

La prévalence de l'utilisation du zolpidem en France a été divisée par deux après la mise en place de tablettes de prescription sécurisées en 2017: une étude de cohorte imbriquée dans la base de données SNDS

Pascal Caillet, Morgane Rousselet, Marie Gerardin, Pascale Jolliet, Caroline Victorri-Vigneau

Publié: 19 février 2020 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228495>

Abstrait

Notre objectif était de quantifier l'impact sur l'utilisation du zolpidem de l'obligation mise en place en France en 2017 d'utiliser des carnets de prescription sécurisés pour le prescrire. Nous avons mené une étude de cohorte au sein de la base de données française SNDS. Les patients âgés de plus de 18 ans ont été considérés pour l'inclusion. Le nombre d'utilisateurs courants et d'épisodes d'incidents d'utilisation de zolpidem ont été comparés avant la modification de la loi (du 1er juillet 2016 au 1er janvier 2017) et après (du 1er juillet 2017 au 1er janvier 2018). Un utilisateur prévalent était un patient qui a été remboursé pour le zolpidem au moins une fois. Un épisode incident d'utilisation de zolpidem a été défini par une première administration de zolpidem sans aucune administration préalable au cours des six mois précédents. En ce qui concerne la prévalence des utilisateurs de zolpidem, nous avons observé une diminution de 2,79% (IC95%: 2,75-2,83) à 1,48% (1,44-1,51), avec un nombre de patients qui ont arrêté de le prendre après le changement de loi étant environ 4,3 fois plus élevé que le nombre de patients qui ont commencé. Nous avons observé une association négative entre la période de changement post-loi (OR = 0,52 (0,51–0,53)) et la probabilité de recevoir du zolpidem, en tenant compte du sexe, du vieillissement, du faible revenu et des maladies chroniques. Nous avons observé une diminution de 183 épisodes de traitement pour 100 000 mois assurés en moyenne à 79 épisodes pour 100 000 mois assurés, avec un ratio du taux d'incidence (TRI) égal à 0,43 (0,38-0,49). L'utilisation de blocs de prescription sécurisés semble avoir réduit l'exposition de la population française au zolpidem. 53)) et la probabilité de recevoir du zolpidem, en tenant compte du sexe, du vieillissement, du faible revenu et des maladies chroniques. Nous avons observé une diminution de 183 épisodes de traitement pour 100 000 mois assurés en moyenne à 79 épisodes pour 100 000 mois assurés, avec un ratio du taux d'incidence (TRI) égal à 0,43 (0,38-0,49). L'utilisation de blocs de prescription sécurisés semble avoir réduit l'exposition de la population française au zolpidem.

Citation: Caillet P, Rousselet M, Gerardin M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C (2020) La prévalence de l'utilisation du zolpidem en France a été divisée par deux après la mise en place de blocs de prescription sécurisés en 2017: étude de cohorte imbriquée dans la base de données SNDS PLoS ONE 15 (2): e0228495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228495>

Editeur: Cesario Bianchi, Universidade de Mogi das Cruzes, BRÉSIL

Reçu: 5 août 2019; **Accepté:** 16 janvier 2020; **Publié:** 19 février 2020

Copyright: © 2020 Caillet et al. Il s'agit d'un article en libre accès distribué sous les termes de la [licence d'attribution Creative Commons](#), qui permet une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support, à condition que l'auteur et la source d'origine soient crédités.

Disponibilité des données: Les données sont disponibles auprès de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) pour les chercheurs qui remplissent les critères d'accès aux données confidentielles. Celles-ci sont édictées par la Commission nationale française d'application des lois sur la protection des données (Commission Nationale Informatique et Libertés). En conséquence, les données sont disponibles après avoir obtenu l'autorisation légale de l'Institut français des Données de Santé (à l'adresse <https://www.indsante.fr/>) et de la Commission nationale française des lois sur la protection des données (Commission Nationale Informatique et Liberté; CNIL, <https://www.cnil.fr/>).

Financement: Ce travail a été financé par l'institution française de l'ANSM (AAP-2017-027) et le CHU de Nantes. Les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte et l'analyse des données, la décision de publier ou la préparation du manuscrit.

