

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par

Aurèle Valon

Présentée et soutenue publiquement le 16 janvier 2015

ÉVALUATION
DES MODALITÉS DE CONSOMMATION
DU ZOLPIDEM
DANS UNE POPULATION AMBULATOIRE

Président de thèse : Monsieur le Professeur Alain Pineau,
PU-PH Pharmacologie-Toxicologie

Directeur de thèse : Madame le Docteur Caroline Vigneau
MCU-PH, Pharmacologie clinique

Membres du jury : Monsieur le Docteur Jean Yves Guillet
Médecin Addictologue, Médecin généraliste
Madame le Docteur Florence Bodic
Docteur en pharmacie

Remerciements

Je remercie Monsieur le Professeur Alain PINEAU, qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, et pour ses conseils avisés lors de mes choix d'orientation. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression sincère de mes remerciements et de mon profond respect.

Je remercie Madame le Docteur Caroline VICTORRI-VIGNEAU, Maître de Conférence en Pharmacologie clinique, pour ses conseils judicieux, sa gentillesse, sa disponibilité et sa patience. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes remerciements.

Je remercie Madame le Docteur Florence BODIC, Pharmacien titulaire, d'avoir accepté de faire partie de mon jury, de m'avoir accueillie au sein de son équipe officinale lors de mes études et de son soutien lors de ma recherche d'emploi.

Je remercie le Docteur Jean Yves GUILLET, pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je remercie toute l'équipe du CEIP-A de Nantes, Pour la formation reçue au cours de mes stages hospitaliers, qui m'a permis de réaliser cette thèse, et pour tous les bons moments passés au sein du centre.

Je remercie les pharmaciens titulaires qui m'ont reçu avec bienveillance pour mes stages au sein de leur officine : Mr et Mme Franchot de la Pharmacie de la Forêt, Mme Hirzmann de la Pharmacie de l'Erdre. À ces remerciements, je joins naturellement tous les membres de leur équipe officinale qui m'ont accueillie et apporté leur aide lorsque j'en avais besoin.

Je remercie Monsieur le Docteur Le Forestier, qui m'a fait confiance en m'accueillant au sein de son équipe et qui m'a permis d'acquérir de l'expérience professionnelle. Je joins à ces remerciements toute l'équipe, ainsi que Martine et Laëtitia.

Je remercie ma famille ; mes parents, qui m'ont permis de faire ces études, et pour les valeurs qu'ils m'ont transmises ; mon frère le Petit Prince et ma petite sœur Chichinou qui savent profiter des bons moments passés ensemble et mes grands-parents. Je joins à ces remerciements Thybaud et Marion.

Je remercie Matthieu, pour la vie que l'on construit ensemble, pour tout l'amour et le bonheur qu'il m'apporte.

Je remercie mes amies, Lucie, Marie, Marion, et Mélanie, pour avoir grandi les unes au contact des autres, pour tous les moments passés ensemble et tous ceux qui viendront.

Je remercie ma binôme Laure Anne, sans qui ces années auraient été différentes. « Binôme un jour, binôme toujours. »

Je remercie les amis rencontrés pendant ces années Agathe et Camille, Julian et François, Maïlis, Anne Lise, Chloé, Fanny, et mes amis d'ostéo Antoine, Mathieu, Virgil... et les autres, pour toutes ces heures à réviser, rire, et discuter.

Table des matières

Introduction	10
I. Contexte du travail	11
A. Notion de consommation problématique	11
1. Introduction	12
2. L'abus et la dépendance	17
3. Neuro -biologie et -adaptation de la dépendance	20
B. Les benzodiazépines et apparentés	21
1. Les benzodiazépines	21
2. Les apparentés aux benzodiazépines	25
C. Le zolpidem	26
1. Données épidémiologiques	26
2. Pharmacologie	26
3. Modalité de prescription et recommandations	32
4. zolpidem et dépendance	33
II. Étude de la consommation de zolpidem dans la population générale	43
A. Matériel et méthode	43
1. Objectif de l'enquête	43
2. Investigateurs	43
3. Population étudiée	43
4. Recueil des données	44
B. Résultats	49
1. Analyse descriptive	49
2. Analyse comparative	75
III. Discussion	81
Conclusion	96
Liste des annexes	97
Références bibliographiques	98

Tables des tableaux :

Tableau 1: Critères de sévérité de l'insomnie	28
Tableau 2: Caractéristiques des 46 cas rapportés dans la littérature entre 1993 et 2003	36
Tableau 3: Caractéristiques des 32 cas rapportés de la littérature en 2011.....	39
Tableau 4: Caractéristiques des 19 cas rapportés dans la littérature en 2013	40
Tableau 5: Situations professionnelles et personnelles	51
Tableau 6: Pathologies associées.....	52
Tableau 7: Antécédent de dépendance et autre consommation problématique.....	54
Tableau 8: Autres substances problématiques licites.....	55
Tableau 9: Pourcentage de patients utilisant ce mode d'obtention ou ayant un comportement de transgression	59
Tableau 10: Nombre et pourcentage de patients non tolérants en fonction de la durée de prise.....	61
Tableau 11: Nombre et pourcentage de patients tolérants en fonction de leur durée de prise.	62
Tableau 12: Syndrome de sevrage à l'arrêt.....	64
Tableau 13: Conséquences négatives sur la santé	65
Tableau 14: Nombre et pourcentage de patients présentant cet item positif.....	66
Tableau 15: Pourcentage de patients par item positif.....	67
Tableau 16: Pourcentage de patients présentant les items renseignés	68
Tableau 17: Description générale des populations < ou \geq à 65 ans	72
Tableau 18: Comparaison des conséquences négatives en fonction des populations	73
Tableau 19: Comparaison générale des populations < à 3 items positifs ou non.....	75
Tableau 20: Comparaison du pourcentage d'items positifs dans les populations < ou \geq à 65 ans.....	77
Tableau 21: Test du Chi ² : Dépendance entre l'âge et les conséquences sur la santé.....	78
Tableau 22: Type de syndrome de sevrage en fonction du sexe des patients	79
Tableau 23: Test du Chi ² : Conséquences négatives en fonction du sexe.....	80
Tableau 25: Caractéristiques de notre enquête.....	87

Table des figures :

Figure 1: Schéma du réseau national d'addictovigilance [2]	12
Figure 2: Définition officielle de l'abus selon le DSM-IV	18
Figure 3: Définition officielle de la dépendance selon le DSM-IV [6].....	20
Figure 4: Structure générale des benzodiazépines.....	22
Figure 5: Pharmacologie des récepteurs GABA-A	23
Figure 6: Structure chimique du zolpidem.....	42
Figure 7: Organigramme représentant la population étudiée	49
Figure 8: Graphique de la répartition de la population en fonction de l'âge	50
Figure 9: Graphique du pourcentage de patients en fonction de la durée de prise.....	57
Figure 10: Graphique du pourcentage de patients en fonction de la dose.....	58
Figure 11: Graphique du pourcentage de patients non tolérants en fonction de leur durée de prise.	62
Figure 12: Graphique du nombre de patients tolérants en fonction de leur durée de prise.....	63
Figure 13: Graphique du pourcentage de patients en fonction du nombre d'items positifs.....	68
Figure 14: Graphique du pourcentage de patients avec moins de 3 items positifs en fonction des items positifs	70
Figure 15: Graphique du pourcentage de patients présentant l'item positif dans la population avec au moins 3 items positifs.....	71
Figure 16: Graphique de la répartition des patients en fonction des items positifs.....	74
Figure 17: Graphique présentant le pourcentage de patients des 2 populations présentant l'item positif	77

Liste des abréviations :

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMP : Adénosine Mono-Phosphate

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

APA : American Psychological Association

ASOS : Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

ATCD : AnTéCéDent

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BZD : BenZoDiazépine

CEIP : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

CIM : Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes

CP : Comprimé

DSM : manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux

EMA : European Agency for the Evaluation of Medicinal products

FDA : Food and Drug administration

GABA : Acide Gamma Amino Butyrique

HAS : Haute Autorité de Santé

INasal : IntraNasal

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

IV : IntraVeineux

N : Nombre

NOTS : Notifications Spontanées

OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

OPEMA : Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire

OPEPS : Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

RCP : Résumé des Caractéristiques Produit

SCOUB : Score d'évaluation de la pharmacodépendance pour une substance

SINTES : Système d'Identification National des Toxiques et Substances

SOUCHI : SOUmission CHImique

T : Temps

TBL : TrouBLE

TREND : Tendances Récentes et Nouvelles Drogues

TSO : Traitement Substitutif aux Opiacés

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VO : Voie Orale

Introduction

Le zolpidem est un apparenté aux benzodiazépines utilisé dans le traitement de l'insomnie. Il a remplacé en première intention les autres traitements hypnotiques (benzodiazépines ou autres).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a inscrit le 15 juillet 2002 le zolpidem sur la liste des psychotropes au niveau international du fait des nombreux signalements de cas d'abus et de dépendance de cette molécule.

Le zolpidem est surveillé depuis les années 1990 par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Cette agence a demandé à plusieurs reprises la réalisation d'enquêtes officielles afin d'évaluer le risque de pharmacodépendance.

Le CEIP, addictovigilance de Nantes a été responsable de ces évaluations. La première a été réalisée de 1993 à 2003, la seconde de 2003 à 2010 et enfin de 2010 à 2013. Les résultats de la première enquête ont amené une modification du RCP mentionnant le risque de pharmacodépendance.

En effet, ces enquêtes mettent en évidence une situation préoccupante, des cas graves, des consommations de doses bien au-delà de celles recommandées ainsi qu'une population recherchant des effets psychiques positifs.

Les analyses réalisées lors de ces enquêtes ont été faites à partir des notifications réalisées par des professionnels de santé concernant des patients ayant des consommations extrêmes ou des effets particuliers. Ces cas notifiés ne reflètent pas la situation de la majorité des patients utilisateurs de zolpidem. **C'est pourquoi il semblait important de réaliser une évaluation des modalités de consommation du zolpidem dans une population de consommateurs en ambulatoire.**

Dans une première partie générale, le contexte de ce travail sera exposé en deux temps, d'une part nous développerons la notion de consommation problématique d'autre part nous nous intéresserons au zolpidem et aux résultats des enquêtes officielles. Puis nous décrirons dans une seconde partie notre travail, sa méthodologie, les résultats et enfin la dernière partie élaborera une discussion avec entre autres une comparaison de nos résultats à ceux des enquêtes officielles.

I. Contexte du travail

Le sujet de notre étude consiste à évaluer les modalités de consommation du zolpidem, nous définirons la consommation problématique et ses outils d'évaluations. Puis nous nous intéresserons aux benzodiazépines, et nous ciblerons le zolpidem.

A. *Notion de consommation problématique*

Il existe différents modes de consommation : l'usage simple, l'abus (usage nocif) et la dépendance.

Une consommation de substances psychoactives qui ne va pas entraîner de complications pour la santé, ou des troubles du comportement ayant des conséquences nocives pour soi ou pour autrui est définie comme un **usage simple**. Nous pouvons prendre comme exemple de ce mode de consommation, l'utilisation d'alcool telle qu'elle est définie par l'OMS : un maximum de deux verres chez la femme et trois chez l'homme par jour et ce maximum 6 jours sur 7.

Le passage à la consommation quotidienne, à l'usage nocif voir la dépendance va dépendre des substances, ainsi que de la vulnérabilité du consommateur.

L'**usage nocif**, ou **abus** peut être défini simplement par une consommation récidivée induisant des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux, pour le sujet lui-même, mais aussi pour son entourage socioprofessionnel. [1]

La **dépendance** est une perturbation importante et prolongée du fonctionnement neurobiologique et psychologique d'un individu.

Le schéma ci-dessus permet d'identifier les professionnels impliqués dans le réseau de surveillance national (en rose) ainsi que les différents outils de recueil (en bleu). Le CEIP étant au centre de cette organisation.

Ce réseau, basé sur un maillage régional réalise ses évaluations à partir de différents outils épidémiologiques que nous allons décrire.

2. Outils de surveillance de la pharmacodépendance

Ces différents outils reposent sur des réseaux de notificateurs (pharmaciens, médecins...), et sur des fiches de recueil spécifiques qui seront ensuite analysées par les CEIP. [3]

(1) *NOTS (Notification spontanée)*

Les notifications spontanées permettent de recueillir les cas de pharmacodépendance ou d'abus transmis par des professionnels de santé. Une fois ces cas évalués, les résultats sont envoyés à l'ANSM. L'évaluation de ces données représente un système d'alerte efficace.

(2) *OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)*

Ce système de recueil identifie les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine. Grâce à ces données il est possible de quantifier les médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national par rapport aux chiffres de vente. Les pharmaciens d'officine sont le cœur du réseau sentinelle, réseau animé localement par les CEIP et leurs centres correspondants.

(3) *ASOS (Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)*

Ce système de recueil annuel collecte l'opinion de pharmaciens sur les ordonnances sécurisées et les antalgiques stupéfiants. Il vise également à définir le profil de la population consommatrice, éclaircir les modalités de consommation, évaluer le respect des règles de prescription. Les pharmaciens d'officine transmettent les informations recueillies au réseau de CEIP.

(4) *DRAMES*

Cette enquête annuelle, vise à recueillir auprès des toxicologues, analystes volontaires et des CEIP les cas de décès survenant chez les consommateurs de substances. Elle permet d'identifier et doser les substances actives mises en cause lors de ses intoxications mortelles. Grâce à DRAMES, les autorités sanitaires peuvent avoir une estimation plus précise des décès liés à ce type de comportement à risque.

(5) *OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)*

Cette enquête de pharmaco épidémiologie nationale transversale menée auprès d'un réseau de médecins généralistes recruté et animé par les CEIP. Elle recueille des informations sur les caractéristiques socio démographiques, les consommations de substances et l'état de santé des patients suivis en médecine de ville, usagers de substances actives illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique ou sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés.

(6) *OPPIDUM (Observation des Produits psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)*

Ce programme anonyme et annuel qui permet de réunir les informations concernant l'usage de substances psychoactives auprès de sujets hospitalisés dans des structures de soins ou en ambulatoire. Sont inclus tous les individus pharmacodépendants à une ou plusieurs molécules ou sous traitement de substitution.

Les informations recueillies permettent de surveiller l'évolution de la consommation de psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'usage de nouvelles molécules ou de nouvelles voies d'administration ainsi que sur les associations potentiellement dangereuses.

(7) *SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances)*

Ce système fait partie du dispositif TREND. (Dispositif français d'observation en continu des Tendances Récentes et Nouvelles Drogues mis en place par l'OFDT). Il vise à comprendre le contenu toxicologique des drogues illicites à travers :

- un volet observation (synthèse des données d'analyses toxicologiques des produits saisis, et mise en œuvre de recueils spécifiques auprès d'usagers)
- un volet veille (avec notamment l'analyse toxicologique de produits nouveaux ou à l'origine d'effets inattendus).

(8) *Soumission chimique*

Ce dispositif étudie l'administration à des fins criminelles ou délictuelles d'une substance psychoactive à l'insu de la victime ou sous la contrainte.

L'Agence a mis en place depuis le 1er juillet 2003, un dispositif d'observation prospectif et permanent pour recenser tous les cas enregistrés de soumission chimique avec identification et dosage des substances en cause. Cette étude permet d'identifier les substances

impliquées, de mieux définir les contextes des agressions ainsi que le *modus operandi* des agresseurs et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise du produit.

Le réseau des CEIP est chargé de collecter ces cas, en collaboration avec les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et les Centres antipoison, mais aussi avec les différents intervenants dans la prise en charge des victimes (les urgences médico-judiciaires, les urgences générales, les laboratoires de toxicologie hospitaliers, les services de police et de gendarmerie et le ministère de la Justice). [3]

3. Les outils d'évaluation et de classification des consommations problématiques

Le DSM est le *manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux*. C'est l'ouvrage de référence diffusé par la société américaine de psychiatrie (APA). Ce manuel permet de classer et catégoriser les pathologies par des critères diagnostics.

Un DSM-5 a été publié en mai 2013, mais n'a pas été traduit.

La version utilisée dans notre travail est le **DSM-IV-TR** mis à jour en 2000.

La pharmacodépendance est par ailleurs classée par la CIM-10 qui est la *Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes*.

Cette classification des maladies peut se définir comme un ensemble organisé de rubriques dans lesquelles sont rangées des entités morbides en fonction de certains critères établis. Le but de la CIM est de permettre l'analyse systématique, l'interprétation et la comparaison des données de mortalité et de morbidité recueillies dans différents pays ou régions et à des époques différentes dans la mesure où le sens des mots n'a pas changé. La CIM est utilisée pour transposer les diagnostics de maladies ou autres problèmes de santé, en codes alphanumériques, ce qui facilite le stockage, la recherche et l'analyse des données. [4]

Exemple de classification :

- F13 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques
- F13.2 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques, syndrome de dépendance

-F13.24 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques, syndrome de dépendance, utilise actuellement la drogue

2. **L'abus et la dépendance**

Nous venons de voir que le DSM-IV permet le diagnostic des troubles psychiatriques, en définissant un certain nombre de critères. Dans la partie suivante, nous détaillerons deux de ces troubles : l'abus et la dépendance.

1. L'Abus

« *L'abus (DSM) ou l'usage nocif (CIM) est caractérisé par une consommation répétée induisant des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux, soit pour le sujet lui-même, soit pour son environnement proche ou à distance, les autres, la société. Le caractère pathologique de cette consommation est donc défini à la fois par la répétition de la consommation et par la constatation de dommages induits.* » [5]

L'abus est défini dans le DSM-IV d'après les critères suivants :

Abus :

A- Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois.

- 1- Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absence, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères).
- 2- Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors que l'on est sous l'influence d'une substance)
- 3- Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance. (par exemple arrestation pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance).
- 4- Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple dispute avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarre).

B- Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance.

Figure 2: Définition officielle de l'abus selon le DSM-IV [6]

2. La dépendance

« La pharmacodépendance est un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et psychologiques d'intensité variable dans lesquels l'usage d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de consommer la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications psychiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique. » [5]

Le DSM-IV classe le terme de dépendance parmi les maladies mentales et fournit les critères de diagnostic des troubles liés aux substances actives.

Il définit la dépendance grâce à 7 items qui sont décrits dans la figure ci-dessous :

Dépendance :

Mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de 12 mois :

- 1- Existence d'une tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 1. besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
 2. effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance
- 2- existence d'un syndrome de sevrage, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 1. syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;
 2. la même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.
- 3- la substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.
- 4- un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.
- 5- un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la

<p>consommer ou récupérer de ses effets.</p> <p>6- d'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.</p> <p>7- L'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.</p>
--

Figure 3: Définition officielle de la dépendance selon le DSM-IV [6]

Les CEIP utilisent ces critères (les 7 items de la dépendance) auxquels ils ajoutent un item supplémentaire : le comportement de transgression, pour l'analyse des notifications. Nous décrirons cette évaluation au paragraphe 2A.

Nous présentons les mécanismes pharmacologiques responsables de la dépendance et induits par elle.

3. **Neuro -biologie et -adaptation de la dépendance**

Le système limbique est le siège de nos réactions primaires : se nourrir, se reproduire, se défendre... Il existe dans notre cerveau un « circuit de récompense » pour « gratifier » les fonctions vitales par une sensation agréable ou de plaisir. La dopamine est très impliquée dans les mécanismes d'apprentissage associés à l'obtention d'une récompense dans un contexte précis : c'est le « circuit de la récompense ».

