.
- Fonctionnement : échanges bilatéraux entre le CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) de Limoges et les établissements de santé afin de créer une dynamique des demandes de renseignements et encourager la notification spontanée
- Objectif : lutter contre la iatrogénie médicamenteuse et promouvoir le bon usage des médicaments dans chaque établissement de santé

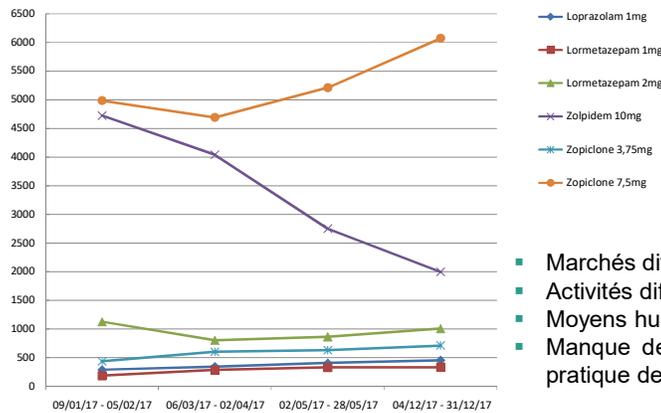
SFPC
2013

Marie DI QUAL – Evolution du recours aux hypnotiques après le changement de réglementation applicable aux spécialités à base de zolpidem : enquête dans un établissement de santé mentale



Quelles conséquences sur les habitudes de prescription en milieu hospitalier : Extension des données grâce au réseau VIGIMED

9



Evolution du nombre d'UCD délivrées au sein des établissements participants

Limites :

- Marchés différents
- Activités différentes
- Moyens humains et techniques différents
- Manque de précisions sur la mise en application pratique de la réglementation en milieu hospitalier

=> Différences de politiques entre les établissements



Marie DI QUAL – Evolution du recours aux hypnotiques après le changement de réglementation applicable aux spécialités à base de zolpidem : enquête dans un établissement de santé mentale



Conclusion

10

- Application d'une réglementation plus stricte
 - ▶ Diminution forte de la prescription de zolpidem
 - ▶ Diminution globale des prescriptions d'hypnotiques
 - ▶ Report des prescriptions suivant le type d'établissement vers : zopiclone, (lormetazepam)
- Report possible du mésusage sur le zopiclone ?

▪ Et en Ville ?



Marie DI QUAL – Evolution du recours aux hypnotiques après le changement de réglementation applicable aux spécialités à base de zolpidem : enquête dans un établissement de santé mentale



Merci pour votre attention

Contacts

Mail : mariedigual@hotmail.fr

Site internet du CRPV : <http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/>

Sur Twitter : @crpv_Limoges

@reseau_crpv



@SFPCOfficiel

#SFPC18



www.sfpc.eu



Bibliographie :

1. Ministère des Solidarités et de la Santé (consulté le 02/07/2020). Mésusage [en ligne]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr>
2. WHO Expert Committee on Drug Dependence (1998 : Geneva, Switzerland), World Health Organization. WHO Expert Committee on Drug Dependence : thirty-first report. World Health Organization; 1999.
3. Chan-Chee C, Bayon V, Bloch J, Beck F, Giordanella J-P, Leger D. Épidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2011;59(6):409-22.
4. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep Complaints Among Elderly Persons: An Epidemiologic Study of Three Communities. *Sleep*. 1995;18(6):425-32.
5. Makhoul MM, Ayoub AI, Abdel-Fattah MM. Insomnia symptoms and their correlates among the elderly in geriatric homes in Alexandria, Egypt. *Sleep Breath*. 2007;11(3):187-94.
6. Blain H, Dauvilliers Y. Troubles du sommeil fréquemment observés chez le sujet âgé. *Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*. 2010;10(55):6-13.
7. Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, Ancoli-Israel S, Buysse DJ, Kryger MH, et al. Evidence-Based Recommendations for the Assessment and Management of Sleep Disorders in Older Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;(57):761–789.
8. Haute Autorité de Santé (consulté le 05/05/2020). Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Recommandations pour la pratique clinique. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr>
9. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Saint Denis: ANSM; 2017.
10. Bacon E, Viennot F. Le système complexe des récepteurs GABA-benzodiazépine. *Med Sci*. 1990;6(8):770.
11. Tan KR, Rudolph U, Lüscher C. Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends in Neurosciences*. 2011;34(4):188-97.
12. Chua HC, Chebib M. GABA A Receptors and the Diversity in their Structure and Pharmacology. In: *Advances in Pharmacology*. Elsevier; 2017. p. 1-34.
13. Fitzgerald AC, Wright BT, Heldt SA. The behavioral pharmacology of zolpidem: evidence for the functional significance of $\alpha 1$ -containing GABAA receptors. *Psychopharmacology*. 2014;231(9):1865-96.