Intérêts concurrents: les auteurs ont déclaré qu'il n'y avait pas d'intérêts concurrents.

introduction

Le zolpidem, médicament hypnotique commercialisé en France depuis 1987 (Stilnox[®]) est une imidazopyridine qui se lie au site de liaison des benzodiazépines sur les récepteurs GABA-A. Il est hautement sélectif pour le récepteur du sous-type $\alpha 1$ et les premiers essais cliniques n'ont rapporté aucun signe d'abus ou de dépendance [1, 2]. En conséquence, le zolpidem a été commercialisé comme un médicament plus sûr que les benzodiazépines, en particulier en ce qui concerne les problèmes de dépendance.

Le premier rapport de cas décrivant la dépendance au zolpidem est apparu dans la littérature en 1993 [3]. Les autorités sanitaires françaises (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé; ANSM) ont lancé une étude officielle en 2002 pour évaluer le potentiel de dépendance du zolpidem. Cette étude a été menée par le Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Nantes (CEIP). Les 3 principales missions du PIEC sont de collecter des données et d'évaluer le potentiel de dépendance des drogues psychoactives identifiées, de fournir des informations sur le risque d'abus ou de dépendance

aux substances psychoactives et de mener des recherches. Les résultats ont mis en évidence le potentiel de dépendance élevé du zolpidem et identifié 2 populations distinctes parmi les patients dépendants. Le premier type recherche des effets stimulants paradoxaux en prenant des doses élevées pendant la journée. Le deuxième type comprend les patients dépendants qui ont été traités pour l'insomnie, mais qui [4]. En conséquence, le résumé des caractéristiques du produit du zolpidem a été complètement modifié en 2004, avec l'inclusion de la phrase: «Une pharmacodépendance peut se matérialiser même à des doses thérapeutiques, et / ou pour les sujets qui ne présentent pas de facteur de risque individualisé» [1]. En juin 2012, une mise à jour de ces données a trouvé les mêmes résultats, mais a suggéré une augmentation du nombre et de la gravité des cas, avec une prise de dose particulièrement élevée. Par ailleurs, le zolpidem est de plus en plus impliqué dans les fausses fiches de prescription, étant présent dans 29% des cas de contrefaçon signalés dans l'enquête française sur les ordonnances suspectes pouvant indiquer un abus (OSIAP pour « *Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible* ») sur la période 2009-2012 [5].

Au vu de ces résultats, la prescription de zolpidem sur des carnets sécurisés a été proposée par la Commission nationale des stupéfiants et des substances psychotropes. Les blocs de prescription sécurisés contiennent des feuilles de prescription spécifiques qui sont protégées contre la falsification et qui doivent être utilisées par les médecins lors de la prescription de stupéfiants. Le 11 janvier 2017, l'ANSM a décrété qu'à partir du 10 avril 2017, la prescription de zolpidem devait se faire avec de tels blocs de prescription sécurisés afin de limiter les risques d'abus et de détournements. De plus, cette prescription doit désormais afficher le nombre d'unités thérapeutiques, la quantité et la posologie écrites en entier et pour une durée maximale de 28 jours. L'objectif de l'étude ZORRO (ZOLpidem et le renforcement de la régulation des ordonnances de prescription) était d'évaluer l'impact global de l'obligation d'utiliser des plaquettes de prescription sécurisées pour le zolpidem. Le présent travail visait à évaluer l'impact de cette mesure sur le nombre de consommateurs de zolpidem.

matériaux et méthodes

Conception expérimentale

Cette étude est une étude prospective observationnelle utilisant le système français de données de santé (SNDS) [6], menée par le service Addictovigilance du CHU de Nantes. L'étude a été fondée sur une subvention de l'ANSM (AAP-2017-027) et a été suivie par un comité de pilotage pluridisciplinaire composé de pharmacologues, psychiatres spécialisés en addiction, pharmacoépidémiologistes et médecins généralistes (GP).

Participants et résultats

L'échantillon de l'étude comprenait tous les patients de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB). EGB est un 1/97^{ème} échantillon représentatif du SNDS. Le SNDS relie plusieurs bases de données existantes: la base de données nationale des sinistres du *Système National d'Informations Interrégimes de l'Assurance Maladie; SNIIRAM*; la base de données nationale des hôpitaux (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information; PMSI) et le Registre national des décès (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès; CepiDC). Le SNDS couvre plus de 98% de la population française (66 millions de personnes) de la naissance (ou de l'immigration) au décès (ou à l'émigration), même en cas de changement de profession ou de retraite. Les données sont individuelles et anonymes. Le SNDS contient un dossier longitudinal des rencontres médicales, des diagnostics hospitaliers et des livraisons de médicaments par rapport aux demandes de soins ambulatoires, y compris tous les médicaments remboursés, des informations issues des résumés de sortie de l'hôpital et la date du décès.