Ce phénomène permet de reconnaître les actions intéressantes et de les renforcer.

Du point de vue neurobiologique, il a été mis en évidence le rôle essentiel des **neurones dopaminergiques** dans les mécanismes des addictions. La **dopamine** est un neuromédiateur du **plaisir** et de la **récompense**, elle est libérée lors d'une situation agréable. C'est ce mécanisme dit de "**renforcement positif**" qui motive à répéter l'expérience agréable et entraîne la dépendance.

Lors d'une consommation de substances psychoactives, le cerveau est fréquemment sollicité, ce qui va diminuer la synthèse d'endorphines endogènes, et diminuer le métabolisme dopaminergique, entraînant une dysphorie. Elle se caractérise par une tristesse, de l'anxiété et une irritabilité. Dans cet état, la sensation de plaisir ne sera acquise que par la substance addictive. Mais sa reconsommation ne permet que le retour à l'effet basal et non l'effet obtenu

lors des premières consommations. Ce phénomène est impliqué dans la **tolérance** à la molécule et un syndrome de manque si celle-ci est arrêtée. C'est ce mécanisme dit de "**renforcement négatif**" qui motive à prendre la substance et entraîne la dépendance. [7-8]

Après avoir défini la notion de consommation problématique, nous pouvons nous intéresser aux molécules ciblées dans notre étude : les benzodiazépines et apparentées.

B. Les benzodiazépines et apparentés

1. Les benzodiazépines

Commercialisées depuis les années 60, les benzodiazépines sont les médicaments psychotropes les plus utilisés en France et dans le monde. Ces molécules ont cinq propriétés pharmacologiques : hypnotique/sédative, anxiolytique, anticonvulsivante, relaxante musculaire et amnésiante. Elles sont utilisées dans diverses indications : trouble du sommeil, de l'anxiété, le sevrage alcoolique, ainsi que pour les traitements de l'épilepsie et des contractions musculaires douloureuses.

En 2006, le rapport de l'OPEPS (Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé) évaluait que 10 % de la population française avait un usage régulier d'anxiolytique et/ou hypnotique. C'est pourquoi les benzodiazépines sont, depuis de nombreuses années, très surveillées par l'ANSM. [9]

1. Structure

La structure de base de ces molécules est la 1,4-benzodiazépine soit un noyau hétérocyclique à 7 atomes « azépine » dont deux sommets sont occupés par des atomes d'azotes. Ces deux atomes se situent au niveau des sommets 1 et 4. Et un cycle benzénique « benzo ». Les radicaux varient entre deux benzodiazépines, ce qui explique leur activité caractéristique et les paramètres pharmacocinétiques différents (durée d'action, demi-vie, délai d'action...)

Pour posséder l'activité anxi-hypnotique, il doit se trouver un substituant halogène ou un groupement azoté en position 7.

La figure suivante montre la structure de base des benzodiazépines ainsi que les sites de modulation possibles :

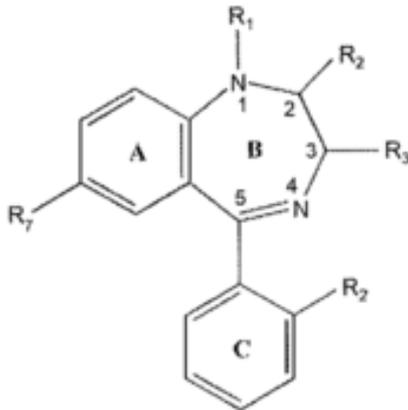


Figure 4: Structure générale des benzodiazépines

2. Mode d'action

Après un bref rappel sur le système GABAergique, nous nous intéresserons plus spécifiquement à la réaction se produisant lors de la fixation des benzodiazépines sur le récepteur GABA-A.

(1) *Rappel sur le système GABAergique*

Le GABA (Acide gamma amino butyrique) est le **neuromédiateur inhibiteur** ubiquitaire le plus important du système nerveux central.

Il existe deux types de récepteurs GABAergique : le GABA-A et le GABA-B.

Le récepteur GABA-B est associé à une protéine G et couplé avec soit un canal potassique soit un canal calcique. Il va provoquer une cascade de réactions qui va induire une réduction intracellulaire d'AMP cyclique, qui inhibe la libération de neurotransmetteur. [11]

Le **récepteur GABA-A** se compose de plusieurs sous-unités. La structure de ce récepteur est pentamérique. À ce jour, 7 sous unités sont identifiées, chacune possédant plusieurs isoformes différentes (6α , 4β , 3γ , 1δ , 1ε , 1π , et 3ρ). [10]

Lorsque le neurotransmetteur se fixe sur son récepteur, il va se produire une augmentation de la perméabilité aux ions chlore, ce qui va entraîner une hyperpolarisation de la cellule, et stabilise le potentiel membranaire en diminuant l'excitabilité.

Ci-dessous un schéma du récepteur GABA-A et ses différents sites d'activation ou modulation :

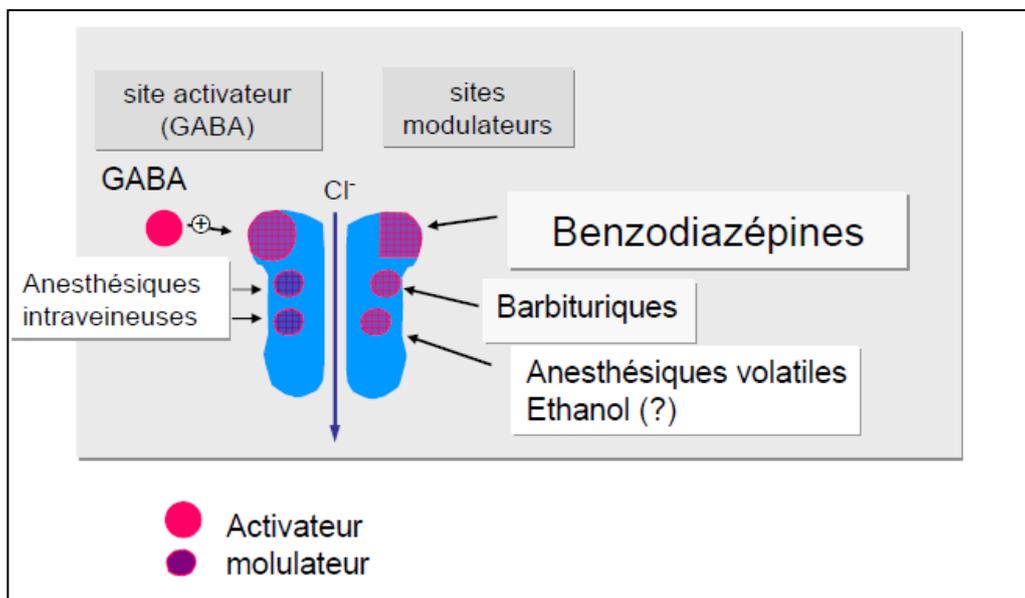


Figure 5: Pharmacologie des récepteurs GABA-A [11]

(2) Mécanisme d'action des benzodiazépines

Les benzodiazépines sont des modulateurs allostériques positifs de la neurotransmission inhibitrice rapide du GABA sur les récepteurs GABA-A. Elles potentialisent la capacité du GABA à augmenter le passage du chlore à travers le canal du récepteur GABA-A.

Les benzodiazépines se lient sur un site formé des sous-unités $\alpha\beta\gamma$. L'isoforme $\alpha 1$ est la plus représentée dans la plupart des régions du cerveau. In vivo, son expression semble associée aux propriétés pharmacologiques des benzodiazépines. Mc Kernan [10] et al ont

montré que l'action sédatrice, hypnotique et partiellement l'action anticonvulsivante des benzodiazépines seraient médiées par les récepteurs contenant la sous-unité $\alpha 1$, l'action anxiolytique et myorelaxante des benzodiazépines étant médiée par les récepteurs contenant la sous-unité $\alpha 2$.

Plus récemment, il a été montré que **les propriétés addictives des benzodiazépines seraient médiées par la sous-unité $\alpha 1$** .

Il existe deux sous types de récepteurs aux BZD : le type 1 (BZ1 ou $\omega 1$) pour ceux contenant la sous-unité $\alpha 1$ et le type 2 (BZ2 ou $\omega 2$) pour ceux contenant la sous-unité $\alpha 2$, $\alpha 3$ ou $\alpha 5$. [10]

3. Propriétés générales

Les benzodiazépines possèdent cinq propriétés pharmacologiques: anticonvulsivante, hypnotique/sédative, anxiolytique, myorelaxante et amnésiante. C'est pour leurs propriétés anxiolytiques et hypnotiques qu'elles sont les plus délivrées.

Elles sont prescrites dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes, mais aussi dans l'insomnie, la prévention et le traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique, de l'épilepsie ou bien pour soulager les contractures musculaires douloureuses. [12]

(3) *Indications*

Les indications des benzodiazépines varient en fonction de leur demi-vie d'action : les benzodiazépines utilisées comme anxiolytique possèdent une demi-vie longue alors que celles prescrites comme sédatif/hypnotique ont une demi-vie courte.

(4) *Effets indésirables*

Ceux-ci sont listés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

« Environ 20 % des effets indésirables graves rapportés avec les benzodiazépines sont des affections du **système nerveux** (sommolence, coma et perte de conscience) et environ 15 % des **affections psychiatriques** (état confusionnel, agitation, désorientation...) ». [9]

Chez la personne âgée, les chutes liées à la prise de ces médicaments ainsi que le risque de perturbation de la mémoire sont particulièrement redoutées.

Ces molécules peuvent entraîner un phénomène de tolérance, un risque de dépendance physique et/ou psychique. À l'arrêt du traitement un syndrome de sevrage peut survenir, il se caractérise par de l'insomnie, une irritabilité et peut s'aggraver jusqu'aux convulsions.

Le réseau d'addictovigilance français surveille le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné de ces molécules. Elles sont les plus souvent retrouvées dans les cas de soumissions chimiques, en particulier le clonazépam et le bromazépam.

« Afin de limiter la consommation et les risques des benzodiazépines dans la population française, les autorités sanitaires ont mis en place depuis 20 ans un certain nombre d'actions, notamment sur le plan réglementaire, mais aussi en termes d'information et de communication. Cependant, les données présentées dans ce nouveau bilan (rapport d'expertise sur l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines de l'ANSM) indiquent que la consommation en est toujours très importante, que ces médicaments sont trop souvent prescrits et pour des durées trop longues, que les risques anciennement identifiés persistent et que d'autres risques apparaissent. » [9]

2. Les apparentés aux benzodiazépines

Dans la fin des années 80, les apparentés aux benzodiazépines apparaissent.

Le zolpidem et la zopiclone sont ces nouvelles molécules. Le zolpidem est de la famille des imidazopyridines alors que la zopiclone est de la famille des cyclopyrrolones.

Leurs structures chimiques sont différentes des benzodiazépines, mais leur mécanisme d'action et leur action pharmacologique sont proches de celles-ci. [11]

Dans la partie suivante, nous allons présenter les propriétés de la molécule au cœur de notre sujet : le zolpidem.

C. Le zolpidem

Le zolpidem (dont le princeps est le Stilnox®) est une molécule apparentée aux benzodiazépines qui possède des propriétés hypnotique et sédatif.



1. Données épidémiologiques

Introduite en France en 1988, cette molécule a été découverte lors de recherches sur de nouvelles molécules agissant sur les récepteurs aux benzodiazépines. Elle est très utilisée comme sédatif/hypnotique, il était rapporté moins d'effets indésirables. En 1991, sa prescription est limitée à 28 jours dans le cadre de la réglementation des hypnotiques. Aujourd'hui, le zolpidem reste au 14^e rang des ventes de médicament : en 2013, 20 millions de boîtes ont été vendues. [13]

2. Pharmacologie

La pharmacologie du zolpidem est très proche des benzodiazépines, mais elle est plus spécifique du fait de son site de fixation.

1. Structure

Le zolpidem appartient à la famille des imidazopyridines. La structure chimique du zolpidem est présentée ci-dessous:

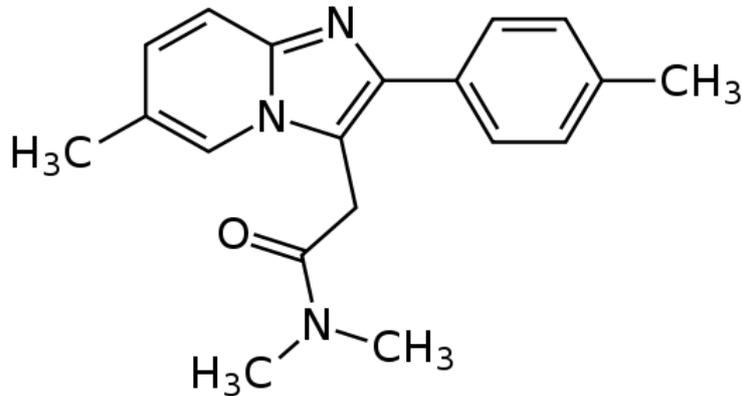


Figure 6: Structure chimique du zolpidem

Cette structure chimique est :

N,Ndiméthyl -2-(6-méthyl -2-(4méthylphényl)imidazo(1,2a)pyridin-3-yl)acétamide.

2. Mécanisme d'action

Le zolpidem est un agoniste sélectif de l'un des sous-types des récepteurs centraux aux benzodiazépines. Il se fixe spécifiquement au niveau du site $\omega 1$ des récepteurs benzodiazépiniques du complexe macromoléculaire GABA-A qui contient la sous-unité $\alpha 1$. Cette fixation va entraîner une modulation de l'ouverture du canal chlore qui va conduire à l'effet hypnotique spécifique du zolpidem.

3. Effet pharmacologique

De par sa spécificité, il va principalement posséder des effets hypnosédatifs. Il y aura un raccourcissement du délai d'endormissement, ainsi qu'une réduction du nombre de réveils nocturnes ce qui aura pour conséquence d'augmenter la durée et la qualité du sommeil. Mais le zolpidem ne modifiera pas l'architecture de celui-ci.

4. Indication thérapeutique

Le zolpidem est indiqué dans les troubles sévères du sommeil tels que l'insomnie occasionnelle ou transitoire.

On peut définir la sévérité de l'insomnie par les critères suivants :

Sévérité	Fréquence/semaine	Retentissement diurne
Insomnie légère	1 nuit	Faible
Insomnie modérée	2 ou 3 nuits	Fatigue, état maussade, tension, irritabilité
Insomnie sévère	4 nuits ou plus	Fatigue, état maussade, tension, irritabilité, hypersensibilisation diffuse, troubles de la concentration et performances psychomotrices altérées

Tableau 1: Critères de sévérité de l'insomnie

Des études estiment que la sévérité d'une insomnie est fonction du nombre des paramètres suivants perturbés : difficulté d'endormissement, réveils nocturnes avec incapacité à se rendormir, sommeil non réparateur. Si au moins deux de ces paramètres sont attestés au moins trois fois par semaine sur un mois, et qu'ils entraînent des séquelles diurnes, alors l'insomnie est qualifiée de sévère. [14]

Le paradoxe de l'insomnie est que seules les deux premières catégories correspondent aux indications des hypnotiques, mais seule la dernière représente un problème médical.

5. Effets indésirables

Les effets indésirables sont en rapport avec la dose reçue et la sensibilité individuelle du patient. Ils peuvent être classés selon les catégories suivantes :

– Les affections psychiatriques

Hallucinations, agitation, cauchemars, confusion, irritabilité, troubles du comportement, agressivité, nervosité, délire, colère, somnambulisme, **dépendance physique et psychique**, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement, modifications de la libido, dépression.

– Les affections du système nerveux

Baisse de la vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), céphalées, sensations ébrieuses, insomnie, amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose, modifications de la conscience, ataxie, tension.

– Les troubles généraux

Asthénie, troubles de l'équilibre, et chutes.

– Les affections gastro-intestinales

Diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale.

– Les affections musculo-squelettiques et systémiques

Hypotonie musculaire.

De nombreux autres effets ont été reportés (*Annexe 1*) [12]

6. Mise en garde

Pour faire suite aux résultats de la première enquête officielle (1993-2003), les mises en garde sur le zolpidem ont évolué et le risque de pharmacodépendance est maintenant mentionné dans le RCP.

(1) *Tolérance pharmacologique*

L'administration du zolpidem sur plusieurs semaines peut entraîner une diminution progressive de l'effet sédatif malgré l'utilisation de la même dose. Ou une dose plus importante va devoir être prise afin d'obtenir le même effet.

(2) *Dépendance*

Lors de son utilisation de façon prolongée, le zolpidem peut entraîner une pharmacodépendance physique et psychique. Certains facteurs pourraient contribuer à la survenue de cette dépendance comme **la dose, la durée et les antécédents d'autres dépendances** (médicamenteuses ou non). Même à dose thérapeutique ou chez des patients ne présentant aucun facteur de risques ce phénomène serait observé.

À l'arrêt du traitement, un **syndrome de sevrage** peut être constaté. De nombreux symptômes peuvent être observés, mais les plus fréquents sont l'insomnie, les céphalées, une anxiété importante, des myalgies et des tensions musculaires ainsi qu'une irritabilité. D'autres symptômes sont plus rares (*Annexe 1*)

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour le zolpidem, du fait de sa durée d'action brève, les symptômes peuvent se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

Si le zolpidem est **associé aux benzodiazépines**, le risque de pharmacodépendance peut augmenter. Des cas d'abus ont également été rapportés.

(3) *Phénomène de rebond*

Ce phénomène transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'insomnie qui avait motivé l'instauration du traitement.

(4) *Sujet âgé*

Le risque de sédation peut favoriser les chutes, avec des conséquences graves ainsi qu'entraîner une augmentation des troubles du comportement suite à la consommation de cette molécule.

D'après les mentions légales du zolpidem, il est mentionné une mise en garde contre des amnésies et altérations des fonctions psychomotrices, des troubles du comportement, et du somnambulisme. (*Annexe 1*)

7. Précautions d'emploi

Il est impératif, avant la prescription d'un hypnotique, de réaliser une évaluation de l'insomnie et d'en rechercher la cause et de la traiter. Cette pathologie est très complexe et peut révéler un trouble physique ou psychiatrique déjà présent, mais non diagnostiqué.

Suite à une persistance ou une aggravation du trouble malgré le traitement par zolpidem, il est essentiel de réévaluer le diagnostic clinique.

Il est recommandé une grande prudence chez les patients présentant des antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non.

(1) *Durée du traitement*

La durée du traitement doit clairement être énoncée au patient au moment de l'instauration du traitement et le type d'insomnie doit être pris en compte.

(2) *Dépression*

Lors de persistance de l'insomnie alors qu'un traitement a été mis en place, il est essentiel de réévaluer le diagnostic. C'est le cas lorsque le patient est dépressif : l'insomnie pouvant être un symptôme de la dépression. Dans ce cas précis, un traitement spécifique de la dépression est nécessaire.

(3) Modalité d'arrêt progressif du traitement

Lors de la mise en place du traitement, il est important d'informer le patient sur les modalités d'arrêt : la diminution progressive des doses. Il peut se produire un phénomène de rebond entraînant une insomnie importante pouvant freiner l'arrêt du traitement par son caractère désagréable.