14. Ministère des Solidarités et de la Santé (consulté le 05/05/2020). STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
15. Nicholson AN, Pascoe PA. Hypnotic activity of an imidazo-pyridine (zolpidem). *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1986;21(2):205-11.
16. EMA (European Medicines Agency) (consulté le 03/05/2020). Nouveaux conseils pour minimiser le risque de diminution de l'appétit et de la vigilance mentale le matin suivant la prise de zolpidem [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/>
17. Peglow S, Prem V, McDaniel W. Treatment of Catatonia With Zolpidem. *JNP*. 2013;25(3):E13-E13.
18. Javelot H, Michel B, Steiner R, Javelot T, Cottencin O. Zolpidem test and catatonia. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(6):699-701.
19. Sayadnasiri M, Rezvani F. Treatment of Catatonia in Frontotemporal Dementia: A Lesson From Zolpidem Test. *Clinical Neuropharmacology*. 2019;42(5):186-7.
20. Amorim E, McDade EM. Rapidly-progressive catatonia responsive to zolpidem in a patient with ovarian teratoma-associated paraneoplastic encephalitis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016;30:136-8.
21. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Assessment report for Zolpidem-containing medicinal products. Londres: EMA (European Medicines Agency); 2014. Rapport n°EMA/418370/2014.
22. Clauss RP, Guldenpfennig WM, Nel HW, Sathekge MM, Venkannagari RR. Extraordinary arousal from semi-comatose state on zolpidem. *S Afr Med J*. 2000;90(1):68-72.
23. Mathieu S, Autret K, Arnould A, Travers C, Charveriat S, Vandenhelsken C, et al. Traitement de l'apathie par Zolpidem (Stilnox®) : deux études de cas en double insu versus placebo. *Ann Phys Rehabil Med*. 2011;54(S1):e209.
24. Commission des stupéfiants et psychotropes. Compte-rendu de la séance du 21 novembre 2013. ANSM; 2013.
25. Krystal AD, Erman M, Zammit GK, Soubrane C, Roth T. Long-Term Efficacy and Safety of Zolpidem Extended-Release 12.5 mg, Administered 3 to 7 Nights Per Week for 24 Weeks, in Patients With Chronic Primary Insomnia: A 6-Month, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study. *Sleep*. 2008;31(1):79-90.
26. Cadet-Tairou A, Canarelli T, Escots S, Facy F, Lanfumey-Mongredien L, Lapeyre-Mestre M, et al. Médicaments psychotropes : Consommations et pharmacodépendances. Paris: Les éditions Inserm; 2012. 586 p.
27. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Saint Denis: Afssaps; 2012.

28. CEIP Toulouse (consulté le 01/07/2020). OSIAP - Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible [En ligne]. Disponible sur: <http://www.addictovigilance.fr/osiap>
29. ANSM (consulté le 01/07/2020). Soumission chimique [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/>
30. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. 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. JORF n° 0008 du 10 janvier 2017.
31. Ministère de l'emploi et de la Solidarité. Arrêté du 1er février 2001 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale. JORF n° 0032 du 7 février 2001 p. 2073.
32. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (consulté le 08/05/2020). Rohypnol (flunitrazépam) 1 mg - Arrêt de commercialisation - Point d'information [En ligne]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
33. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (consulté le 10/07/2020). Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020 [En ligne]. Oslo, Norway; 2019. Disponible sur: <https://www.whocc.no/>
34. Seys B, Houben P, Marchal J, Spago B, Vansnick L. Qu'est-ce que la DDD ? Revue de la Médecine Générale. 2001;(188):457-8.
35. Fabien Toutlemonde (directeur). Les établissements de santé - édition 2019. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques. 2019. 193 p. (Panoramas de la DREES).
36. Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie. La situation des EHPAD en 2017. Analyse de la gestion des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes et de la prise en charge des résidents. Paris: CNSA; 2019.
37. Bergman U, Christenson I, Jansson B, Wiholm B-E. Auditing hospital drug utilisation by means of defined daily doses per bed-day a methodological study. Eur J Clin Pharmacol. 1980;17(3):183-7.
38. Alla F. Le Sniiram, un outil pour la recherche et la santé publique. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 2015;63S:S51.
39. 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(2):e0228495.
40. 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. European Journal of Clinical Pharmacology. 2020;76(1):89-95.
41. Chambost E, Chappuy M. Impact de la nouvelle réglementation du zolpidem – enquête dans la circonscription départementale du Rhône. Pharm Hosp Clin. 2018;53(4):288-300.