Le résultat principal était de quantifier le nombre de consommateurs de zolpidem et le taux d'initiation du traitement par le zolpidem avant et après la mise en œuvre de la prescription sécurisée. Le résultat secondaire était l'identification des facteurs associés à la consommation de zolpidem après le changement de loi.

Collecte de données

La population cible de notre recherche était les consommateurs de zolpidem inclus dans l'EGB âgés de plus de 18 ans. Un utilisateur prévalent a été défini comme un patient se faisant rembourser au moins une fois pour le zolpidem et un épisode incident d'utilisation de zolpidem a été défini comme un patient recevant une première livraison de zolpidem sans accouchement préalable au cours des 6 mois précédents.

Deux périodes ont été utilisées: (i) la période 1 du 1er juillet 2016 au 1er janvier 2017, reflétant la consommation de zolpidem avant le changement de loi (ii) la période 2 du 1er juillet 2017 au 1er janvier 2018 reflétant l'état d'équilibre de la consommation de zolpidem après le changement de loi.

Les variables rassemblées dans la base de données incluaient l'âge à l'inclusion, le sexe, les informations sur la CMUc active (pour «Couverture médicale universelle complémentaire», qui indique le statut de faible revenu permettant le remboursement intégral des dépenses de santé), et la présence d'une maladie chronique *via l'* enregistrement en la liste des bénéficiaires du régime des maladies chroniques (ALD pour «Affections de Longue Durée»).

Questions éthiques

Cette étude a été approuvée par le Comité français de protection des personnes (*Comité de Protection des Personnes* , CPP, référence d'approbation 2018-A01070-35) et le Comité de protection des données nationales et libertés (référence d'approbation 918201). L'étude a été enregistrée sur www.clinicaltrials.gov sous la référence NCT03584542. Le protocole de l'étude est disponible sous forme de publication ouverte [7].

analyses statistiques

Les prévalences ont été décrites avec leurs estimations ponctuelles et leurs intervalles de précision à 95%. La comparaison des prévalences entre les deux périodes a été réalisée avec un test de McNemar. Considérons les probabilités d'arrêter respectivement le traitement en période 2 lorsque vous êtes un consommateur en période 1 (p_{stop}) et de commencer le traitement en période 2 lorsque vous n'avez pas consommé en période 1 (p_{start}). L'hypothèse nulle du test est $p_{\text{stop}} = p_{\text{start}}$. Le risque alpha a été fixé à 5% et le seuil de signification statistique à 5%. Cette analyse a été faite sur l'ensemble de données contenant uniquement les patients présents dans la base de données EGB sur les 2 périodes. Une analyse de sensibilité a été menée en recodant les patients manquants dans une période en tant que non-consommateurs dans la période considérée. Les incidences ont d'abord été décrites en construisant des taux d'initiation de traitement pour 100 000 assurés par mois (patient-mois). La description des tendances des incidences a ensuite été menée à travers la construction de ratios de taux d'incidence (TRI) ajustés pour la période de temps avec un modèle binomial négatif.

Afin d'étudier les effets des facteurs de confusion potentiels de l'effet du changement de loi, une régression logistique a été menée. Les variables à inclure dans le modèle ont été définies *a priori* et incluent la période (avant vs après le changement de loi), l'âge en 2016, le sexe, le fait d'être sous un régime CMUc ou un régime ALD. L'âge a été introduit dans le modèle par intervalles de classe car l'hypothèse d'un effet constant du vieillissement sur la probabilité de recevoir du zolpidem quelle que soit la strate d'âge dans laquelle se trouvent les patients était peu susceptible d'être respectée pour cette variable. L'adéquation du modèle aux données a été vérifiée graphiquement. Les dépendances entre les observations chez un même patient au cours des deux périodes de temps ont été gérées par l'utilisation d'équations d'estimation généralisées (GEE), avec l'utilisation d'un estimateur de variance robuste afin de faciliter la convergence et d'améliorer la précision des intervalles de confiance. Toutes les analyses ont été effectuées avec SAS 9.4 (SAS Institute, Caroline du Nord, USA).