(4) Sujet âgé, insuffisant hépatique

Nous avons vu que les personnes âgées étaient une population à fort risque d'effets indésirables suite à la prise de sédatif/hypnotique. Le risque d'accumulation dans cette population ainsi que chez les insuffisants hépatiques a conduit à adapter leur posologie à 5mg/jour.

Les mentions légales du zolpidem relatent des précautions d'emploi chez l'enfant, et les insuffisants respiratoires que nous ne développerons pas dans notre travail. [12]

8. Interactions médicamenteuses

Le zolpidem présente des interactions avec tous les dépresseurs sur système nerveux central. (*Annexe I*)

3. Modalité de prescription et recommandations

Suite à l'incidence des effets indésirables la réglementation a été modifiée, et des recommandations de bonnes pratiques rédigées.

1. La réglementation

Arrêté du 7 octobre 1991 :

« Cette molécule est apparentée aux benzodiazépines hypnotiques, sa dose maximale journalière est de 10 mg et sa durée de prescription maximale doit être inférieure ou égale à 4 semaines. » [12]

2. Recommandations de bonnes pratiques

Pour la population générale, il est recommandé de ne pas dépasser 10 mg par jour soit un comprimé, et de l'avalier juste avant le coucher. Dans la population à risque de surdosage par défaut de métabolisation ou élimination (personnes âgées et insuffisants hépatiques), les recommandations sont de diminuer la posologie journalière de moitié soit 5 mg par jour.

Le zolpidem peut être prescrit soit en continu pour un maximum d'un mois soit pour quelques jours, selon les causes et manifestations de l'insomnie pour un patient donné.

Chez les patients dont l'état nécessite un traitement prolongé, un arrêt progressif est nécessaire.

Il est recommandé 2 à 5 jours de traitement lors d'insomnie occasionnelle -tel que lors d'un décalage horaire-, et 2 à 3 semaines de traitement lors d'insomnie transitoire -tel que lors d'une perte de sommeil lors d'un deuil...-

lorsqu'il est nécessaire de prolonger le traitement au-delà de la durée maximale de prescription de 4 semaines, il est fondamental d'évaluer l'état du patient afin de vérifier qu'il n'existe pas de pathologie sous-jacente.

4. zolpidem et dépendance

Depuis les années 2000, le zolpidem est une molécule surveillée par l'ANSM, trois enquêtes officielles ont été réalisées et c'est la molécule la plus citée dans les enquêtes OSIAP.

1. Médicament surveillé

« En 2002, l'ANSM a ouvert une enquête officielle d'addictovigilance sur les spécialités contenant du zolpidem. Cette enquête a conduit à une modification du résumé des caractéristiques du produit afin de mentionner le risque de survenue d'une pharmacodépendance.

L'actualisation de l'enquête d'addictovigilance, présentée à la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes en juin 2011, a montré une augmentation des cas de dépendance de sévérité importante avec l'émergence de consommation de doses particulièrement élevées. » [15]

2. Enquêtes officielles

Les données de 1993 à 2003 et de 2003 à 2010 obtenues à partir des enquêtes nationales d'addictovigilance sur le zolpidem ont mis en évidence deux types de populations distinctes : l'une recourant à cette spécialité en vue d'obtenir des « effets psychiques positifs » (euphorie, exaltation) et l'autre incluant des patients traités pour de l'insomnie prenant cette spécialité dans un but sédatif. Cette dernière population, en développant une tolérance à l'effet hypnotique, peut être amenée à augmenter progressivement les doses.

Une troisième étude permettant de mettre à jour les données depuis 2010 a été présentée en juillet 2013. [15]

Nous présentons ci-dessous les case reports issus de la littérature internationale publiés au cours des périodes d'enquêtes et leur analyse.

(1) 1993-2003

Les case reports de la première étude sont décrits ci-dessous :

N°	Référence	Année	Sexe	Âge	Dose initiale	Dose maximale	Délai	Tbles psychiques	Abus	Dépendance	Sevrage	Tolérance	Effets psychiques +	Autres addictions
1	Bruun	1993	F	42				1		1	1			1 alcool
2	Bruun	1993	M	52		70		1	1	1	1	1		
3	Bruun	1993	F	55		120			1	1	1	1		
4	Cavallaro	1993	F	60	10	100	2 m	1	1		1	1		ATCD
5	Cavallaro	1993	F	31	20	80	2 m	D	1		1	1		
6	Gericke	1993	M	33	20	280	qqs	D	1		1	1	1	
7	Thome	1995	M	75		70		D	1	1	1	1	1	
8	Chamorro	1996	M	35		300		1	1		1	1		
9	Sanchez	1996	M	33	10	400	2 m	D	1		1	1		
10	Watsky	1996	M	50	10				0		1	1		
11	Bottlender	1997	M	53		140			1	1	1	1	Effet + maladie Parkinson	ATCD
12	Gilbert	1997	M	37	10	130	2 m		1		1			
13	Ravishankar	1998	F	55		200			1		1	1		
14	Ravishankar	1998	M	28		100		D	1		1			
15	Hofmann	1998	F	50		600		1	1	1	1	1		
16	Courtet	1999	F	63	10	300	qqs	D	1	1	1	1	1	alcool
17	Courtet	1999	F	28		800		1	1	1	1		1	
18	Courtet	1999	F	69		200		1d	1		1	1	1	
19	Courtet	1999	H	35		100n			1					poly toxicomanie
20	Courtet	1999	H	32		60		1	1	1	0	1	1	
21	Courtet	1999	H	45		120		1	1	1	1	1	1	
22	Courtet	1999	H	40		200			1					poly toxicomanie
23	Strohle	1999	M	49		80		D	1	1	1	1		
24	Sakkas	1999	F	44		300	1 m	1d	1	1	1	1	1	1
25	Vartzopoulos	2000	F	42	10	300	qqs	1	1		1			1 BZD
26	Vartzopoulos	2000	F	30		500		1	1		1			1 BZD
27	Vartzopoulos	2000	F	26	10	200		1	1		1			1
28	Vartzopoulos	2000	M	33	10	120		1	1		1			1
29	Aragona	2000	F	43	10	600	2 m		1	1	1		1	1 BZD
30	Golden	2000	M	39		40			1	1	1	1		
31	Madrak	2001	F	67	10	100		D	1		1			1 BZD Alcool
32	Fenéon	2001	F	17		1120		1	1	1	1	1	1	poly toxicomanie
33	Correas	2002							1	1	1			1

34	Correas	2002							1	1	1			1
35	Correas	2002							1	1	1			
36	Barrero	2002	F	50		450			1	1	1	1		
37	Liappas	2003	F	28	10	300	2 m	D	1	1	0	1	1	
38	Liappas	2003	F	35		150	1 m	1	1	1	0		1	
39	Liappas	2003	M	29	10	300	1a	1	1	1	0		1	
40	Liappas	2003	F	80	10	100	2 m	D	1	1	1		1	
41	Liappas	2003	M	35		450	3 m		1	1			1	ATCD alcool
42	Liappas	2003	F	33		600	qqm		1	1		1	1	
43	Liappas	2003	F	46		200		1	1	1				1 BZD
44	Liappas	2003	F	30		300		1	1	1	1		1	
45	Liappas	2003	M	30		300		1	1	1			1	1 cocaïne
46	Liappas	2003	M	42	10	600	qqm		1	1	1		1	

Tableau 2: Caractéristiques des 46 cas rapportés dans la littérature entre 1993 et 2003

Le **sexe ratio** est de 20 hommes soit 46,5 % et 23 femmes soit 53,5 %, 3 cas non renseignés.

La **moyenne d'âge** est de 42,5 ans [17 ; 80]

En général, les patients débutent leur consommation pour traiter une insomnie à la dose usuelle de 10 mg le soir puis, relativement rapidement, en quelques mois (quelques semaines à 2-3 mois), ils augmentent les doses et multiplient les prises au cours de la journée.

La moyenne des doses maximales est de 277,5 mg par jour (1 cas sans abus, la consommation la plus importante étant de 1120 mg/j).

L'administration se fait par voie orale, excepté un cas (n° 19 dans le tableau) pour lequel l'administration se fait par voie nasale.

Des **troubles psychiques** préexistants (personnalités borderline, dépression, troubles bipolaires, etc..) sont rapportés pour 65 % des patients.

41.3 % des patients ont déjà présenté ou ont un **comportement abusif ou addictif** pour un autre médicament, produit ou alcool.

36 patients, soit 78 %, ont manifesté des **symptômes de sevrage** à l'arrêt du zolpidem.

23 patients, soit 50 %, présentent **une tolérance** à l'action du produit. Certains patients n'ont même jamais ressenti d'effets sédatifs depuis le début de la prise, et ce quelle que soit la dose. Ces patients augmentent les doses parce qu'ils ressentent des **effets psychiques positifs** lors de la prise du zolpidem. Pour d'autres patients, on observe une tolérance à l'effet hypnotique apparaissant en quelques semaines et justifiant une augmentation progressive des doses. La sédation est obtenue pour des doses nettement supra-thérapeutiques, et

nettement supérieures aux doses (40-50 mg en une prise) apparemment responsables de l'effet psychostimulant ressenti par certains patients.

Les auteurs rapportent **une dépendance** pour 29 patients, soit 63 %. Ce critère de dépendance est difficile à interpréter. En effet, c'est un des points importants de cette enquête, il n'y a pas d'homogénéité dans les différents case reports (ou plus loin dans les dossiers transmis par le laboratoire ou les cas des CRPV) dans l'utilisation de terme tels que pharmacodépendance, abus, addiction ce qui nous amène à éclaircir certaines définitions et surtout à nous interroger sur la façon d'adapter ces définitions à des cas rapportés pour lesquels nous ne disposons souvent que d'informations succinctes.

Presque la moitié des patients, 44 %, utilisent le zolpidem à la recherche d'effets psychiques positifs. Les effets les plus décrits sont l'effet stimulant, pseudoamphétaminique et l'effet anxiolytique. Ces effets ne sont pas incompatibles et les patients les décrivent souvent de manière concomitante et parlent « d'action stimulante avec un sentiment d'élation, une exaltation de l'humeur, une excitation psychomotrice » ou « un état second avec apparition immédiate d'une euphorie suivie d'un sentiment de dépersonnalisation, déréalisation ». Certains patients décrivent des troubles du cours de la pensée, des manifestations hallucinatoires neurosensorielles. L'effet anxiolytique n'est pas forcément associé à une sédation, les patients ont l'impression de mieux faire face à leurs activités quotidiennes.

Certains patients n'ont même jamais ressenti d'effets hypnotiques à la prise de zolpidem, mais dès le début décrivent des perceptions oniroïdes, une sensation de bien-être intense obtenue en 5 à 10 minutes et durant 15 minutes.

Pour un patient, l'effet bénéfique observé et recherché par la suite est une amélioration des tremblements de la maladie de Parkinson. Les améliorations des signes déficitaires ou des démences ont été publiées dans la littérature. Ces cas sont importants, car même si les effets positifs ressentis ne sont pas psychiques, ils entraînent une répétition des prises et une utilisation en dehors du cadre thérapeutique du médicament.

Enfin, Bruun et Courtet décrivent l'émergence d'épisodes psychotiques à l'arrêt de la prise, avec des troubles du comportement, des idées délirantes, une altération des perceptions neurosensorielles et des hallucinations.

[16-38]

(2) 2011

Le tableau ci-dessous présente les résultats de la seconde enquête :

N°	Référence	Année	Sexe	Âge	Dose initiale	Dose maximale	Délai	Tbles psychiques	Abus	Dépendance	Sevrage	Tolérance	Effets psychiques +	Autres addictions
1	Tripodanakis	2003	F	43	10	600		D	1		1	1		
2	Rappa	2004	M	46	5	400	qqm		1		1	1	1	ATCD
3	Boulangier	2004	F	35		240	2 m	1	1	1	1		1	polytoxicomanie
4	Boulangier	2004	M	30		400		1	1	1	1	1	1	polytoxicomanie
5	Kao	2004	M	35	10	400IV	1 s		1		1	1	1	Polytoxicomanie
6	Krueger	2005	F	39	10	600			1	1	1		1	
7	Sethi	2005	M	42	10	200			1	1	1			
8	Quaglio	2005	M	38	10-20	700-900	court		Sniff	1	1	1	1	Polydrug user. Méthadone treatment
9	Quaglio	2005	M	27		1600				1	1	1	Réduit attaque panique, amphetamine-like	Nombreuses expériences (dont amphétamine)
10	Brunelle	2005		28			8 ans		Injection				Comportement compulsif d'injection	Multiples substances
11	Brunelle	2005		24			1 an		Injection				Limiter la descente après cocaïne	Multiples substances
12	Brunelle	2005		35			1 an		Injection				1	Multiples substances
13	Liappas	2006	F	33	10	600	4 ans	dysthymia		1		1	Prise dès le matin pour anxiété	
14	Djezzar	2006	M	38		1000					1		Pas d'effet hypnotique-anxiolytique ?	dextromoramide
15	Cubala	2007	F	29	10	160	4 sem	1	1	1	1	1		
16	Askew	2007	F	30					1					
17	Huang	2007	F	34	10	2000	6 mois			1	1	1	Prise dans la journée	
18	Mariani	2007	M	52	10	250	6 mois			1	1			Alcool, cannabis cocaïne
19	Benyamina	2007	F	22		50 mg/j			Injection				Ébriété, flash augmenté par alcool	Multiples substances
20	Svitek	2008	M	27		800				1 craving++	1		Stimulated, able to manage his daily activities	
21	Sharan	2007								1				
22	Sharan	2007								1				
23	Sharan	2007								1				
24	Sharan	2007								1				
25	Sharan	2007								1				

26	Jana	2008	M	33		150				1	1		Anxiolytique, active, alert	History of opioid dependence
27	Boucher	2008	M	35					Injection					héroïne
28	Pitchot	2009								1	1			
29	Chen	2009	F	59		600		Bipolaire, dépendance quetiapine et clonazépam		1	1	1	1	Dépendance BZD
30	Spyridi	2009	M	78	10	300							1 (gérer les difficultés quotidiennes)	Dépendance BZD
31	Damm	2010	F	49	10	700-800				1	1	1	Effet positif sur paraspasticité (SEP)	
32	Aggarwal	2010	M	62	10	180				1	1			

Tableau 3: Caractéristiques des 32 cas rapportés dans la littérature en 2011

Le **sexe ratio** est de 10 femmes (43.5 %) et 13 hommes (56.5 %), 9 cas NR.

La **moyenne d'âge** est de 38,6 ans [22 ; 78] ; en général, les patients débutent leur consommation à dose thérapeutique et à finalité hypnotique, puis ils augmentent les doses et multiplient les prises dans la journée.

La moyenne des doses maximales est de 582,4 mg par jour. On note que cette moyenne est supérieure à celle des case reports publiés entre 1993 et 2003 qui était de 277,5 mg/j. La dose maximale est aussi bien plus élevée ; 2000 mg *versus* 1120 mg dans la précédente enquête.

L'administration se fait pour 5 cas par voie veineuse et l'on note un cas de sniff ; dans la précédente enquête, il n'y avait pas d'injection et seul un cas d'administration par voie nasale était rapporté.

Des troubles psychiques sont rapportés dans 6 cas. 16 patients ont déjà présenté un comportement d'abus ou de dépendance à d'autres substances. Un syndrome de sevrage est rapporté pour 19 patients ; 19 patients ont à travers la prise de leur zolpidem une recherche d'effet psychique positif soit 2/3 des cas.

Il semble que les cas notifiés au cours de ces dernières années soient plus graves que ceux notifiés entre 1993 et 2003. **Les doses sont plus élevées, les patients sont plus jeunes, et le zolpidem est dans tous les cas le produit principal en ce qui concerne la dépendance** ; nous avons déjà identifié **deux populations distinctes** : une population d'utilisateurs chroniques de doses élevées, mais ayant une utilisation thérapeutique du zolpidem et une population de « mésusage » ou « abus » à la recherche d'un effet autre qu'« hypnotique ».

Dans les case reports notifiés entre 1993 et 2003, 44 % des patients utilisaient le zolpidem à la recherche d'effets psychiques positifs ; dans les cas notifiés depuis 1993, ils représentent 60 %.

[39-57]

(3) 2013

Le tableau ci-dessous présente les résultats de la dernière enquête :

N°	Référence	Année	Sexe	Age	Dose initiale	Dose maximale	Délai	Tbles psychiques	Abus	Dépendance	Sevrage	Tolérance	Effets psychiques +	Autres addictions
1	Keuroghlian	2012	M	34	100	200		1		1	1			Alcool, opiacés
2	Kummer	2012	F	21		15		0	1	Usage occasionnel			1 (hallucinations)	
3	Kummer	2012	F	28		15		0	1	Usage occasionnel			1 (hallucinations)	
4	Quaglio	2012	F	39		1800		1					1 (anxiolyse)	1
5	Chen	2012	F	53	10	160		1			1		1 (énergétique)	
6	Hsieh	2011	F	27	10	200		1			1		1 (anxiolyse)	1alcool
7	Wang	2011	F	43	50	400		1		1	1	1		
8	Wang	2011	F	35	10	500		1		1	1		1 (euphorie)	
9	Oulis	2011	F	49	10	1500		1			1		1	
10	Sharma	2011	F											
11	Hsu	2012				injection								
12	Chang	2011	F	40		1000							Amélioration ataxie et spasticité	
13	Hayes	2011	F	30	20	100					1 (convulsions)			
14	Chien	2011	M	26	10	300		1		1	1			
15	Chien	2011	F	34	10	250		1		1	1		Anxiolytique, myorelaxant "énergétique"	
16	Chien	2011	M	27	10	2000	6 m	1		1	1			
17	Chien	2011	M	25	10	200		1		1	1	1	Anxiolytique, stimulant, euphorie	
18	Chien	2011	F	46		400		1		1	1			
19	Mattoo	2011	M	45	10	20		1			1			alcool

Tableau 4: Caractéristiques des 19 cas rapportés dans la littérature en 2013

Le **sexe ratio** est de 13 femmes et 5 hommes, 1 cas NR.

La **moyenne d'âge** est de 35,4 ans [21 ; 53] ;

La moyenne des doses maximales est de 602 mg par jour (sans compter les deux situations d'utilisations occasionnelles) *versus* 582,4 mg et 277,5 mg par jour dans les points précédents. La dose maximale est la même que dans le point précédent ; 2000 mg *versus* 1120 mg dans la première enquête.

L'administration se fait pour 1 cas par voie injectable ;

Des troubles psychiques sont rapportés dans 13 cas. Un syndrome de sevrage est rapporté pour 13 patients ; 10 patients ont à travers la prise de leur zolpidem une recherche d'effet psychique positif soit la moitié des cas.

Il semble que les cas notifiés au cours de ces deux derniers points soient plus graves que ceux notifiés entre 1993 et 2003. Les doses sont plus élevées, les patients sont plus jeunes, et le zolpidem est dans tous les cas le produit principal en ce qui concerne la dépendance ; nous avons déjà identifié deux populations distinctes : une population d'utilisateurs chroniques de doses élevées, mais ayant une utilisation thérapeutique du zolpidem et une population de « mésusage » ou « abus » à la recherche d'un effet autre qu'« hypnotique ». Dans les case reports notifiés entre 1993 et 2003, 44 % des patients utilisaient le zolpidem à la recherche d'effets psychiques positifs ; dans les cas notifiés depuis 1993, ils représentent plus de la moitié des cas. [58-70]

En conclusion, ces rapports mettent en évidence plusieurs situations préoccupantes.