42. Rousselot N, Pariente A, Mansiaux Y, Victorri-Vigneau C. Impact of Secured Prescription Implementation for Zolpidem on Hypnotics Use in France: A Time-Series Analysis on National Data. *Ann Fam Med.* 2020;18(4):345-8.
43. Bénard-Larivière A, Pariente A. Usages et mésusages des benzodiazépines en population en France. *La Presse Médicale.* 2018;47(10):878-81.

IMPACT OF THE RESTRICTION OF THE ACCESS CONDITIONS TO DRUGS WITH ZOLPIDEM ON THE CONSUMPTION OF HYPNOTICS IN THE LIMOUSIN REGION (FRANCE)

ABSTRACT

Background: In April 2017, the French Ministry of Health has restricted the access conditions to drugs with zolpidem by making compulsory the use of secure prescription medium. Pharmacists in health facilities in Limousin relayed information to prescribers and organized the compliance of their management of zolpidem-based drugs with the new regulation, before its entry into force.

Objective: To assess the impact of this measure on the consumption of zolpidem and other hypnotics in hospitals in the Limousin region, and on the consumption of anxiolytic benzodiazepines.

Method: Repeated cross-sectional study carried out with a network of pharmacovigilance correspondent pharmacists from 21 health facilities in Limousin. The volumes dispensed of 6 hypnotics were compared in relation with the implementation of regulations (P1: January 2017, P2: March 2017, P3: May 2017, P4: December 2017). Complementary retrospective study on data from the Système National d'Information Inter-régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), for all reimbursed hypnotics and anxiolytics from January to December 2017 in Limousin Region, comparing evolutions of volumes dispensed by pharmacies before / after the change of status.

Results: In health facilities, the decrease of the use of zolpidem (-47.4% between P1 and P3, -60.8% between P1 and P4) is partially offset by an increase in the use of other hypnotics, in particular zopiclone (+ 17.7% between P1 and P3, + 20% between P1 and P4). Consumption of the 6 hypnotics decreased of 13.8% between P1 and P4. There is no increase in the consumption of anxiolytics after April 2017 (-56.5 DDD / day each month, 95% CI = -420.0 to 307.0).

Conclusion: Early and persistent changes in clinicians' practices, on the use of zolpidem and more widely on hypnotics, may be related to the communication around regulatory change.

IMPACT DE L'ARRETE DU 7 JANVIER 2017 MODIFIANT LA REGLEMENTATION CONCERNANT LA PRESCRIPTION ET LA DISPENSATION DU ZOLPIDEM SUR LA CONSOMMATION DES HYPNOTIQUES DANS LE TERRITOIRE DE SANTE DU LIMOUSIN

RESUME

Contexte : Depuis avril 2017, la prescription et la dispensation du zolpidem sont soumises en partie à la réglementation des stupéfiants. Les pharmaciens exerçant dans les établissements hospitaliers (ES) du Limousin ont précocement relayé l'information aux prescripteurs et organisé la mise en conformité de leur gestion des médicaments à base de zolpidem.

Objectif : Evaluer l'impact de cette mesure sur la consommation du zolpidem et autres hypnotiques dans les ES du Limousin, et sur la consommation des benzodiazépines anxiolytiques à l'échelle du territoire.

Méthode : Etude transversale répétée menée grâce à un réseau de pharmaciens correspondants de pharmacovigilance de 21 ES du Limousin, comparant les volumes dispensés de 6 hypnotiques par rapport à la mise en place de la réglementation (P1 : janvier 2017, P2 : mars 2017, P3 : mai 2017 et P4 : décembre 2017). Etude complémentaire rétrospective réalisée à partir des données issues du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), comparant l'évolution des volumes d'hypnotiques et d'anxiolytiques dispensés en 2017 par les officines du Limousin avant / après le changement de statut.

Résultats : Au sein des ES, la diminution du recours au zolpidem (-47,4% entre P1 et P3, -60,8% entre P1 et P4) est partiellement compensée par une augmentation de l'utilisation d'autres hypnotiques, en particulier de la zopiclone (+17,7% entre P1 et P3, +20% entre P1 et P4). La consommation d'hypnotiques en général a diminué de 13,8% entre P1 et P4. En ville, il n'y a pas d'augmentation de la consommation des anxiolytiques après avril 2017 (-56,5 DDJ/jour chaque mois, IC95% = -420,0 à 307,0).

Conclusion : La communication autour du changement de réglementation semble avoir entraîné une modification des pratiques des cliniciens de façon précoce et durable, sur l'utilisation du zolpidem et plus largement sur les hypnotiques.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Zolpidem, Hypnotique, Benzodiazépine, Contrôle des médicaments et des Stupéfiants, Etablissements de santé

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse III
35 chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE Cedex

Directeur de thèse : Pr Marie-Laure LAROCHE