Résultats

Description du participant à l'étude

Les caractéristiques de la population présente dans la base de données chaque année sont décrites dans le [tableau 1](#). Si une augmentation globale de la taille de la population est observée, les caractéristiques sont restées similaires entre les deux périodes, avec une population présentant un sex-ratio de 0,96, âgée de 41 ans en moyenne à l'inclusion, un sixième bénéficiant du régime ALD et 6% bénéficiant un schéma CMUc.

Period	July 1, 2016 to January 1, 2017	July 1, 2017 to January 1, 2018
Number of patients	545,478	552,935
Age at inclusion (mean, SD)	50.0 (19.1)	50.1 (19.2)
Male	48.4	48.5
ALD Status	20.0	20.3
CMUc Status	4.9	4.8
Zolpidem consumers (N, % (IC95%))	15,222; 2.79% (2.75–2.83)	8,165; 1.48% (1.44–1.51)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228495.t001>

Tableau 1. Caractéristiques de la population.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228495.t001>

Résultat primaire

Prévalence.

Concernant la variation de la prévalence des consommateurs de zolpidem, nous avons observé une baisse de 2,79% à 1,48% ([tableau 1](#)). Cette variation de prévalence semble s'expliquer principalement par un nombre élevé de baisses de traitement, avec un nombre de patients arrêtant la consommation entre les 2 périodes (n = 9018) environ 4,3 fois plus élevé que le nombre de patients débutant pendant la période 2 (n = 2107) ([Tableau 2](#)). L'analyse de sensibilité a montré des résultats très similaires ([tableau du tableau S1](#)).

Consumer in period 1	Consumer in period 2		Total
	No	Yes	
No	520,397 (96,81%)	2,107 (0,39%)	522,504 (97,21%)
Yes	9,018 (1,68%)	6,004 (1,12%)	15,022 (2,79%)
Total	529,415 (98,49%)	8,111 (1,51%)	537,526 (100,00%)

Mc Nemar's Test: Chi-Square 4293,2064; DF 1; p-value <0.0001

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228495.t002>

Tableau 2. Test de Mc Nemar concernant les changements dans les consommations de prévalence.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228495.t002>

Incidences.

En ce qui concerne la variation de l'incidence des nouveaux traitements par zolpidem, nous avons observé une diminution de 57% de l'incidence des nouveaux épisodes de traitement entre la période 1 et la période 2 (de 183 à 79 initiations de traitement pour 100000 mois assurés respectivement), avec un taux d'incidence (TRI) de 0,43 (0,38–0,49) ([Fig 1](#)). L'annonce de la mesure n'était pas associée à une diminution statistiquement significative du nombre d'initiatives de traitement (TRI = 0,92 (0,79–1,08) en comparant la période 1 par rapport à la période de janvier 2017 à avril 2017). La diminution n'est devenue statistiquement significative que lorsque l'application de la mesure est devenue obligatoire (TRI = 0,40 (0,34–0,47) en comparant la période 1 à la période d'avril 2017 à juillet 2017).



Fig 1. Taux d'initiation au zolpidem entre juillet 2016 et janvier 2018.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228495.g001>

Résultat secondaire

Évaluation des facteurs liés à la consommation.

Les caractéristiques de la population incluse dans le modèle et les résultats sont décrits dans le [tableau 3](#). En ce qui concerne l'âge, les valeurs des rapports de cotes (OR) allaient de 2,05 (1,86 à 2,27) pour la comparaison des 30-40 ans vs 18-30 ans à 8,86 (8,09-9,69) pour la comparaison ≥ 70 ans vs 18-30 ans. Il y avait également une association positive entre le fait d'être une femme, de bénéficier de l'ALD ou de la CMUc, et la probabilité de recevoir du zolpidem. Au contraire, une forte association négative a été observée entre la période post-changement de loi (OR = 0,52 (0,51–0,53)) et la probabilité de recevoir du zolpidem.

Variable	2016 (Size, %)	2017 (Size, %)	Adjusted Odds Ratio (CI95%)
Age			
18 < 30	90,052 (16,8)		Reference
30 < 40	90,210 (16,8)		2,05 (1,86–2,27)
40 < 50	94,202 (17,6)		3,75 (3,42–4,12)
50 < 60	90,632 (16,9)		5,74 (5,25–6,28)
60 < 70	80,537 (15,0)		7,20 (6,58–7,88)
≥ 70	89,802 (16,8)		8,86 (8,09–9,69)
Study period relative to the change in law			
Before			Reference
After			0,52 (0,51–0,53)
Sex (Female vs Male)			
Male	259,165 (48,4)		Reference
Female	276,440 (51,6)		1,67 (1,61–1,72)
Chronic disease (ALD)			
No	430,649 (80,4)	423,929 (79,2)	Reference
Yes	104,956 (19,6)	111,676 (20,8)	1,98 (1,91–2,05)
Low income (CMUc)			
No	509,072 (95,0)	510,700 (95,4)	Reference
Yes	26,533 (5,0)	24,905 (4,6)	2,02 (1,90–2,14)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228495.t003>

Tableau 3. Résultats de la régression logistique multiple sur des patients présents dans les deux périodes et âgés de 18 ans ou plus en 2016 (N = 535 605).