Ces enquêtes nous permettent, en plus, une analyse épidémiologique de cette population, mais celle-ci est particulière et ne reflète pas la consommation ou l'abus dans la population générale. Alors même si on conclut à un potentiel de dépendance, on ne peut estimer la prévalence par rapport au nombre de patients traités. L'objectif de notre travail est d'évaluer les modalités de consommation du zolpidem dans une population ambulatoire non sélectionnée.

3. Enquête OSIAP

Pour rappel, l'enquête OSIAP répertorie les molécules détournées présentes sur des ordonnances falsifiées, en pharmacie d'officine, sur une période donnée.

Les résultats de cette enquête pour l'année 2012 sont les suivants :

Les Caractéristiques de la population :

La population est composée de 50,6 % d'hommes. L'âge moyen de l'ensemble des patients est de $49,9 \pm 19,1$ ans (femmes : $50,0 \pm 19,8$ ans ; hommes : $49,8 \pm 18,5$ ans). Dans 68,3 % des cas, le patient est connu à la pharmacie où l'ordonnance a été recueillie.

Les Médicaments identifiés :

Les principales molécules prescrites sur ces ordonnances falsifiées sont les médicaments du système nerveux central soit 54,8 %, du système cardio-vasculaire 10,9 % puis des voies digestives et du métabolisme 10,1 %.

Dans la classe « système nerveux central », les médicaments les plus souvent constatés sont les **hypnotiques et sédatifs** (31,1 %), les anxiolytiques (26,3 %) et les opioïdes (14,3 %).

La proportion de signalements des antipsychotiques et psychostimulants s'est accrue. Mais la part des antiépileptiques s'est réduite ainsi que celle des TSO.

Les 10 premières substances actives répertoriées dans cette enquête de 2012 sont en première position **le zolpidem** avec 24,7 %, puis les bromazépam (8,9 % des citations), l'alprazolam (6,6 %), la zopiclone (6,6 %), l'oxazépam (6,3 %), le tramadol (seul ou en association avec le paracétamol) (6,3 %), le paracétamol (4,8 %), les médicaments contenant l'association codéine et paracétamol (4,4 %), la morphine (4,1 %) et enfin le diclofénac avec 4,1 % des citations.

(Annexe 2)

Le résultat de ces enquêtes permet de mettre en évidence l'existence d'un problème de prescription, de délivrance et d'un comportement de transgression des consommateurs de zolpidem. Depuis au moins 5 ans, le zolpidem est la première molécule apparaissant dans ces enquêtes. *(Annexe 2)* [71]

II. Étude de la consommation de zolpidem dans la population générale

A. Matériel et méthode

1. Objectif de l'enquête

L'objectif de cette enquête est de faire l'état des lieux, dans une population ambulatoire, de la consommation de zolpidem et d'évaluer la consommation problématique dans ce groupe.

2. Investigateurs

Il s'agit d'une étude transversale réalisée sur une période de 6 mois du 1^{er} décembre 2010 au 25 mai 2011, par les étudiants en 6^e année à la faculté de pharmacie option officine de Nantes et d'Angers lors de leur stage de fin d'étude.

Afin de diminuer les biais dus au nombre important d'investigateurs, les étudiants ont reçu la même formation d'une demi-journée, par les praticiens du centre de pharmacodépendance.

3. Population étudiée

Nos critères d'inclusions sont une consommation quotidienne de zolpidem durant une période supérieure à un mois.

Chaque étudiant avait pour consigne de remplir des fiches de notifications d'addictovigilance (*Annexe 3*) pour les trois premiers patients correspondants aux critères d'inclusions. Le patient était informé de l'existence d'une enquête sur le médicament, du caractère anonyme des données qui seraient transmises et de son droit de refuser de répondre

au questionnaire. Ce dialogue avait lieu au comptoir de la pharmacie, l'étudiant remplissait le questionnaire en fonction des réponses du patient.

4. Recueil des données

Nous allons, dans cette partie, décrire les modalités de recueil et d'analyse des données, et présenter la feuille de notification.

1. Lieu de recueil

Les données ont été recueillies dans les pharmacies d'officine où les étudiants faisaient leur stage.

2. Outil de recueil

Notre outil de recueil était la feuille de déclaration officielle de pharmacodépendance regroupant des questions sur : les données sociodémographiques : âge, sexe, activité professionnelle, situation familiale ; les items de la dépendance du DSM-IV (tolérance, syndrome de sevrage...) grâce à des questions spécifiques ; ainsi que le mode de consommation, et des données sur la molécule. (*Annexe 3*)

À partir de cette fiche de déclaration, les notifications ont été analysées en utilisant le score de gravité de la pharmacodépendance.

Le score est composé des 7 items du DSM-IV et d'un huitième item : le comportement de transgression/mésusage. (*Annexe 4*)

Ces huit items sont séparés en deux groupes :

Les items 1 à 4 évaluent les signes physiques et compulsifs de la dépendance :

- 1- Existence d'une tolérance,
- 2- Existence d'un syndrome de sevrage,

- 3- La substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.
- 4- Un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.

Chaque réponse positive à l'un de ces items est cotée à 1.

Alors que les items 5 à 8 évaluent les conséquences dommageables de cette dépendance :

- 5- Un temps passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.
- 6- D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.
- 7- L'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.
- 8- Comportement de transgression/mésusage

Une réponse positive à l'un de ces items est cotée à 5.

Le score est donc un nombre entre 0 et 24, il permet d'obtenir un **profil de gravité** de la dépendance lié à l'utilisation de la substance.

3. Analyse des données

(1) *Lieu de l'analyse*

Lorsque toutes ces fiches ont été reçues au CEIP en 2011, une première analyse a été réalisée par les praticiens du service (externes, praticiens hospitaliers...) selon la procédure de notification des cas. Celle-ci a été réalisée sur une période de six mois.

(2) *Saisie des données*

Nous avons créé une base de données regroupant toutes les informations des variables des données correspondant aux informations récoltées à l'aide du questionnaire. Les variables qualitatives ont été transformées en variables catégorielles le plus souvent binaires pour l'analyse.

Cette base fut réalisée sur le logiciel Excel.

Les variables sont présentées ci-dessous :

➤ Variables quantitatives :

- La variable **âge** représente l'âge des patients en années.
- La variable **dose** est la dose ingérée en comprimé par jour et par patient.
- La variable **durée** indique la durée de consommation de la molécule en mois.
- Le **score de dépendance** découle des réponses aux différents items : si tous les items sont renseignés, le score sera sur 24.

➤ Variables qualitatives :

- La variable **sexe** a deux catégories : le 0 représentant les hommes et le 1 représentant les femmes.
- La variable **situation personnelle** est binaire: le 0 correspond à seul et 1 à entouré.
- La variable **situation professionnelle** est ternaire, où le 0 remplace la situation chômage, le 2 une situation de retraite et le 1 une activité professionnelle qui est précisée si cela est renseigné.
- Les variables présence de **pathologies somatiques ou psychiques** ont été codifiées de la même manière, de façon binaire où le 0 correspond à une absence de pathologie et 1 la présence d'une pathologie. Afin de mieux analyser ces données, des termes sont rajoutés pour préciser ces affections.
- Les **antécédents de dépendance**, que ce soit à des molécules licites ou illicites ainsi qu'une **consommation actuelle** de ces deux types de molécules sont aussi codés de manière binaire où le 0 est l'absence d'antécédent ou de consommation et 1 une consommation ancienne ou actuelle d'une autre molécule. Une précision peut être apportée sur la nature de ces molécules.

- **L’item 1**, à deux catégories où le 0 correspond à une absence de **tolérance**, et 1 une tolérance.
- **L’item 2**, à trois catégories avec le 0 indiquant une absence de **syndrome de sevrage** à l’arrêt de la molécule ou la prise d’une autre molécule afin d’éviter ces symptômes, le 1 une déclaration de l’un de ces phénomènes et le 2 le fait de n’avoir jamais arrêté. Une précision pouvant être apportée sur le type de signes de sevrage ainsi que les molécules utilisées afin de les éviter.
- **L’item 3**, la prise de **dose supérieure ou sur une durée supérieure** à ce qui était prévu est codée de façon binaire, le 0 étant la non-augmentation de la dose ou de la durée, et le 1 l’augmentation des modalités de prise de cette molécule.
- **L’item 4**, à 4 catégories où 0 est la réponse non, 1 A est le désir d’arrêter ou de réduire la consommation, 1 B la tentative d’arrêt antérieure par leur propre moyen et 1 C la tentative d’arrêt antérieure avec encadrement médical.
- **L’item 5**, à 4 catégories : 0 représente le non ; 1A une préoccupation plurimensuelle pour obtenir, consommer ou récupérer la molécule ; 1B une préoccupation plurihebdomadaire, et 1 C une préoccupation quotidienne voir pluriquotidienne.
- **L’item 6**, à 4 catégories où 0 est non, 1 A est la présence de tensions professionnelles, familiales, sociales ou avec le milieu médical ; 1B est existence d’arrêts de travail, d’avertissements, d’isolement familial ou du signalement du problème ; et 1 C correspond à la perte d’emploi, de logement ou une rupture familiale complète.
- **L’item 7** est codé de manière binaire où 0 est la non-persistance de la consommation lors de problème de santé causé par la consommation, et 1 la persistance de la consommation dans ces conditions.
- Pour l’item 8 ou **comportement de transgression**, il y a quatre réponses possibles et chacune d’elle est binaire : 0 pour non et 1 pour oui.

Une étape de data management a été nécessaire afin de régler des **problèmes d’homogénéité** avec les informations obtenues, du fait du grand nombre de notificateurs.

Par exemple,

- la dose était notifiée de différentes façons : 1 comprimé par jour ou 1 à 2 comprimés par jour,
- tout comme la durée : x mois, supérieurs à x mois, de x à y mois ou plusieurs mois...

Nous avons dû décider que pour une dose de 1 à 2 comprimés nous retiendrons la dose la maximale (soit ici 2 comprimés par jour). Pour la durée, si durée supérieure à x mois, x mois serait la durée et si de x à y mois la durée serait $\frac{(x + y)}{2}$ et si plusieurs mois, la durée serait 2 mois.

(3) *Analyse des données*

Cette analyse s'est déroulée en deux temps. Dans un premier temps, une analyse descriptive puis une analyse comparative.

Pour cette analyse, les tests statistiques de comparaison usuels ont été utilisés, tel quel le test du Chi² pour les variables qualitatives et le test t pour les variables quantitatives.

B. Résultats

Dans un premier temps, une analyse descriptive nous permettra d'avoir un état des lieux de la population et de ses consommations. Puis nous effectuerons une analyse comparative.

1. Analyse descriptive

Dans cette partie, nous allons décrire les caractéristiques de la population étudiée, ses modes de consommation, les éventuelles situations d'abus et de pharmacodépendance. Nous ciblerons des groupes d'intérêt au sein de notre cohorte en fonction de la dépendance, de l'âge et du sexe.

1. Population

Les étudiants de 6^e année ont recueilli les données concernant 200 patients, mais 6 patients ont été exclus de l'enquête, car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusions. Notre population est donc de 194 patients.

La figure 7 représente la répartition de notre population :

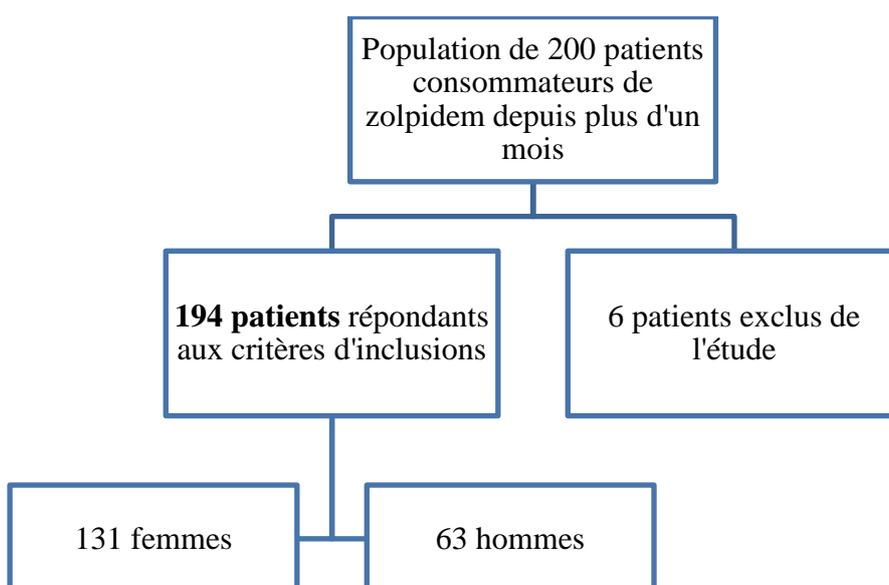


Figure 7: Organigramme représentant la population étudiée

(1) *Sexe*

Notre population est composée de 131 femmes (soit 67,53 %) et 63 hommes (soit 32,47 %). Le sexe ratio hommes/femmes est de 0,48.

Dans cette cohorte, on observe une **prédominance de femme** ayant une consommation de zolpidem.

(2) *Âge*

Le graphique suivant nous représente la répartition des patients de notre population en fonction de l'âge :

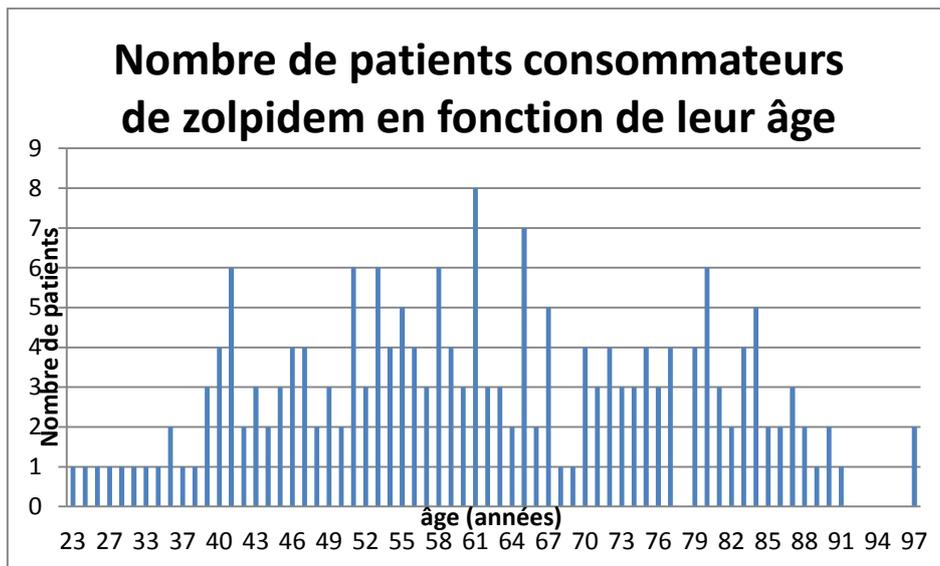


Figure 8: Graphique de la répartition de la population en fonction de l'âge

La moyenne d'âge de la population est de 61,39 ans [23 ; 97].

En accord avec les travaux publiés sur les personnes âgées, le seuil de 65 ans a été retenu pour définir cette population. [72]

D'après les recommandations du Vidal, à partir de 65 ans, une diminution de la dose de moitié est conseillée.

83 patients (soit 42,8 %) ont 65 ans ou plus et 111 (soit 57,2 %) ont moins de 65 ans.

(3) *Situation personnelle et professionnelle*

Le tableau suivant présente la situation professionnelle et personnelle de notre cohorte :

Situation		Sexe		
Personnelle	Professionnelle	Homme	Femme	Total
Seul	Chômage	6	11	17
	Travail	4	7	11
	Retraite	6	19	25
Total seul		16	37	53
Entouré	Chômage	7	23	30
	Travail	7	29	36
	Retraite	33	35	68
Total entouré		47	87	134
	NR		1	1
Non renseigné NR	Travail		1	1
	Retraite		2	2
	NR		3	3
Total NR			6	6
Total		63	131	194

Tableau 5: Situations professionnelles et personnelles

(a) **Situation personnelle**

La cohorte contient 53 patients seuls (soit 28,34 %), 134 patients entourés (soit 71,66 %) et 7 dont la situation personnelle n'est pas renseignée.

(b) Situation professionnelle

Dans la population étudiée, il y a 47 patients au chômage (soit 24,74 %), 47 patients sont actifs (soit 24,74 %) et 93 sont à la retraite (soit 48,95 %). Quatre patients n'ont pas renseigné leur situation professionnelle.

17 patients (soit 8,9 %) sont au chômage et seul et 36 patients (soit 18,56 %) sont actifs et entourés.

(4) Pathologies somatiques et psychiques

Ici, nous allons décrire deux types de pathologies : les somatiques, qui désignent celles qui sont relatives au corps et les psychiques, qui sont en rapport avec l'esprit.

Le tableau ci-dessous présente les pathologies psychiques et physiques déclarées dans notre population de consommateur de zolpidem :

	Pathologie somatique			
Pathologie psychique	Non	Oui	NR	Total
Non	10	56		66
Oui	47	46	5	98
NR		9	21	30
Total	57	111	26	194

Tableau 6: Pathologies associées

(a) Les pathologies somatiques

Sur nos 194 patients, 111 patients (soit 57,21 %) ont une pathologie somatique.

Ces pathologies peuvent être classées selon cinq groupes :

- Les maladies cardio-vasculaires ou à retentissement cardio-vasculaire, isolées ou associées:
 - 26 patients ont des pathologies cardiaques, un de ces patients déclare également de troubles neurologiques et deux de fracture,
 - 24 patients rapportent une hypertension artérielle, dont trois sont diabétiques, un a des vertiges, et un déclare un syndrome douloureux,
 - 13 patients sont diabétiques, quatre parmi eux ont une pathologie cardiaque.

- Le cancer :
 - neuf patients rapportent un cancer, sur ces neuf patients, trois ont également des maladies cardiaques,

- Les pathologies neurologiques et neuro-vasculaires :
 - trois patients sont migraineux,
 - trois patients ont eu des accidents et un de ces patients rapporte une épilepsie,
 - deux patients sont épileptiques,
 - un patient a la maladie de Parkinson,
 - un patient a une sclérose en plaques,
 - un patient rapporte des vertiges et des troubles cardiaques,
 - un patient a fait un AVC,
 - un patient est aphasique.

- Les pathologies infectieuses :
 - deux patients sont VIH positifs,
 - un patient a une hépatite,
 - un patient a la tuberculose.

- Les autres pathologies :
 - 16 patients sont algiques, dont un qui a aussi une pathologie cardiaque,
 - deux patients ont des maladies génétiques,
 - un patient est traité pour de l'acné,
 - un patient a des acouphènes,
 - un patient est handicapé.

(b) Pathologies psychiques

Notre groupe renferme 98 patients (soit 50,51 %) avec une pathologie psychique :

- 55 une dépression
- 37 de nos patients une anxiété et deux un « stress »
- huit de nos patients des troubles bipolaires
- trois des antécédents de tentative de suicide

(5) Antécédents de dépendance et consommation problématique actuelle

Le tableau suivant représente la consommation ancienne ou actuelle, de molécules licites ou non :

ATCD dépendance illicite	ATCD dépendance licite	Autre consommation problématique licite	Total
non	non	non	104
		oui	21
	oui	non	10
		oui	4
Total non			139
oui	non	non	1
		oui	4
	oui	non	1
		oui	1
Total oui			7
NR	oui	non	1
		oui	1
		NR	1
	NR	non	5
		oui	12
		NR	28
TOTAL			194

Tableau 7: Antécédent de dépendance et autre consommation problématique

Dans la population étudiée, 28 patients n'ont pas d'antécédent ni d'autre consommation renseignée.

Aucun des patients n'a rapporté une consommation actuelle de produit illicite.

Dans 104 cas, les patients (soit 62,65 %) n'ont ni antécédent de consommation problématique ni consommation actuelle.

Mais 7 personnes (soit 4,22 %) rapportent des antécédents de consommation de substances illicites notamment la cocaïne, les opiacés, ou le cannabis.

19 (soit 11,45 %) ont des antécédents de consommation de substances licites (alcool, médicaments)

Ce tableau représente les substances dont la consommation est problématique dans notre enquête :

Autre consommation problématique licite déclarée	Substance problématique licite	Total
Non	Donormyl®	3
Oui	Non renseigné	4
	Alcool	3
	Benzodiazépine	37
	Donormyl®	4
	Zopiclone	1
	Sédatif	1
	TSO	3
	Paracétamol codéiné	1
	Antipsychotique	1
Total		58

Tableau 8: Autres substances problématiques licites

43 patients (soit 25,9 %) ont une consommation problématique d'une autre substance licite. Sur ces 25,9 %, les consommateurs problématiques de benzodiazépines représentent 22,29 % (soit 37 patients).

Synthèse sur la population

La population est à 2/3 féminine.

On retrouve une majorité de patients ayant entre 40 et 90 ans, mais la moyenne d'âge est de 61 ans.

Les situations personnelles et professionnelles ne mettent pas en évidence une situation précaire des usagers de zolpidem (seulement 9 % se disent seuls et au chômage).

Les patients présentent de nombreuses pathologies associées, à la fois physiques et psychiques. Les pathologies psychiques les plus décrites sont la dépression et l'anxiété.

Aucun des consommateurs interrogés ne déclare une consommation actuelle de produits illicites, mais 25,9 % déclarent une consommation associée d'un produit licite. Dans la majorité des cas la substance problématique est une benzodiazépine.

Le Donormyl® est retrouvé associé ponctuellement, mais aussi comme substance problématique, en prise quotidienne.

2. Données sur le zolpidem

Cette partie s'intéressera aux caractéristiques de consommation du zolpidem.

(1) *Durée de prise*

Le graphique ci-après, nous représente les durées de prise du zolpidem dans notre population :

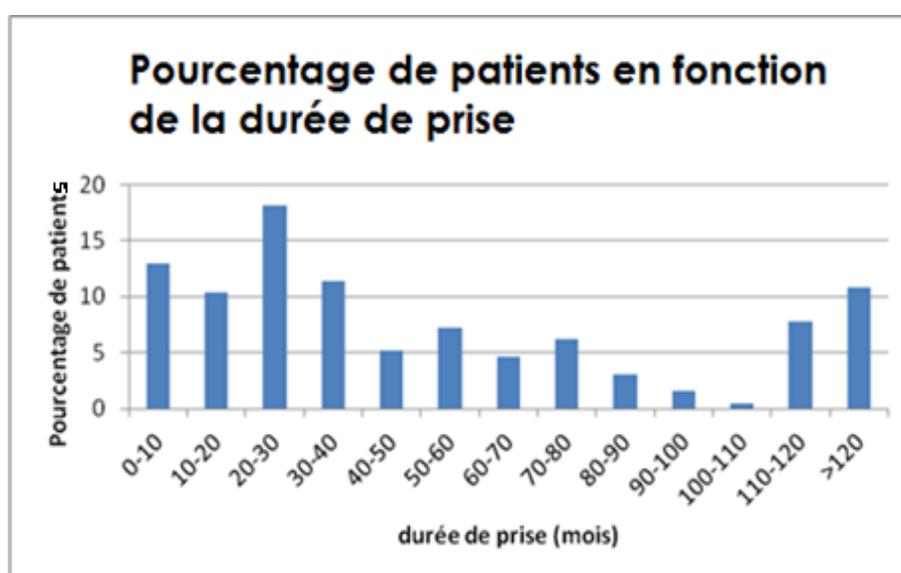


Figure 9: Graphique du pourcentage de patients en fonction de la durée de prise

La durée de prise moyenne est de 60,97 mois.

La médiane est de 40 mois et les durées extrêmes sont 2 mois et 396 mois.

(2) Dose quotidienne

La figure suivante présente la consommation journalière dans notre population :

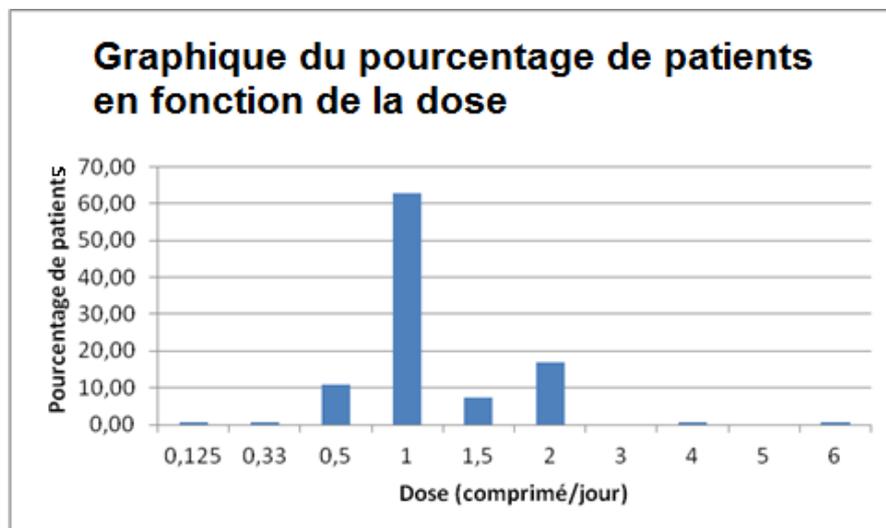


Figure 10: Graphique du pourcentage de patients en fonction de la dose

La dose moyenne journalière est de 1,19 comprimé (11,9 mg). La médiane est de 1 comprimé par jour. La dose minimale est de 0,125 (1,25 mg) comprimé par jour et la maximale de 6 (60 mg) comprimés par jour.

Dans notre population, 50 patients prennent une dose supérieure à 1 comprimé par jour (soit 25,26 %).

Nous avons croisé la variable âge et dose afin de connaître la proportion de patients consommant plus d'un demi-comprimé de zolpidem dans la population âgée de plus de 65 ans.

83 patients de notre cohorte ont plus de 65 ans et que dans cette population, la dose journalière maximale est de 0,5 comprimé soit 5 mg de zolpidem.

Dans ce sous-groupe de personnes, 67 (soit 80,72 % de la population des plus de 65 ans) ont une consommation supérieure à 5 mg par jour.

(3) *Indication*

L'**insomnie** est la principale indication rapportée pour le zolpidem, soit 187 patients de notre cohorte. Deux d'entre eux le prennent à la fois comme **traitement substitutif aux opiacés** dans le cadre d'un sevrage et pour leur insomnie. Deux autres pour le « **stress** », et deux pour « **se rassurer** ». Un des patients prend un comprimé le matin pour « **se stimuler** », mais aussi un le soir pour l'insomnie.

(4) *Mode d'obtention et comportements de transgression*

Ce tableau nous présente les différents modes d'obtentions et les comportements transgressifs rapportés :

	Mode d'obtention						Comportement de transgression		
	Prescription (n=152)	Ordonnance falsifiée (n=3)	Prescription (n=38 soit 19,69 %)				Noma- disme	Chevau- chement	As- sociation avec d'autres molécules
			Avance	Vente directe	Ordon- nance falsifiée	Cp d'un proche			
% de consommateurs	78,75 %	1,55 %	2,59 %	2,07 %	2,59 %	1,55 %	5,18 %	3,11 %	2,59 %
n consommateurs	152	3	5	4	5	3	10	6	5

Tableau 9: Pourcentage de patients utilisant ce mode d'obtention ou ayant un comportement de transgression

Dans 78,75 % (152/193) des cas, le zolpidem est prescrit et délivré en accord avec le un cadre légal.

Dans 1,55 % de cas (3/193), la molécule n'est pas prescrite et il y a falsification d'ordonnance.

38 patients (19,69 %) obtiennent cette molécule dans un premier temps grâce à une prescription, mais d'autres modes d'obtentions et/ou comportement de transgression sont utilisés par ces mêmes patients lorsqu'ils n'ont plus de traitement prescrit :

- 5,18 % (soit 10/193) des patients font du nomadisme médical et pharmaceutique,
- 3,11 % (soit 6/193) des patients présentent successivement des ordonnances qui se chevauchent,
- 2,59 % (soit 5/193) des patients falsifient des ordonnances,
- 2,59 % (soit 5/193) des patients rapportent des demandes d'avance à la pharmacie,
- 2,07 % (soit 4/193) des patients rapportent une obtention sans prescription,
- 1,55 % (soit 3/193) des patients prennent les comprimés d'un de leur proche.
- 2,59 % des cas notifiés associent le zolpidem avec d'autres molécules (hypnotique ou non) à des fins hypnotique et sédatif.

Synthèse sur la molécule :

L'étendue de la durée de prise est de 2 à 396 mois avec une médiane à 40 mois. La dose minimale est de 0,125 comprimé par jour, mais dans plus de 25 % des cas, la dose administrée est de plus d'un comprimé par jour.

Cette molécule est consommée dans son indication sauf pour sept cas. On note un patient recherchant un effet stimulant.

Le mode d'obtention du zolpidem dans nos notifications met en évidence une situation préoccupante, à la fois due au comportement du patient, mais aussi du comportement des professionnels de santé.

3. Données « de dépendance »

Nous allons dans cette partie décrire les conséquences de la consommation de zolpidem dans notre population.

(1) *Tolérance*

Dans notre population, 169 patients ont répondu à la question de la tolérance, et 64 patients se disent tolérants.

La médiane de durée de prise des patients tolérants est de 50,5 mois et la moyenne de durée de prise dans cette population est de 59,55 mois.

La médiane de la durée de prise dans population totale est de 40 mois

Afin de faciliter l'analyse, nous avons catégorisé les durées de prise par tranches de 10 mois.

Le tableau et le graphique suivant représentent le nombre de patients non tolérants en fonction de la durée de consommation :

Durée (mois)	Nb de patients non tolérants	% de patients non tolérants
0-10	17	10,06
10-20	9	5,33
20-30	20	11,83
30-40	11	6,51
40-50	6	3,55
50-60	4	2,37
60-70	4	2,37
70-80	7	4,14
80-90	2	1,18
90-100	1	0,59
100-110	1	0,59
110-120	8	4,73
>120	15	8,88
Total	105	62,13

Tableau 10: Nombre et pourcentage de patients non tolérants en fonction de leur durée de prise

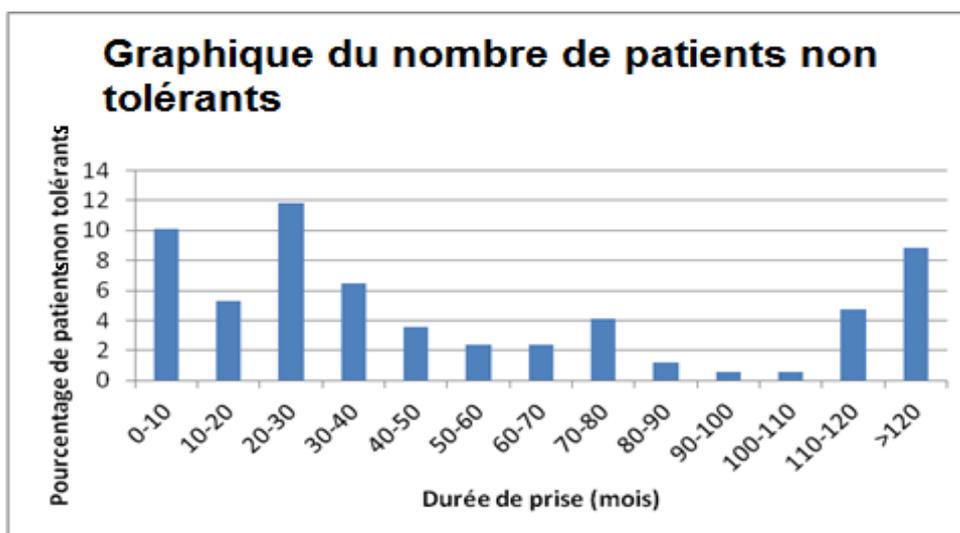


Figure 11: Graphique du pourcentage de patients non tolérants en fonction de leur durée de prise.

On observe deux pics de patients non tolérants entre 0 et 40 mois de consommation et après 110 mois. Nous pouvons aussi remarquer que peu de patients se disent non tolérants lorsque leur durée de prise est comprise entre 80 et 110 mois.

Le tableau et le graphique ci-dessous présentent la répartition des patients tolérants en fonction de leur durée de prise :

Durée (mois)	Nb de patients tolérants	% de patients tolérants
0-10	4	2,37
10-20	7	4,14
20-30	10	5,92
30-40	8	4,73
40-50	3	1,78
50-60	9	5,33
60-70	4	2,37
70-80	4	2,37
80-90	4	2,37
90-100	2	1,18
100-110	0	0,00
110-120	5	2,96
>120	4	2,37
Total	64	37,87

Tableau 11: Nombre et pourcentage de patients tolérants en fonction de leur durée de prise

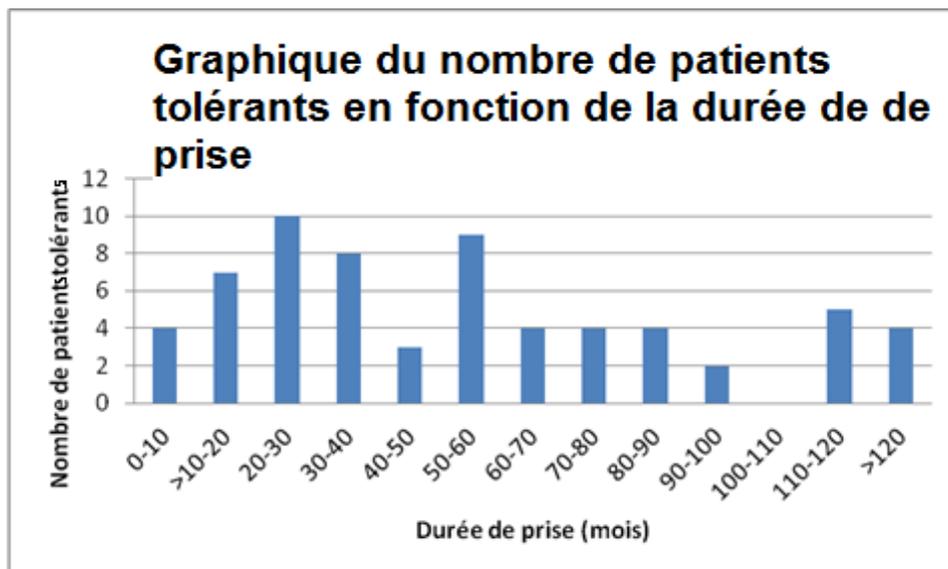


Figure 12: Graphique du nombre de patients tolérants en fonction de leur durée de prise

Un pic de patients tolérants ressort autour de 20 à 30 mois de consommation ainsi qu' autour de 50-60 mois. On peut s'interroger sur le fait qu'il y aurait une stabilité de tolérance au-dessus de 60 mois de consommation.

(2) *Syndrome de sevrage et rebond*

Sur les 82 patients ayant arrêté leur consommation de zolpidem et répondu à cette question, 70 ont des signes de sevrage à l'arrêt soit 85,37 %. Parmi ces patients il y a 20 hommes soit 28,57 % et 50 femmes soit 71,43 %.

Le tableau suivant représente la proportion de patients avec un syndrome de sevrage à l'arrêt de la molécule, en fonction du type de symptôme qui apparaît :

Syndrome de sevrage à l'arrêt		
N'a jamais arrêté		85
Non		18
Oui	Insomnie	58
	Somnolence	1
	Stress	1
	Anxiété	2
	Agitation	1
	Irritabilité	3
	Confusion	1
	Sueurs	1
	Syndrome de manque	1
	Céphalée	1
Total oui		70

Tableau 12: Syndrome de sevrage à l'arrêt

Le symptôme le plus rapporté est l'insomnie, 58 patients (soit 70,73 % des patients ayant arrêté) en rapportent à l'arrêt de leur consommation de zolpidem.

(3) *Désir, essai infructueux d'arrêter la consommation*

Dans notre population, 106 (soit 54,64 %) patients ont répondu négativement à cet item, *versus* 85 patients (soit 43,81 %) qui répondent positivement. 21 (soit 10,82 %) d'entre eux ont le désir d'arrêter ou de réduire leur consommation, 63 (soit 32,74 %) ont fait une ou plusieurs tentatives d'arrêts par leur propre moyen, mais pas un seul n'a tenté d'arrêter avec un encadrement médical.

(4) *Conséquences négatives sur la santé*

Dans notre population, 29 patients rapportent des conséquences négatives sur leur santé liées à la prise de zolpidem, (20,14 % des patients renseignés) et 115 sujets ne rapportent pas ces conséquences (79,86 % des patients renseignés). 50 cas ne sont pas renseignés.

Le tableau suivant représente le type de conséquences négatives que les patients ont rapportées :

Conséquences négatives sur la santé		
(n=29)		
Oui	Absence	1
	Amnésie	1
	Mémoire	10
	Chute	1
	Vertiges	1
	Trouble musculaire	1
	Maladresse	1
	Céphalées	2
	Somnolence	11
	Concentration	1
	Trouble langage	2
	Trouble humeur	1
	Irritabilité	3
	Cauchemars	1
	Hallucination	1
	Trouble du comportement alimentaire	3

Tableau 13: Conséquences négatives sur la santé

On observe 10 patients avec des troubles de la mémoire et 11 avec des somnolences.

Les Troubles du Comportement Alimentaire (TCA) sont apparus ou réapparus chez 3 femmes.

On peut voir que des conséquences neuropsychiques sont importantes alors que peu de conséquences somatiques sont décrites.

(5) *Temps passé*

Dans notre population 32 patients disent « passer du temps » afin d’obtenir, consommer ou récupérer de l’état associé à la consommation de zolpidem. 23 d’entre eux expliquent que c’est une préoccupation pluri mensuelle, un patient rapporte que c’est une préoccupation pluri hebdomadaire, et sept patients précisent que c’est une préoccupation quotidienne voir pluriquotidienne.

(6) *Item positif*

D’après la définition de la dépendance du DSM-IV, sept critères permettent de définir la dépendance. Nous les représentons ainsi que le comportement de transgression.