Être un consommateur est prédit.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228495.t003>

Discussion

Nous avons constaté que le changement de loi intervenu début 2017 concernant la prescription de zolpidem était concomitant à la réduction de moitié de la prévalence des utilisateurs de zolpidem. Cette association était indépendante de l'âge, du sexe, de la souffrance d'une maladie chronique octroyant une ALD, et d'être suffisamment précaire pour bénéficier du dispositif CMUc. Nous avons également observé que l'incidence des nouveaux épisodes de traitement par le zolpidem a diminué de moitié après la promulgation de la loi.

La principale force de cette étude est que nous avons fourni des données récentes au niveau de la population dans un échantillon représentatif de la base de données nationale exhaustive sur les remboursements. La validité et l'utilité de cette base de données dans les études pharmaco-épidémiologiques ont déjà été étudiées et validées, et l'analyse de grandes bases de données médico-administratives offre les avantages de l'exhaustivité des patients et de l'échantillon d'étude impartial [6]. La principale limitation est l'absence totale d'informations cliniques, par exemple concernant les effets recherchés et ressentis par les patients, la modification des voies d'administration, la tolérance et le sevrage. Nous n'avons pas non plus d'informations sur les stratégies thérapeutiques utilisées pour réduire l'utilisation du zolpidem. Comme nous nous appuyons sur une base de données médico-administrative de remboursement, nous n'avons aucune information sur l'usage de drogues illégales ou l'achat de zolpidem ou d'autres thérapies. Une étude complémentaire sur le terrain est actuellement en cours pour documenter ces points [7].

Ces premiers résultats ont montré que l'application de l'usage des feuilles de prescription sécurisées avait un effet sur l'exposition de la population au zolpidem. Puisqu'il existe des indices indiquant que l'abus de médicaments d'ordonnance varie en fonction de la disponibilité du médicament concerné [8], nos résultats suggèrent que le changement de loi pourrait être efficace pour limiter l'entrée de nouveaux utilisateurs dans l'abus ou la dépendance. Ces résultats concordent avec les observations des pharmaciens de première ligne, bien que dans une zone plus restreinte [9]. Parmi les 235 pharmacies répondantes du Rhône français, la dispensation de zolpidem a diminué en moyenne de 41,8%. Sur les mêmes fenêtres temporelles, les dispensations de zopiclone pour les dosages de 3,75 et 7,5 mg ont augmenté respectivement de 18,4 et 16,7%. Nos résultats concordent également avec une autre étude utilisant la base de données de l'Assurance Maladie. Un an après l'information de l'ANSM sur la mesure, la prévalence de remboursement du zolpidem chez les personnes ayant bénéficié d'au moins un remboursement de médicament hypnotique est passée de 26,0% à 18,4%, tandis que la prévalence du remboursement de la zopiclone est passée de 18,0% à 28,3% [10].

Cet impact a largement dépassé son objectif initial, *i.e.* réduire la population des utilisateurs abusifs de zolpidem. Du point de vue des praticiens, cela pourrait s'expliquer au moins en partie par les multiples manières dont ils se sont approprié cette réforme.

Premièrement, la communication des autorités sanitaires concernant les motivations de la mesure a fourni des informations importantes concernant les risques associés au traitement par le zolpidem [11 , 12]. Suite à ces informations, un réajustement par le praticien du rapport bénéfice / risque du traitement au moment de sa première prescription ou de son renouvellement aurait pu avoir lieu et aurait également pu déclencher des discussions ouvertes sur les consommations chroniques des patients. Pour les patients estimant que leur consommation n'avait aucun effet négatif, le fait qu'un changement de réglementation se soit produit pour des motifs de contrôle de la mauvaise utilisation aurait pu être un outil utile pour les médecins dans leur discussion pour prouver le contraire. Ils ont pu être en mesure de rendre les patients initialement réticents à arrêter leur consommation de zolpidem plus conscients de leur utilisation problématique et d'accepter une tentative de réduction progressive des doses. Tout cela aurait pu conduire à une détection et une prise en charge accrues des troubles liés à l'usage de substances, y compris le sevrage sous surveillance médicale [13].