Le tableau suivant nous présente le nombre de patients en fonction des items correspondants positifs :

Item	Nombre de patients avec cet item positif	% de patient positif par item
(1) Tolérance	64	32,99
(2) Symptômes de sevrage	64	32,99
(3) Dose/Durée supérieure	194	100,00
(4) Arrêt	85	43,81
(5) Temps passé	32	16,49
(6) Problèmes liés à la consommation	22	11,34
(7) Persistance de la consommation	29	14,95
(8) Comportement de transgression	32	16,49

Tableau 14: Nombre et pourcentage de patients présentant cet item positif

Le graphique suivant représente le pourcentage de patients présentant l'item correspondant positif :

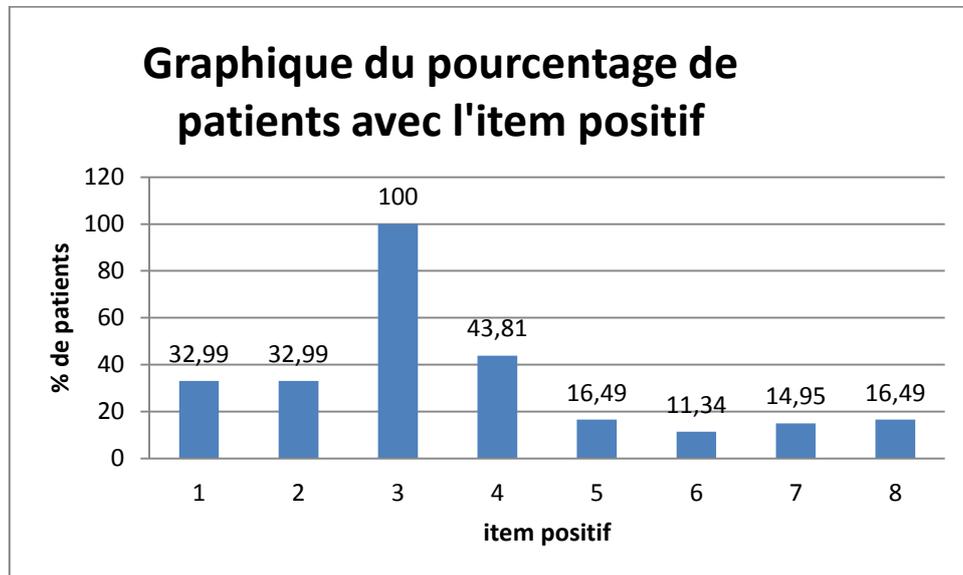


Tableau 15: Pourcentage de patients par item positif

L'item 3 est positif dans 100 % des cas, ce qui est logique, car c'est le critère d'inclusion principal de notre enquête (durée de consommation supérieure à 1 mois).

On observe que les critères d'évaluation des signes physiques et compulsifs de la dépendance (critères 1 à 4) sont positifs dans 33 à 100 % des cas. Les critères d'évaluation des conséquences dommageables de la dépendance (critères 5 à 7) sont positifs dans 11 à 16,50 % des cas.

L'item 8 est positif dans 16,49 % des cas. Cet item ne participe pas à l'évaluation de la dépendance d'après les critères du DSM-IV, mais permet de mettre en évidence un comportement de transgression chez ces patients.

D'après la définition de la dépendance selon le DSM-IV, on peut parler de dépendance à partir de trois items positifs.

Le tableau suivant représente la proportion de notre cohorte avec le nombre d'items positifs correspondant :

Nombre d'items positifs	Nombre de patients	% de patients
0	0	0
1	43	22,16
2	57	29,38
3	55	28,35
4	29	14,95
5	8	4,12
6	2	1,03
7	0	0

Tableau 16: Pourcentage de patients présentant les items renseignés

Aucun patient ne présente 7 items positifs, deux patients en présentent 6, et huit ont 5 items positifs.

Le graphique suivant représente la répartition des patients selon leur nombre d'items positifs :

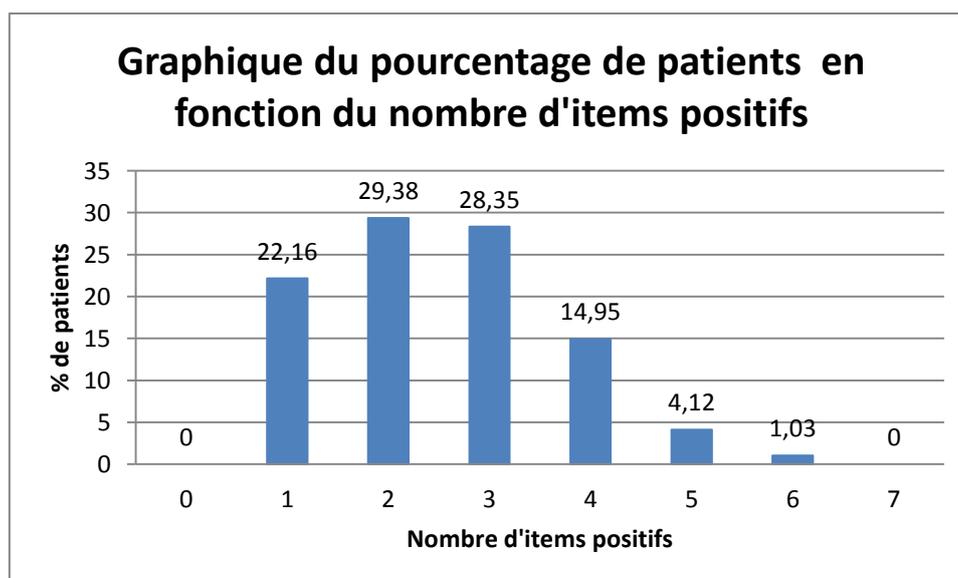


Figure 13: Graphique du pourcentage de patients en fonction du nombre d'items positifs

D'après les critères de dépendance du DSM-IV, les patients présentant moins de 3 items positifs ne sont pas considérés comme dépendants, soit 51,54 % de notre population.

D'après ces mêmes critères, les patients présentant au moins trois items positifs sont considérés comme dépendants, soit 48,45 % de notre population.

Synthèse sur la dépendance :

L'étude de la tolérance à t = notification ne met pas en évidence une durée à partir de laquelle les patients ne ressentent plus les effets ou à partir de laquelle ils augmentent les doses pour retrouver l'effet de départ.

Certains patients rapportent une tolérance à partir de quelques mois, d'autres ne rapportent pas de tolérance alors que leur consommation est supérieure à 10 ans.

85,37 % des patients ayant arrêté ou tentés d'arrêter présentent des signes de sevrage ou un rebond d'insomnie.

Un cinquième de la population a des conséquences négatives sur la santé, elles sont de nature neuropsychique plutôt que somatique.

Presque 49 % de notre population ont au moins 3 items positifs.

Les items d'évaluation des signes physiques et compulsifs de la dépendance sont positifs dans 30 à 40 % des cas.

4. Description des populations avec moins de 3 items positifs et avec au moins 3 items positifs.

Dans notre population nous avons créé deux sous-groupes : le premier étant constitué de 100 patients ayant moins de 3 items positifs et le second de 94 patients dont au moins 3 items sont renseignés positivement.

L'item 3 n'est pas étudié, car il est le critère d'inclusion de cette étude. Sa positivité étant à 100 % dans toute la population.

(1) *Population avec moins de 3 items positifs du DSM*

Le graphique suivant représente les items positifs dans le premier sous-groupe :

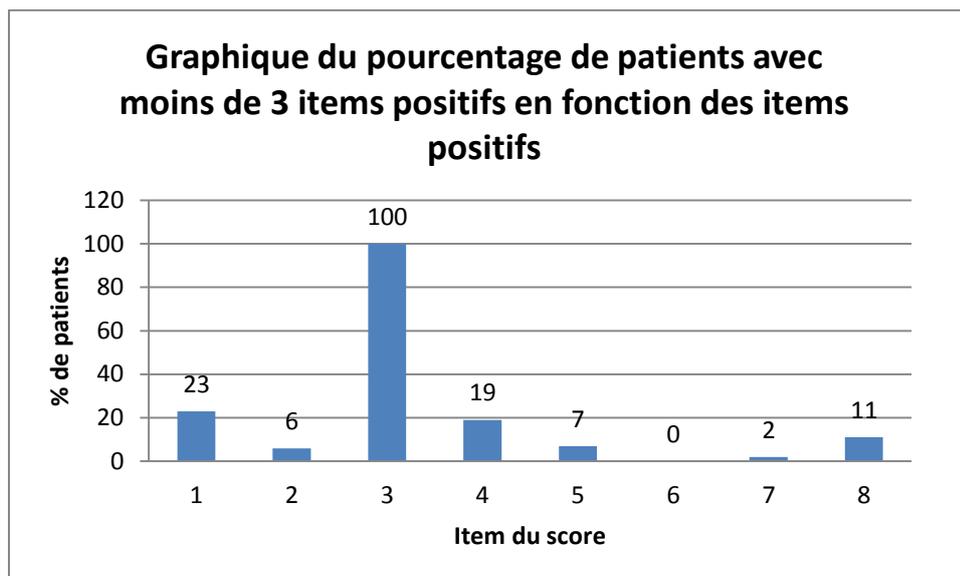


Figure 14: Graphique du pourcentage de patients avec moins de 3 items positifs en fonction des items positifs

Dans 23 % des cas, l'item 1 (tolérance) est positif pour les patients non dépendants. Dans 19 % l'item 4 (désir, essai infructueux d'arrêter la consommation) est positif dans cette population.

Pour le reste des items, moins de 10 % de la population est positive.

(2) *Population avec au moins 3 items positifs du DSM*

Le graphique suivant représente les items positifs dans la sous-population de patients avec au moins 3 items du DSM-IV positifs :

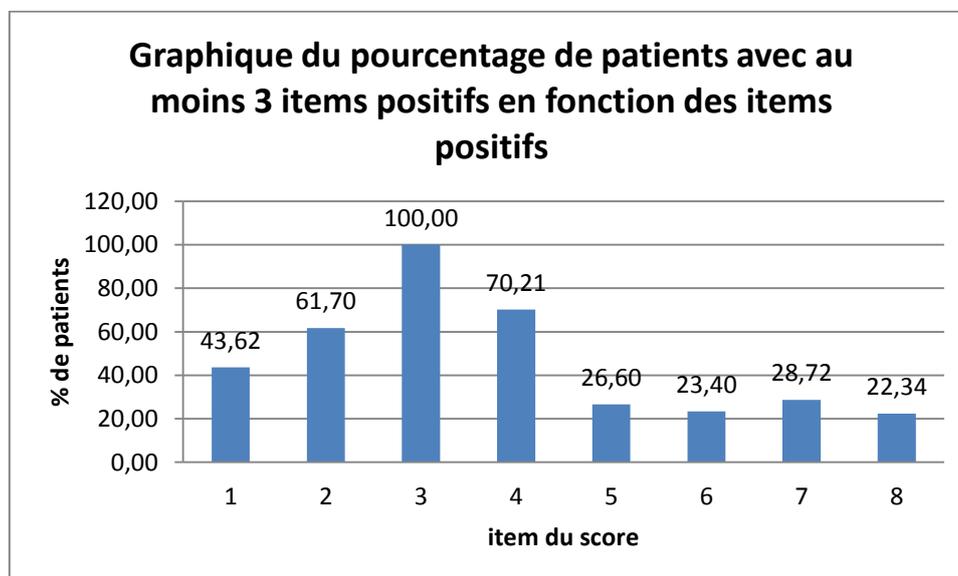


Figure 15: Graphique du pourcentage de patients présentant l’item positif dans la population avec au moins 3 items positifs

Dans la population ayant un comportement de dépendance, les items 1, 2, et 4 sont positifs dans 43 à 70 % des cas alors que les items 5, 6, et 7 ne sont que dans 23 à 29 %.

Synthèse des deux groupes :

Dans le groupe ayant moins de 3 items positifs, nous observons que le comportement de transgression est rapporté dans 11 % des cas, l’item 1 est le deuxième item le plus rapporté. Dans le groupe avec au moins 3 items positifs, les items 2 et 4 sont les plus rapportés.

5. Description des populations de moins de 65 ans et d'au moins 65 ans

À partir de la variable âge, il a été créé deux sous-groupes de population : personnes âgées de moins de 65 ans ou de 65 ans ou plus. En accord avec les travaux publiés sur les personnes âgées, le seuil de 65 ans a été retenu pour définir ces deux populations. [72]

(1) Description générale

Le tableau suivant présente les données qui vont nous permettre de comparer ces sous-groupes de population :

	Population < 65 ans	Population ≥ 65 ans
Nombre de cas	111	83
% de la population	57,22	42,78
Sexe ratio (homme/femme)	0,37	0,66
Présence pathologie physique (en %)	51,11	83,33
Présence pathologie psychique (en %)	74,73	41,10
Autre conso problématique (en %)	35,79	12,86
≥3 items positifs (en %)	50,45	44,58
Item 8 positif (en %)	11.86 (23/111)	4.64 (9/83)

Tableau 17: Description générale des populations < ou ≥ à 65 ans

Notre population est à 57,22 % (soit 111 patients) constituée de patients âgés de moins de 65 ans, dans ce sous-groupe le ratio homme/femme est de 0,37 alors que chez les personnes âgées de plus de 65 ans ce ratio est à 0,66. Les pathologies physiques sont présentes chez les personnes âgées dans 83,33 % des cas, et les pathologies psychiques dans 74,73 % des cas dans la population plus jeune.

Chez les moins de 65 ans, on observe d'autres consommations problématiques dans 35 % des cas et un profil de dépendance caractérisé par une proportion de 50 % de patients ayant 3 items positifs ou plus. De plus, dans près de 12 % des cas il y aurait un comportement de transgression dans cette population.

(2) Conséquence négative sur la santé

Dans le tableau suivant, nous pouvons observer les conséquences négatives sur la santé dans la population générale, la population âgée de moins de 65 ans et celle de plus de 65 ans :

Conséquences négatives sur la santé (n=29)			
Pathologies observées	Population générale	Population <65 ans	Population ≥65 ans
Absence	1	1	0
Amnésie	1	1	0
Mémoire	10	10	0
Chute	1	1	0
Vertiges	1	0	1
Trouble musculaire	1	0	1
Maladresse	1	1	0
Céphalées	2	1	1
Somnolence	11	9	2
Concentration	1	1	0
Trouble langage	2	1	1
Trouble humeur	1	0	1
Irritabilité	3	3	0
Cauchemar	1	1	0
Hallucination	1	1	0
TCA	3	3	0
Total	41	37	4

Tableau 18: Comparaison des conséquences négatives en fonction des populations

Sur les 41 pathologies observées dans notre population de 29 patients, 37 sont chez les moins de 65 ans (soit 90 %). 10 sont des problèmes de mémoire, 9 des somnolences, 3 une irritabilité et 3 des troubles du comportement alimentaire.

On observe un cas de chute et un cas de vertiges, les deux sont retrouvés dans la population âgée de plus de 65 ans.

6. Cas particuliers : patients consommateurs non quotidiens

Six cas n'ont pas été traités dans l'analyse générale, car ils ne correspondaient pas au critère d'inclusion : consommation quotidienne.

Ces six cas sont composés de quatre femmes et deux hommes, leur âge moyen est de 67 ans [52 ; 82].

Leurs situations professionnelle et personnelle ne mettent pas en évidence un profil particulier. (3 vivent entourés, 3 vivent seuls, 4 sont à la retraite et 2 travaillent)

Sur ces patients, 3 ont des pathologies physiques, mais aucun n'a de pathologie psychique ni problème d'antécédent de consommation problématique ni consommation actuelle problématique.

Ci-dessous la répartition de ces cas selon les items positifs :

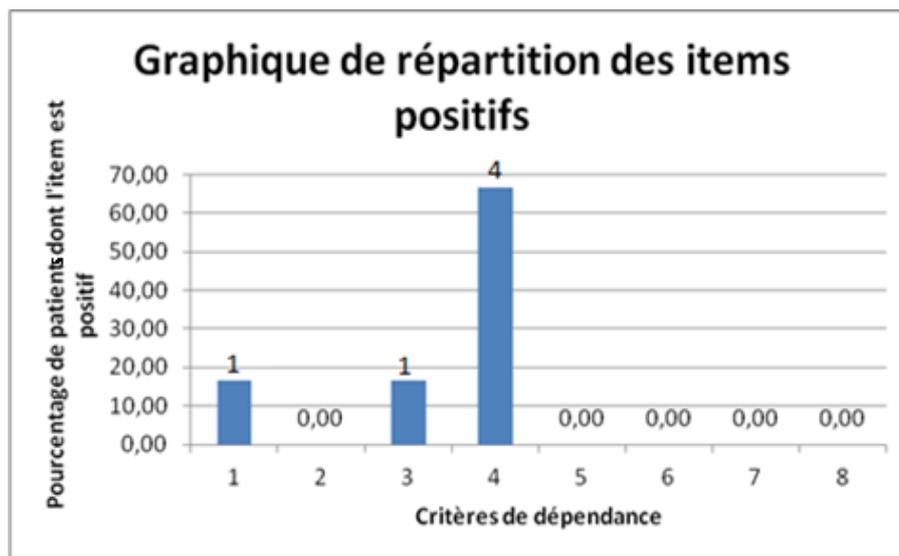


Figure 16: Graphique de la répartition des patients en fonction des items positifs

L'item 4, désir d'arrêt ou essai infructueux d'arrêter est présent pour 4 patients.

L'item 3 est positif chez un seul patient, car il y a consommation de 1,5 comprimé par jour. La consommation de ces patients est occasionnelle ou ponctuelle :

Exemples : 0.5 comprimé 1 à 2 fois par semaine, 1 comprimé 1 fois par semaine...

La durée de prise varie de 36 à 204 mois.

Dans tous ces cas, le zolpidem est prescrit avec pour indication l'insomnie.

2. Analyse comparative

1. Comparaison en fonction de la dépendance

(1) Comparaison des populations : inférieure ou supérieure à 3 items positifs

Le tableau suivant présente la comparaison des deux groupes selon différents paramètres :

	< 3items positifs	≥ 3items positifs	p (test du Chi ²)
Nombre de cas	100	94	
% population étudiée	51,54 %	48,45 %	
Âge moyen (en années)	65,27	57,27	0.2455
Homme/Femme	37/63	26/68	0.1650
Dose moyenne quotidienne (en cp)	1,16	1,21	
Durée moyenne (en mois)	56,67	64,44	
Mode d'obtention non conforme (en %)	11	18,28	0.1453
Autres conso problématique (en %)	20	18,08	0.7295
ATCD ou autre conso problématique (en %)	26	22,34	0.5455
Item 8 positif (%)	11	22,34	0.0314

Tableau 19: Comparaison générale des populations < à 3 items positifs ou non.

Nous observons que seul l'item 8 positif est différent. Des tendances peuvent être soulignées : l'âge moyen est légèrement plus faible dans la population au profil de dépendance positif, la durée moyenne est de 64,44 mois dans cette population alors qu'elle est de 56,67 dans l'autre groupe.

Le mode d'obtention est dans 18,28 % non conforme (non prescrite ou prescrite, mais avec un autre mode d'obtention associé) dans le groupe ayant au moins trois items positifs. Et est de 11 % dans la population non dépendante.

Dans environ 20 % des cas des deux groupes, il y a au moins une autre consommation problématique de substance.

Nous n'observons pas de différence significative entre les deux groupes pour ce qui concerne les antécédents de consommation problématique ou d'autres consommations problématiques et le nombre d'items positif. ($p=0,55$)

Dans notre population, le fait d'avoir consommé des substances illicites ou licites de manière problématique n'est pas en lien direct avec la présence d'au moins trois items positifs.

Il existe une différence significative entre ces deux groupes de population en ce qui concerne la positivité à l'item 8. ($p<0,05$)

(2) Lien entre la présence de pathologies psychiques et la dépendance selon les critères du DSM-IV.

Selon les critères du DSM-IV, il n'y a pas de différence significative entre les dépendants et les non-dépendants en ce qui concerne la présence de pathologies psychiques. ($p=0,34$)

2. Comparaisons en fonction de l'âge

(1) Comparaison du pourcentage d'item positif en fonction de l'âge

Le tableau et la figure suivants représentent la répartition des items en fonction des groupes d'âge :

Item positif	n patients <65 n=111	% patients <65	n patients ≥65 n=83	% patients ≥65	p (test du Chi ²)
1	37	33,33	27	32,53	0.9042
2	38	34,23	26	31,33	0.6622
3	111	100,00	83	100,00	
4	55	49,55	30	36,14	0.0553
5	27	24,32	5	6,02	0.0003
6	19	17,12	3	3,61	0.0017
7	24	21,62	5	6,02	0.0014
8	23	20,72	9	10,84	0.0553

Tableau 20: Comparaison du pourcentage d'items positifs dans les populations < ou ≥ à 65 ans.

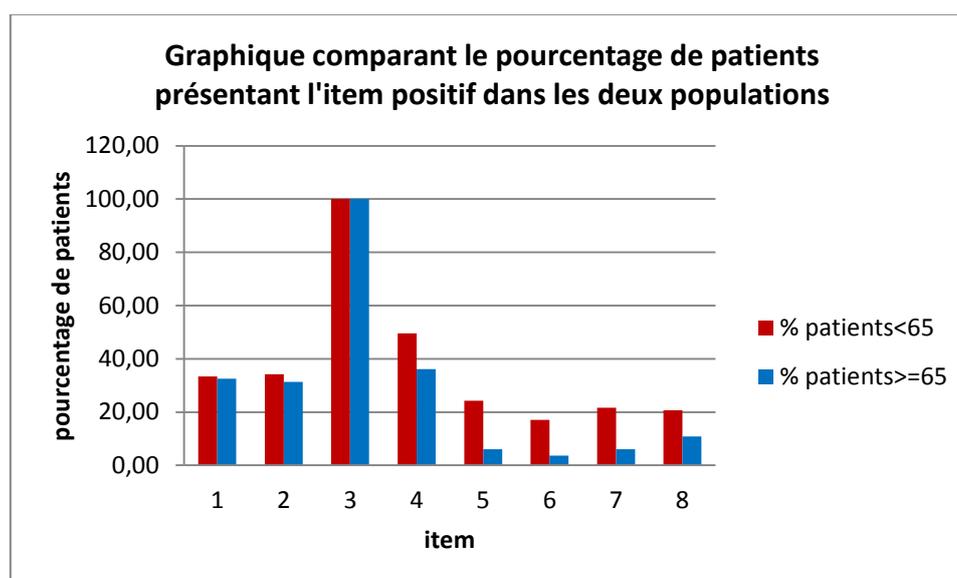


Figure 17: Graphique présentant le pourcentage de patients des 2 populations présentant l'item positif

Dans ces deux populations, le profil des signes physiques et compulsifs de la dépendance est quasiment identique, sauf pour l’item 4 pour lequel on peut observer une tendance : dans la population âgée, le désir d’arrêt est moins présent.

Les « jeunes » rapportent plus de conséquences dommageables (dans 17 à 23 % des cas pour les items 5 à 7) que la population plus âgée.

On peut observer une tendance pour l’item 8, dans 20 % des cas il y a un comportement de transgression dans la population âgée de moins de 65 ans.

(2) Lien entre l’âge et les conséquences négatives sur la santé

On observe une différence très significative entre les deux groupes en ce qui concerne la présence de conséquences négatives sur la santé et l’âge du patient. ($p < 0,05$)

Le tableau suivant représente les données utilisées pour notre test du Chi² :

Conséquences négatives sur la santé	<65 ans	≥65 ans	p (test du Chi²)
Non	74	79	0.00000148
Oui	37	4	

Tableau 21: Test du Chi²: Dépendance entre l’âge et les conséquences sur la santé

Dans notre étude, la population de personnes jeunes présente plus fréquemment des conséquences négatives sur la santé suite à la consommation de zolpidem.

(3) Lien entre l’âge et les pathologies

On observe une différence significative entre les deux groupes d’âge en ce qui concerne la présence de pathologies physiques. ($p = 4.10^{-6}$)

La même différence est observée chez les patients de moins de 65 ans et d’au moins 65 ans pour la variable présence de pathologies psychiques. ($p = 1.10^{-6}$)

3.Comparaison en fonction du sexe

(1) *Lien entre le sexe et l'apparition de signes de sevrage/rebond*

Le tableau ci-dessous met en évidence les signes de sevrage en fonction du sexe des patients :

Syndrome de sevrage à l'arrêt	Hommes	Femmes	Total	p (test du Chi ²)
Insomnie	15	43	58	0,5466
Somnolence	1		1	
Stress		1	1	
Anxiété		2	2	
Agitation		1	1	
Irritabilité	3		3	
Confusion	1		1	
Sueurs		1	1	
Sd manque		1	1	
Céphalée		1	1	
Total	20	50	70	

Tableau 22: Type de syndrome de sevrage en fonction du sexe des patients

On note qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de sexe différent en ce qui concerne la présence de signes de sevrage. (p=0,5466)

Nous n'avons donc pas de relation entre le sexe et la présence ou l'absence de signes de sevrage à l'arrêt de la consommation dans notre population.

(2) Comparaison des conséquences négatives sur la santé en fonction du sexe

Nous n'observons pas de différence significative entre les hommes et les femmes en ce qui concerne la présence ou l'absence de conséquences négatives sur la santé. ($p=0,91$)

Le tableau ci-dessous présente le test du Chi² réalisé :

Conséquences négatives sur la santé	Homme	Femme	p (test du Chi²)
Non	37	78	0,91
Oui	9	20	

Tableau 23: Test du Chi²: Conséquences négatives en fonction du sexe

Le fait d'être un homme ou une femme n'est pas lié au fait d'avoir des conséquences négatives suite à la consommation de zolpidem.

Nous venons de mettre en évidence un profil de consommation dans notre population de consommateurs de zolpidem, mais aussi des différences significatives ou non en fonction des groupes de population. Nous allons dans la partie suivante discuter ces résultats, les comparer aux données de la littérature et tenter de proposer des outils afin d'améliorer la prescription et délivrance du zolpidem.

III. Discussion

Dans un premier temps nous montrerons l'importance et les limites de cette étude, puis nous comparerons nos résultats à ceux des enquêtes officielles, et enfin nous tenterons modestement de faire des recommandations pour améliorer le bon usage du zolpidem.

- L'intérêt principal de cette étude est que le recrutement de population étudiée est différent des enquêtes habituelles faites chez les patients dépendants. Les case reports sont des cas extrêmes de consommateurs. Notre étude se rapproche au plus près de la **réalité générale** des populations consommatrices de zolpidem.

En ville, la délivrance du zolpidem est banalisée ce qui peut entraîner une certaine dérive de la part des pharmaciens: avances de boîtes, délivrances sans ordonnances... Le fait que cette enquête soit réalisée dans des pharmacies d'officine permet de **sensibiliser** les pharmaciens titulaires et adjoints au réel problème du zolpidem.

- Les dossiers de déclaration ont été notifiés par des étudiants de la faculté de Nantes et Angers ce qui limite notre étude à une seule région. Il serait important d'élargir l'enquête au niveau national afin de vérifier si les conclusions de notre étude représentent réellement la consommation générale des patients consommateurs de zolpidem.

Les étudiants de sixième année qui ont notifié les cas ont eu une formation stricte en amphithéâtre par les praticiens du centre d'addictovigilance de Nantes. Mais du fait du grand nombre de notificateurs, nous avons rencontré un biais, car les termes utilisés n'étaient pas les mêmes.

Nous avons choisi de n'inclure dans notre cohorte que des patients consommateurs quotidiens de zolpidem et ce, depuis plus d'un mois. Or nous n'avons observé que des patients dont la consommation était problématique. Afin d'observer au mieux la consommation réelle dans la population en ambulatoire, il aurait peut-être fallu inclure chaque patient consommateur quel que soit la durée ou le type de consommation. Nous avons 6

patients qui ont été notifiés, mais qui ne rentraient pas dans les critères d'inclusion, ces cas particuliers nous montrent une autre façon de consommer ce médicament.

La question de la sincérité des réponses et des biais induits doit être posée, les patients étaient interrogés sur leur consommation en zolpidem au comptoir de leur pharmacie dispensatrice. De ce fait le patient a pu minimiser les doses prises, son mode de consommation, son mode d'obtention (nomadisme, falsification...) ou la consommation de molécules illicites afin d'éviter un refus de délivrance par son pharmacien.

De plus, les patients étaient libres de répondre ou non aux questions, il doit être envisagé que des patients interrogés n'ont pas accepté de répondre au questionnaire du fait d'une réelle surconsommation, ou dépendance.

Enfin notre étude a été réalisée à l'officine, par de futurs pharmaciens, lors d'une délivrance de médicaments, cette situation a certainement entraîné une minimisation des informations recueillies. Il serait intéressant de réaliser la même enquête, mais dans un cadre de notification différent afin d'obtenir des informations peut-être plus représentatives.

Malgré cela, nous avons tout de même obtenu des informations sur les consommations de produits illicites et modes d'obtentions non conventionnels.

- Lors de l'étude, nous avons choisi de comparer des sous-groupes de population selon 3 critères : la dépendance, l'âge, et le sexe.

Nous avons décidé de prendre comme critère de comparaison la dépendance selon la définition du DSM, car il nous semblait essentiel d'évaluer le pourcentage de la population générale ayant une consommation problématique de zolpidem. De plus, il est important de savoir si certains critères sont plus retrouvés lorsque le patient est dépendant. Dans notre cohorte, seule la positivité de l'item 8 est significativement différente en fonction des deux groupes.

Le groupe avec moins de trois items positifs perçoit une tolérance (soit une diminution voire une disparition de l'effet hypnotique) et a le désir d'arrêter sa consommation. L'autre groupe, avec au moins trois items positifs, a une tolérance, le désir d'arrêter la consommation,

mais des symptômes désagréables liés sevrage compliquent ce choix ; de plus des comportements de transgression sont significativement plus rapportés.

Un réel travail de **prévention** pourrait être réalisé sur le premier groupe afin d'éviter le glissement vers la dépendance. Pour le second groupe, le comportement de dépendance est déjà avéré et les **difficultés** lors des tentatives pour arrêter peuvent être insupportables.

Dans notre enquête nous n'avons pu que décrire une présence ou non de tolérance, mais nous ne possédions des informations qu'à t=notification et non à t=apparition de la tolérance. Si nous voulions pouvoir définir un délai moyen d'apparition de la tolérance, il aurait fallu connaître la durée à partir de laquelle les patients ne ressentaient plus les effets ou le moment auquel ils avaient dû augmenter les doses pour retrouver l'effet initial.

Nous avons choisi de prendre l'âge comme critère de comparaison, car les benzodiazépines et apparentés font polémiques vis-à-vis de la population de plus de 65 ans. Ces molécules pouvant entraîner des troubles de la mémoire, des chutes... il est recommandé dans cette population une diminution des doses par 2.

« L'augmentation de la prévalence des plaintes d'insomnie avec l'âge peut être partiellement attribuée à l'augmentation de la fréquence des problèmes de santé physique. » [8]

Il y a une corrélation entre l'âge et la présence de pathologies somatique ou psychique. 83 % des patients de plus de 65 ans souffrent de pathologies physiques *versus* seulement 51 % chez les moins de 65 ans. Et 74 % des patients de moins de 65 ans rapportent des pathologies psychiques *versus* 41 des personnes « âgées ».

Il semble logique qu'avec l'augmentation de l'âge on observe une augmentation des pathologies physiques. Par contre on observe dans la population jeune une proportion plus élevée de personnes rapportant des pathologies psychiques. Existe-t-il un lien entre la présence d'une pathologie et la consommation problématique de substance ? D'après l'analyse statistique, il n'y aurait pas de lien entre la présence de pathologies psychiques et la dépendance.

Dans notre population nous retrouvons bien une forte présence de pathologies somatiques chez les plus de 65 ans, mais les personnes âgées ne représentent que 42,78 % de notre cohorte. La présence de ces pathologies peut motiver l'arrêt du zolpidem chez ces patients.

Les moins de 65 ans posent plus de problèmes en ce qui concerne l'arrêt. Ils ont plus de pathologies psychiatriques et consomment d'autres molécules de manière problématique. Ces deux premiers paramètres sont des freins à l'arrêt. De plus malgré de nombreuses conséquences négatives sur leur santé, certains patients n'arrivent pas à stopper leur consommation.

Chez les moins de 65 ans, tout comme c'est le cas pour les benzodiazépines, certains patients (dix dans l'étude) se plaignent de troubles de la mémoire.

Nous avons pris le sexe comme critère de comparaison dans notre étude, car d'après les données de la littérature, les femmes auraient plus souvent des conséquences sur la santé dues à leur consommation de zolpidem. Dans les case reports on observe une majorité d'hommes consommateurs problématiques de zolpidem.

Aux états unis, en janvier 2013, est parue une alerte de la FDA concernant les doses de zolpidem. Cette alerte concerne, entre autres, les femmes et recommande une diminution de moitié de la posologie chez elles. Cette parution annonce que les femmes seraient plus sensibles aux effets indésirables et aux risques de somnolences diurnes, car l'élimination du zolpidem serait plus lente chez elles. (*Annexe 5*)

Lors de l'analyse des données, nous avons pu observer que 29 des patients de l'étude présentaient des conséquences négatives sur leur santé suite à la consommation de zolpidem.

Pour la plupart, ces conséquences sont neuropsychiques et sont indépendantes du sexe du patient. Dans la littérature, il est dit que les femmes seraient plus sujettes à ses troubles, mais nous ne l'avons pas retrouvé dans notre population.

Nous ne nous attendions pas à ce que l'on nous déclare des troubles du comportement alimentaire engendrés par la prise de zolpidem. Trois femmes de notre étude souffrent de cet effet, une d'entre elles ayant des antécédents de TCA. La littérature nous rapporte quelques cas de boulimie nocturne dont les patientes ne se souviennent pas. [73]

- Des déclarations de consommateurs quotidiens d'un tiers de comprimé jusqu'à un huitième de comprimé ont été reçues au CEIP. Cette quantité précise de comprimé semble difficile à obtenir, voire impossible.

Il nous aurait été rapporté qu'un patient aurait râpé ses comprimés, afin d'obtenir une fine poudre qu'il séparait en huit petits tas. Tas qu'il consommait par voie orale tous les jours.

Les six cas que nous avons exclus de l'étude nous ont permis de mettre en évidence un nouveau mode de consommation. Le zolpidem est consommé ponctuellement lors de troubles épisodiques ou lors d'évènements ou dans un contexte particulier. (Voyage, travail, pathologie...) Malgré une consommation non quotidienne, on observe un désir d'arrêt ou des tentatives d'arrêt ultérieures chez 4 patients sur 6. Ce mode de consommation n'a pas l'air de satisfaire les patients.

Comparaison avec les enquêtes officielles

Dans les enquêtes officielles, nous retrouvons deux modalités de consommateurs caractérisées par les effets recherchés ; l'un est un groupe de **consommateurs chroniques** de fortes doses dont l'utilisation du zolpidem est à des fins sédatives/hypnotiques, et l'autre groupe recherche des effets non thérapeutiques « **positifs** ». Dans notre étude nous ne retrouvons que des consommateurs correspondant au profil du premier groupe.

Les consommateurs recherchant des effets positifs et dont la dépendance est avérée (détournement de la voie d'administration : intraveineuse, intranasale ; sevrage en hôpital, effets négatifs sur la vie quotidienne et sur la santé...) n'est pas retrouvé ici, à l'exception d'un cas. Nous avons vu plus tôt que les déclarations étaient réalisées au comptoir de la pharmacie dispensatrice et que cela pouvait entraîner une minimisation des comportements chez les patients ayant un réel problème de dépendance au zolpidem (ou à d'autres substances).

L'analyse des case reports a permis de mettre en évidence des caractéristiques de consommation:

	1993-2003	2011	2013
Nombre d'hommes (H)	20	13	5
Nombre de femmes (F)	23	10	13
Sex ratio (H/F)	0,87	1,3	0,38
Moyenne d'âge (années)	42	38,6	35,4
Dose maximum (mg/24h)	1120	2000	2000
Voies	VO 1Vnasale	VO 5IV 1Vnasale	VO 1IV
ATCD troubles psychiques (%)	65 %	18,75 %	68 %
ATCD de consommation problématique (%)	41 %	50 %	NR
Syndrome de sevrage (%)	78 %	59 %	68 %
Tolérance (%)	50 %	NR	NR
Effet positif recherché (%)	44 %	60 %	53 %

Tableau 24: Comparaison des caractéristiques des différentes enquêtes

On observe une majorité de femmes sauf en 2011. Les patients des case reports sont de plus en plus jeunes. Les doses prises sont très élevées. Il y a un détournement de la voie d'administration (IV, Voie Nasale). Il existe des antécédents de troubles psychiques dans plus de 60 % des case reports ainsi que des antécédents d'autres consommations problématiques. Un syndrome de sevrage est rapporté dans plus de 60 % des case reports.

Les effets positifs sont recherchés dans 44 à 60 % des cas des enquêtes officielles.

Nous allons tout d'abord voir l'évolution des comportements au cours des 20 années pendant lesquelles les enquêtes ont été réalisées.

Nous observons une évolution de la gravité des comportements, les doses moyennes augmentent tout comme les doses maximales (93-03 dose max 1120mg/24h, 11-13 dose max 2000mg/24h), la moyenne d'âge des consommateurs est de plus en plus jeune (42 ans entre 93 et 2003, 38,6 ans en 2011 et 35,4 ans en 2013). On peut voir aussi les pratiques de consommation évoluer : entre 1993 et 2003, les patients avaient une consommation par VO du

zolpidem sauf un patient qui le prenait par voie nasale, alors qu'en 2011 la voie orale reste majoritaire, mais cinq patients s'injectent le zolpidem en intraveineuse et un patient le prend en intranasal.

Dans les enquêtes des 1993-2003 et 2013, nous voyons que plus de 65 % des patients souffrent d'antécédents de troubles psychiques ou des troubles actuels. Les deux premières EO nous montrent aussi que dans 41 % et 50 % des cas les patients présentent des antécédents d'autres consommations problématiques.

Le syndrome de sevrage à l'arrêt du zolpidem est très observé dans ces trois rapports : entre 59 % en 2011, 68 % en 2013 et jusqu'à 78 % dans celui de 1993-2003.

Ce qui marque le plus avec les résultats que nous observons, c'est la proportion de patients recherchant un effet positif : de 44 à 60 % des cas.

Notre étude a permis de mettre en évidence un profil de consommateur de zolpidem, c'est ce que représente le tableau ci-dessous :

	Notre enquête globale
Nombre d'hommes (H)	63
Nombre de femmes (F)	131
Sex ratio (H/F)	0,48
Moyenne d'âge (années)	61
Dose maximum (mg/24h)	60
Voies	VO
ATCD troubles psychiques (%)	50 %
ATCD de consommation problématique (%)	25 %
Syndrome de sevrage (%)	36 % / 85 %
Tolérance (%)	33 %
Effet positif recherché (%)	0,5 % (1 patient)

Tableau 25: Caractéristiques de notre enquête

Nous allons maintenant nous intéresser aux similitudes et différences entre les informations fournies par ces enquêtes et notre étude.