Deuxièmement, cette réforme a ajouté des contraintes au processus de prescription d'un médicament souvent utilisé en pratique clinique. La mise en œuvre d'une alternative moins lourde sur le plan administratif (par exemple la zopiclone) est à prévoir, quel que soit le profil des patients traités, car les consultations de médecine générale durent en moyenne 15 minutes en moyenne [14] et une prolongation de cette durée pour des raisons purement administratives peut ne pas être acceptable du point de vue d'un praticien. Ce type d'optimisation du temps de consultation semble d'autant plus plausible que les médecins sont souvent sur-sollicités.

De plus, l'ajout de contraintes sur le processus de prescription semble avoir plus d'impact sur la diminution de l'exposition aux médicaments que la simple information des médecins sur un risque spécifique [15] (ex: restreindre la population cible en ajoutant une contre-indication vs accroître la sensibilisation aux risques en ajoutant des précautions de sécurité dans le résumé du produit d'un médicament) [16]. Une approche multidimensionnelle plus appropriée pourrait avoir un impact spécifique sur les sous-groupes cibles, sans déborder sur d'autres populations pour lesquelles la prescription du médicament aurait pu être utile.

Du point de vue des patients, les profils d'utilisateurs récréatifs et d'automédication peuvent avoir connu des adaptations différentes face au resserrement réglementaire. À titre d'exemple, les utilisateurs récréatifs peuvent être passés à d'autres drogues pires que le zolpidem, ce qui peut avoir rendu la mesure contre-productive dans cette sous-population spécifique. L'impact réel sur les patients souffrant de dépendance au zolpidem est encore largement méconnu et les données SNDS ne permettent pas de documenter précisément ce point. Cependant, les principes de gestion de la dépendance avec les «médicaments z» tels que le zolpidem et la zopiclone sont les mêmes que ceux de la gestion de la dépendance aux benzodiazépines [17]. Un point intéressant serait de suivre l'utilisation d'autres thérapies alternatives (par exemple zopiclone, benzodiazépines) pour mieux comprendre la diminution de l'utilisation du zolpidem après la mesure. Une autre piste pourrait être de surveiller les changements de comportement inadéquat, tels que les achats chez le médecin et l'utilisation de doses excessives, qui se sont déjà avérés utiles pour étudier l'abus de médicaments à l'aide de la base de données SNDS [13 , 18]. Ces enquêtes sont actuellement menées. Tous ces points sont cruciaux pour évaluer si le changement de loi a eu un effet bénéfique, à la fois en termes de santé individuelle et de santé publique.

Concernant les associations entre consommation de zolpidem et sexe, âge avancé, faibles revenus et présence de comorbidités, elles sont cohérentes avec ce qui a déjà été observé en 2015 sur des données issues de la même base de données, mais analysées par une autre équipe [19]. Ces associations sont également observées dans d'autres contextes, ce qui suggère que celles-ci ne sont pas spécifiques à la population française [20 , 21]. Il est à noter que le zolpidem est le médicament hypnotique le plus fréquemment prescrit chez les personnes âgées [19], pour qui le risque de dépendance est élevé [22 , 23]. Des études sur l'évolution de la consommation dans cette population spécifique sont nécessaires.

Des blocs de prescription sécurisés ont déjà été mis en place en France pour d'autres médicaments comme le flunitrazépam en 2001 et le clonazépam en 2011. Ces mesures réglementaires ont d'abord été mises en place pour réduire les abus, mais ont finalement eu des implications plus larges: réduire l'exposition globale au médicament en question et changer toutes les autres prescriptions de médicaments hypnotiques (par exemple, passer à d'autres médicaments) [19 , 24].

L'abus, l'abus ou la dépendance au zolpidem est un problème mondial [25 - 27]. En France, les évolutions réglementaires telles que l'ajout de contraintes de prescription semblent avoir un impact plus important sur les prescriptions que l'information des médecins. Les blocs de prescription sécurisés utilisés pour la prescription de zolpidem pourraient être reproduits dans d'autres pays qui doivent faire face à ce problème de santé publique. L'information des patients peut être un autre moyen efficace de réduire l'utilisation du zolpidem et en particulier dans les pays où la publicité sur les médicaments est autorisée (par exemple aux États-Unis). En effet, l'impact attendu peut être considérablement modifié par la couverture médiatique de la décision de santé publique mise en œuvre [28 - 30].

Conclusions

La mise en vigueur de l'utilisation de fiches de prescription sécurisées semble avoir diminué l'exposition de la population française au zolpidem. Des études complémentaires sur le transfert de la consommation vers d'autres médicaments et l'évolution du type de consommation (chronicité et usage problématique) sont actuellement menées à l'aide du SNDS. En complément de l'utilisation des données médico-administratives, une étude de terrain auprès de consommateurs problématiques est toujours en cours pour évaluer cliniquement les impacts de la mesure. Tous ces éléments réunis forment une approche la plus originale à ce jour quant à l'évaluation d'une mesure visant à limiter les abus hypnotiques à l'échelle d'un pays.

Renseignements à l'appui

Tableau S1. Test de Mc Nemar concernant l'évolution des consommations de prévalence (analyse de sensibilité).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228495.s001>

(DOC)

Remerciements

Nous remercions Pierre Loué et Marion Istvan pour leur contribution à ces travaux.

Références

1. Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Jolliet P. Preuve d'abus et de dépendance au zolpidem: résultats de l'enquête du réseau du Centre français d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64: 198-209. pmid: 17324242
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
2. Holm KJ, Goa KL. Zolpidem: une mise à jour de sa pharmacologie, de son efficacité thérapeutique et de sa tolérance dans le traitement de l'insomnie. *Drogues*. 2000; 59: 865-889. pmid: 10804040
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
3. Bruun TG. [Potentiel d'abus pendant l'utilisation et psychose de sevrage après un traitement par le zolpidem hypnotique (Stilnoct)]. *Ugeskr Laeg*. 1993; 155: 2711-2713. pmid: 7786333
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
4. Victorri-Vigneau C, Gérardin M, Rousselet M, Guerlais M, Grall-Bronnec M, et al. Une mise à jour sur l'abus et la dépendance du zolpidem. *J Addict Dis*. 2014; 33: 15-23. pmid: 24467433
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
5. Jouanjus E, Guernec G, Lapeyre-Mestre M, Réseau Français d'Addictovigilance. Prescriptions médicales falsifiées par les patients: un suivi national de 12 ans pour évaluer le détournement de médicaments sur ordonnance. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018; 32: 306-322. pmid: 29436015
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

6. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, et al. Bases de données des réclamations du système national de santé en France, SNIIRAM et EGB: de puissants outils de pharmacoépidémiologie. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017; 26: 954–962. pmid: 28544284
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- sept.** Gérardin M, Rousselet M, Caillet P, Grall-Bronnec M, Loué P, et al. Analyse de la base de données de l'Assurance Maladie et étude de terrain portant sur l'impact des carnets de prescription sécurisés sur la consommation de zolpidem et le mésusage des sédatifs: protocole de l'étude ZORRO. *BMJ Open.* 2019; 9: e027443. pmid: 31256026
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
8. McCabe SE, West BT, juge en chef Teter, juge en chef Boyd. Tendances de l'usage médical, du détournement et de l'usage non médical des médicaments sur ordonnance chez les étudiants de 2003 à 2013: Relier les points. *Addict Behav.* 2014; 39: 1176-1182. pmid: 24727278
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
9. Chambost E, Chappuy M. [Impact de la nouvelle réglementation zolpidem - enquête dans le département du Rhône.] *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.* 2018; 53 (4): 288–300.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
- dix.** Touchard J, Sabatier P, Airagnes G, Berdot S, Sabatier B. Conséquences de la nouvelle réglementation de prescription de zolpidem: une étude de cohorte de la base de données nationale française de la santé. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019. pmid: 31608425
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
11. [Prescription obligatoire de zolpidem sur ordonnance sécurisée — Point d'information — ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.]. [cité le 6 février 2020]. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prescription-obligatoire-du-zolpidem-sur-ordonnance-securisee-Point-d-Information>
12. Zolpidem (Edluar[®], Stilnox[®] et génériques): nouvelles conditions de prescription et de délivrance - Lettre Cher Professeur de Santé - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité le 6 février 2020]. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Zolpidem-Edluar-R-Stilnox-R-et-generiques-nouvelles-conditions-de-prescription-et-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
13. Victorri-Vigneau C, Feuillet F, Wainstein L, Grall-Bronnec M, Pivette J, et al. Caractérisation pharmaco-épidémiologique de l'utilisation du zolpidem et de la zopiclone. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69: 1965-1972. pmid: 23877252
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
14. Chambonet JY, Barberis P, Peron V. Combien de temps durent les consultations en médecine générale française? *Journal européen de pratique générale.* 2000; 6: 88–92.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
15. Kesselheim AS, Donneyong M, Dal Pan GJ, Zhou EH, Avorn J, et al. Changements dans la prescription et l'utilisation des ressources de santé après les communications de la FDA sur la sécurité des médicaments concernant les médicaments contenant du zolpidem. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017; 26: 712–721. pmid: 28449404
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
16. Victorri-Vigneau C, Marais M, Veyrac G, Chaslerie A, Pivette J, et al. [Réactivité et communication des décisions de pharmacovigilance des autorités sanitaires aux professionnels de la santé: exemples de pergolide et de célécoxib.] *Thérapies.* 2007; 62: 513-517.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
17. Brett J, Murnion B. Gestion de l'abus et de la dépendance aux benzodiazépines. *Aust Prescr.* 2015; 38: 152–155. pmid: 26648651
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
18. Victorri-Vigneau C, Basset G, Jolliet P. Comment un nouveau programme de sensibilisation des professionnels de santé a entraîné une diminution de 14% des patients utilisant des doses excessives de psychotropes dans l'ouest de la France. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62: 311-316. pmid: 16506046
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Benard A, Billioti de Gage S, Cavalié P, Chatila K, Collin C, et al. [État de la consommation de benzodiazépines en France]. ANSM; 2017. [cité le 6 février 2020]. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
20. Shukla L, Bokka S, Shukla T, Kandasamy A, Chand P, et al. Benzodiazépine et dépendance au «médicament Z»: données d'un centre de soins tertiaires. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2017; 19: 0–0. pmid: 28207998
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
21. Jasuja GK, Reisman JI, Weiner RS, Christopher ML, Rose AJ. Différences entre les sexes dans la prescription de zolpidem dans la Veterans Health Administration. *Suis J Manag Care.* 2019; 25: e58 à e65. pmid: 30875172.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
22. Pourshams M, Malakouti SK. Abus de Zolpidem et dépendance chez un patient âgé souffrant de trouble dépressif majeur: un rapport de cas. *Daru.* 2014; 22: 54. pmid: 25012623
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
23. Spyridi S, Diakogiannis I, Nimatoudis J, Iacovidis A, Kaprinis G. Zolpidem dépendance chez un patient gériatrique: un rapport de cas. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57: 1962–1963. pmid: 19807814

[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

24. Victorri-Vigneau C, Basset G, Bourin M, Jolliet P. [Impacts de la nouvelle réglementation flunitrazépam sur la consommation d'hypnotiques]. *Thérapie*. 2003; 58: 425–430. pmid: 14682191
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
25. Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019; 22: 270-277. pmid: 30722037
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
26. Jang Y, Song I, Oh IS, Shin JY. Tendence sur douze ans de l'utilisation du zolpidem et non-respect par les médecins de la durée recommandée: une étude de la base de données nationale coréenne de l'assurance maladie. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019; 75: 109-117. pmid: 30280207
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
27. Schonmann Y, Goren O, Bareket R, Comaneshter D, Cohen AD, et al. Usage hypnotique chronique à 10 ans - la marque compte-t-elle? *Eur J Clin Pharmacol*. 2018; 74: 1623–1631. pmid: 30090968
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
28. Grilli R, Freemantle N, Minozzi S, Domenighetti G, Finer D. Interventions dans les médias de masse: effets sur l'utilisation des services de santé. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; CD000389.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
29. Bou-Karroum L, El-Jardali F, Hemadi N, Faraj Y, Ojha U, et al. Utiliser les médias pour influencer l'élaboration des politiques de santé: une revue systématique intégrative. *Implémentez Sci*. 2017; 12. pmid: 28420401
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
30. Woloshin S, Schwartz LM, Dejene S, Rausch P, Dal Pan GJ, et al. Couverture médiatique des communications de la FDA sur la sécurité des médicaments à propos du Zolpidem: une analyse quantitative et qualitative. *J Health Commun*. 2017; 22: 365–372. pmid: 28339323
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)