Dans notre population comme dans deux des trois enquêtes officielles (EO), nous retrouvons une majorité de femmes. On observe également une moyenne d'âge plus élevée (61 ans) chez nos patients que dans les enquêtes (de 35 à 42 ans).

La dose maximale que nous retrouvons est de 6 comprimés soit 60mg/24h de zolpidem, ce qui est très faible par rapport au 1120 à 2000mg/24h des enquêtes (de 112 à 200 comprimés par jour).

La seule voie utilisée par notre groupe est la voie orale. On peut observer des similitudes vis-à-vis de la présence d'antécédents de pathologies psychiques, et de consommation problématique, mais en plus faible proportion.

Dans notre population générale, seuls 36 % des patients souffrent d'un syndrome de sevrage, mais si l'on ne considère que les patients ayant arrêté le zolpidem, ils sont 85 % à se plaindre d'insomnies, et d'autres symptômes.

Un patient de notre étude (soit 0,5 %) prend un comprimé de zolpidem le matin avec la recherche de stimulation.

Modes d'obtentions : le rôle du médecin et du pharmacien, comportements de transgression

De nombreux modes d'obtentions ont été relevés lors de cette étude. Le médecin, le pharmacien ainsi que le patient sont responsables des abus lors de ces prescriptions, délivrances et utilisations.

- Le médecin généraliste est le premier professionnel de santé impliqué dans la prescription de zolpidem. Il est important que celui-ci s'implique afin d'éviter la surconsommation de médicaments voir les dépendances médicamenteuses.

Les résultats de l'enquête mettent en avant que les médecins prescrivent le zolpidem pour des durées supérieures à 4 semaines et à des doses supérieures à 1 comprimé par jour.

Néanmoins, on peut se poser la question de la dose réellement prescrite : une ordonnance pour 2 comprimés le soir n'est-elle en fait qu'une ordonnance pour 2 mois à un comprimé par jour ?

Nous voyons aussi que certains médecins réalisent plusieurs prescriptions se chevauchant quand le patient manque de comprimés...

Une fois la molécule instaurée, il est important qu'une réévaluation de l'état du patient soit réalisée avant tout renouvellement de zolpidem afin de ne pas favoriser un traitement long et de ce fait diminuer le risque de dépendance.

La présence d'une autre molécule benzodiazépinique ou des antécédents de dépendances peut favoriser la survenue de la dépendance. Un interrogatoire complet devrait être fait afin de vérifier ces critères. Dans notre enquête, de nombreux patients ont une association de benzodiazépines et/ou se déclarent dépendants à l'une de ces molécules.

« Dans les situations de stress, de grandes quantités d'hormones de stress (les glucocorticoïdes) sont sécrétées dans le cerveau. Or, ces hormones augmentent la sensibilité du cerveau aux psychotropes et favorisent l'émergence de comportements addictifs chez les animaux stressés de manière répétée » (Piazza et Le Moal, 1998 ; Marinelli et Piazza, 2002).
[8]

Dans la population étudiée, certains patients souffrent de pathologies psychiatriques et certains prennent le zolpidem pour leur stress et anxiété. Il serait important dans un premier temps de réévaluer les traitements chez les patients ne prenant pas le zolpidem pour sa bonne indication. Et dans un second temps, peut-être éviter d'instaurer un traitement psychotrope dans cette population afin de diminuer le risque de dépendance.

- **« L'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien. L'article R. 4235-2 du Code de la santé publique précise en effet que le pharmacien "doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale". »** [74]

Le pharmacien d'officine a de nombreux atouts : sa proximité, son accessibilité et sa disponibilité, ses contacts fréquents avec les patients, sa connaissance globale du patient et de ses traitements ainsi qu'une relation de confiance avec le patient ;

Il a de nombreuses missions de santé telles que : sensibiliser et informer le public, promouvoir la prévention et le dépistage, aider le patient à la compréhension de sa maladie et de ses traitements, promouvoir le bon usage du médicament et soutenir et accompagner les patients.

Le pharmacien est le garde-corps du médecin traitant, car il est le dernier maillon avant la prise du médicament.

Ce professionnel de santé a le devoir de contrôler les prescriptions médicamenteuses et de conseiller au mieux le patient lors d'une demande entraînant un conseil pharmaceutique.

Sur les ordonnances contenant du zolpidem, il ne devrait pas y avoir d'autres benzodiazépines, d'autant moins si elles sont sédatives et à prendre le soir. Or dans la pratique nous avons vu que c'était le cas et qu'aucune restriction pharmaceutique n'était faite. Le traitement par zolpidem pouvant être banalisé par les professionnels de santé, le patient n'est pas forcément mis au courant des problèmes que peuvent créer ces associations.

De plus, lorsqu'un patient vient à la pharmacie pour un problème d'insomnie, il est important que le pharmacien, avant tout conseil, vérifie les traitements que le patient prend déjà. Nous avons observé des prises concomitantes ou en alternance de zolpidem et de donormyl® ce qui ne devrait pas être possible.

D'autre part, le pharmacien connaît l'historique du patient et sait quelle est la durée du traitement, il devrait être le garant d'une prescription et délivrance de 4 semaines maximum.

Nous avons vu au cours de notre enquête que le Donormyl® pouvait être associé par les patients afin de retrouver une action sédative, nous allons voir en quoi la délivrance de ce médicament devrait être contrôlée par le pharmacien.

Le Donormyl® ou doxylamine est un médicament hypnotique utilisé comme somnifère, il appartient à la famille des phénothiaziniques. Il est agoniste des récepteurs histaminiques H1, et est utilisé dans les insomnies d'endormissement (augmentation du sommeil lent et diminution du sommeil paradoxal). Ces propriétés expliquent certaines contre-indications et certains effets indésirables. Le risque de pharmacodépendance serait faible avec cette molécule. [12]

Ce médicament est en vente libre, il ne nécessite pas la présentation d'une ordonnance.

Dans notre population 7 patients consomment du Donormyl®. Sur ces 7 patients, trois ont une consommation ponctuelle non problématique, et quatre ont une consommation problématique de la doxylamine.

Cette consommation est soit en parallèle de leur prise de zolpidem (lorsque le médecin ne prescrit pas/plus, lorsqu'ils n'en ont plus, pour éviter le syndrome de sevrage...) soit en association avec le zolpidem. Cette association débute habituellement lorsque la tolérance à la première molécule s'installe, afin de retrouver l'effet sédatif.

Ces deux médicaments n'ont pas le même site d'action, c'est ce qui explique que l'on potentialise l'activité sédatif/hypnotique lors de leur association.

Le rôle du pharmacien est donc essentiel dans la délivrance de Donormyl®, il est important que celui-ci interroge le patient sur ses consommations actuelles, antécédents de consommation problématique, type d'insomnies, répercussions sur la vie quotidienne... afin de conseiller au mieux le patient et l'orienter chez le professionnel de santé adapté.

Dans notre population, des patients obtiennent le zolpidem avec des modes d'obtentions illégaux. De plus, un comportement de transgression est rapporté afin de se procurer la molécule.

Huit patients **falsifient des ordonnances** afin de se faire délivrer le traitement. Sur ces huit patients, trois n'ont plus de prescription et n'obtiennent du zolpidem que grâce à ces ordonnances illégales. La falsification est un acte frauduleux, la sécurité sociale va rembourser un médicament qui n'aura pas été prescrit par un médecin. Pour cet acte, l'article L114-13 du code de la Sécurité sociale prévoit une amende de 5000 euros, mais cela peut aussi entraîner des poursuites pour escroquerie et selon l'article 313-1 du Code pénal le responsable de cette falsification encoure une peine de 5 ans d'emprisonnement et une amende de 375.000 euros. [75]

Dans trois cas, les patients prennent le **comprimé d'un proche**.

Dix patients font du **nomadisme médical et pharmaceutique** afin de se procurer la quantité de zolpidem nécessaire à leur « traitement ». (Rôle de contrôle et surveillance de la sécurité sociale)

Malheureusement, la population et certains professionnels de santé banalisent la consommation de zolpidem, car cette molécule n'appartient pas à la liste des stupéfiants.

Recommandations pour le médecin et le pharmacien

Nous avons pu voir, tout au long de notre travail que le zolpidem était une molécule pouvant entraîner un comportement de dépendance dans la population générale. Un certain nombre de facteurs peut faciliter l'apparition de ses troubles et doit alerter les professionnels de santé sur le risque plus important chez ces patients.

Dans cette partie nous allons voir comment on pourrait améliorer la prescription et la délivrance afin d'éviter au mieux le risque d'abus.

- Lorsqu'un patient vient chez le médecin pour une plainte d'insomnie, il indispensable de disposer de différentes informations ; parmi elles :
 - Le profil du patient (âge, sexe...)
 - Les caractéristiques de l'insomnie (dû à de l'anxiété du stress, un décès, lors de voyage, à un manque d'activité diurne, à une mauvaise hygiène du sommeil...)
 - Les médicaments actuels (présence ou non de benzodiazépines, autres molécules hypnotiques/sédatives, traitement pour des maladies psychiques...)

Le praticien peut alors soit s'orienter vers une prescription d'une molécule hypno/sédative soit privilégier une approche psychologique (amélioration de l'hygiène du sommeil, redirection chez un professionnel spécialisé, relaxation...). Il serait important de penser à la prescription de traitements médicamenteux tel que les plantes, l'homéopathie...

Si le médecin décide de prescrire le zolpidem, il est important de fixer d'emblée le cadre de la prescription :

- Médicament prescrit pour deux à quatre semaines maximum au dosage d'un demi-comprimé à un comprimé le soir, en adaptant la posologie à l'état physique du patient. (personnes âgées et insuffisants hépatiques : un demi-comprimé afin d'éviter le risque d'accumulation.)
- Prescription pour deux semaines avec réévaluation au bout de ce laps de temps (si aucune évolution des symptômes malgré le traitement, une autre pathologie peut être sous-jacente).
- Non renouvelable au-delà de quatre semaines (sauf évènement particulier)

Et le médecin se doit d'informer le patient sur les risques de dépendance, du risque de chute chez la personne âgée ainsi que des autres effets indésirables (problèmes de mémoire...) afin que celui-ci comprenne pourquoi ce cadre de prescription doit être respecté.

- Lorsqu'un patient vient à la pharmacie pour une instauration de traitement par zolpidem, il est important que le pharmacien vérifie que :
 - Le zolpidem a été prescrit pour son indication : insomnie sévère occasionnelle ou transitoire.
 - Le patient ne prend pas d'autres traitements hypnotiques/sédatifs ou benzodiazépiniques afin d'éviter les associations de molécules à risque de dépendance.
 - Le patient n'a pas d'antécédents de dépendance ou d'abus à d'autres molécules.
 - Le patient a connaissance des modalités de prise du zolpidem, 0,5 à 1 comprimé le soir au coucher et ce sur une période inférieure ou égale à 4 semaines. Et qu'il connaît les risques d'abus ou dépendance liés à une consommation prolongée de cette molécule.

Il doit relayer l'information concernant le cadre de prescription. Il peut aussi intervenir lors du renouvellement du zolpidem afin de vérifier qu'il y a bien eu une réévaluation de ses troubles afin d'éviter la surconsommation de traitement.

Le pharmacien peut intervenir auprès du médecin prescripteur s'il considère, dans l'intérêt du patient, qu'il serait nécessaire d'arrêter le traitement ou de réévaluer l'état du

patient. De plus, par sa proximité et la relation de confiance qu'il peut avoir avec le patient, il peut accompagner le sevrage progressif de celui-ci en relation avec le médecin traitant.

De plus, si le pharmacien perçoit des signes d'abus chez un patient consommateur de zolpidem, il est important qu'il le précise au prescripteur afin que celui-ci ait les informations nécessaires lors de la prochaine consultation, voir afin d'arrêter le traitement.

Le zolpidem est la molécule qui est la plus retrouvée sur les ordonnances falsifiées (enquête OSIAP), il est donc essentiel que le pharmacien analyse chaque ordonnance avec soin afin d'éviter au maximum le risque de fraude. Les patients falsifiant des ordonnances ne connaissent pas forcément les risques encourus.

- Lors de notre étude, nous n'avons eu aucun patient ayant tenté d'arrêter avec un encadrement médical. 85 des cas ont l'item désir d'arrêt ou tentatives antérieures positif.

Soit 43,81 % de notre population qui souhaite arrêter ou diminuer leur consommation. Mais qu'en est-il du reste de la population ?

On peut se demander si il existe un réel intérêt à arrêter la prescription au bout de 1 mois alors que de nombreux (129 patients consomment du zolpidem depuis plus d'un mois et ne ressentent pas de tolérance après cette durée) patients prennent cette molécule depuis des années en ressentant les effets hypnotiques et n'ont aucun effet négatif par cette consommation.

Mais nous pouvons aussi observer dans nos déclarations une proportion non négligeable de patients ayant un comportement de dépendance au vu de leur consommation, modes d'obtentions, symptômes de sevrage, tolérance...

Alors, quand et comment décider l'arrêt du zolpidem ?

D'après le site de la sécurité sociale (Ameli.fr), un arrêt doit être réalisé lors d'abus, d'une haute dépendance, lorsqu'il existe des effets secondaires ou complications, et lorsqu'une discussion semble possible. [75]

« Parallèlement, des expériences montrent que chez les rats rendus "addicts" à une substance, l'administration de molécules qui réduisent l'action des hormones de stress a pour effet de diminuer la consommation des rongeurs. » (Richardson et al., 2008 ; Shalev et al., 2006 ; Specio et al., 2008 ; Zislis et al., 2007). [8]

Si un traitement par anxiolytique ou une thérapie non médicamenteuse est mis en place, cela pourrait chez les patients déjà dépendants au zolpidem, faciliter l'arrêt.

C'est pour cela que l'arrêt est réalisé par substitution par une benzodiazépine à demi-vie longue. Ce qui diminue les symptômes de sevrage. Une diminution progressive environ 25 % de la posologie initiale par semaine sur une période d'un mois doit être instaurée. Sur cette population de personnes sevrées, 50 % le sont en cinq semaines.

Conclusion

Notre étude a permis de mettre en évidence un réel problème de consommation du zolpidem. Dans la population générale consommatrice depuis plus de 4 semaines, il y aurait presque 50 % de consommateurs de cette molécule présentant un comportement de dépendance. Le profil qui ressort de cette étude n'est pas en totale adéquation avec celui des enquêtes officielles ou du RCP du zolpidem.

Nous avons observé un défaut de suivi des recommandations et une minimisation des risques liés à la consommation de cette molécule entraînant des dérives par les professionnels de santé et par les patients.

Le médecin, tout comme le pharmacien, a un rôle important à jouer afin d'améliorer la prescription et la délivrance de ce médicament. Lors de sa commercialisation, de nombreux praticiens ont banalisé sa consommation du fait qu'il n'entraînait pas les effets indésirables des benzodiazépines. Avec le temps, les autorités sanitaires se sont rendu compte que le risque de dépendance pour cette molécule était réel, mais malheureusement les pratiques n'ont pas beaucoup évoluées.

Afin de faire évoluer ces pratiques, la commission des psychotropes et stupéfiants a voté la mise en place d'une prescription sur ordonnance sécurisée obligatoire pour le zolpidem. Le but étant de diminuer les dérives de prescriptions (chevauchements...) et de délivrances (avances, vente directe...).

On peut se demander si cette approche va réellement permettre de diminuer ce comportement de dépendance, ou s'il ne faudrait pas changer radicalement l'approche du traitement de l'insomnie. Le non-remboursement en France des consultations de psychologues constitue un obstacle majeur à la prise en charge de ces problèmes.

Liste des annexes

Annexe 1 : Mentions légales du stilnox®

Annexe 2 : Résultats des enquêtes OSIAP

Annexe 3 : Feuille de déclaration

Annexe 4 : SCOUB

Annexe 5 : Alerte de la FDA

Références bibliographiques

1. Institut National de Prévention et d'Éducation pour la santé (11/03/2014), Usage, usage nocif et dépendance : Les différents comportements de consommation, sur drogues et dépendance [Internet], disponible sur: http://www.drogues-dependance.fr/s_informer-usage.html.
2. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (08/11/2014), Le réseau des CEIP, [Internet], disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d2fb7434cb277c878ba21b67f08bb32.pdf.
3. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (05/11/2014), Pharmacodépendance (Addictovigilance), [Internet], disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/%28offset%29/0>.
4. Organisation mondiale de la santé (27/11/2014), Classification statistique internationale des problèmes de santé connexes, dixième révision, volume 2 édition 2008, [Internet], disponible sur: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/Content/statichtml/ICD10Volume2_fr_2008.pdf.
5. Reynaud M (04/12/2014), Usage nocif de substances psychoactives. Identification des usages à risque. Outils de repérage. Conduite à tenir. Rapport au directeur général de la santé Paris : la documentation française, 2002, [Internet], disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/024000138/0000.pdf>.
6. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), Fourth Edition, Washington DC, American Psychiatric Association, 2000.

7. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (01/12/2014), Addictions, avril 2009, [Internet], disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/addictions>.
8. Collège Romand de Médecine de L'addiction (08/12/2014), Neurosciences de l'Addiction, 2009, [Internet], disponible sur: http://www.romandieaddiction.ch/nouveau_site/pdf/Professionnel/Neurosciences/COROMA_broch_definitive.pdf.
9. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (27/11/2014), État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, Décembre 2013 - Rapport d'expertise.
10. Anthony J. Trevor, PhD, et Walter L ; Way, MD. Pharmacologie Fondamentale et Clinique Anxiolytiques-hypnotiques. KATZUNG 9^e édition. 2006
11. Bernirey (04/11/2014), Cours sur la Pharmacologie des récepteurs GABA, 2007, [Internet], disponible sur: http://bernirey80.files.wordpress.com/2007/05/sk_gaba_receptors_07.pdf.
12. Vidal 2013, le dictionnaire, 2013.
13. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (05/11/2014), Analyse des ventes de médicaments en France en 2013, [Internet], disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/64305/824219/version/2/file/ANSM_Analyse-Ventes-Medicaments_2013.pdf.
14. Haute Autorité de Santé (10/12/2014), Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale, recommandation, décembre 2006, [Internet], disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_recommandations.pdf.

15. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (25/11/2014), Stilnox et génériques, [Internet], disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/STILNOX-et-generiques>.
16. Cavallaro R, Regazzetti MG, Covelli G et al. Tolerance and withdrawal with zolpidem. *Lancet*. 1993 Aug 7 ;342(8867):374-5..
17. Gericke CA and Ludolph AC. Chronic abuse of zolpidem. *Jama*. 1994 Dec 14;272(22):1721-2..
18. Chamorro Garcia L, Martin M and Molina JD. Zolpidem dependence. *Med Clin (Barc)*. 1996 Mar 30;106(12):478-9..
19. Sanchez LG, Sanchez JM and Lopez Moreno J. Dependence and tolerance with zolpidem. *Am J Health Syst Pharm*. 1996 Nov 1;53(21):2638..
20. Watsky E. Management of zolpidem withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*. 1996 Dec;16(6):459..
21. Bottlender R, Schutz C, Moller HJ et al. Zolpidem dependence in a patient with former polysubstance abuse. *Pharmacopsychiatry*. 1997 May;30(3):108..
22. Gilbert DL and Staats PS. Seizure after withdrawal from supratherapeutic doses of zolpidem tartrate, a selective omega I benzodiazepine receptor agonist. *J Pain Symptom Manage*. 1997 Aug ;14(2):118-20..
23. Ravishankar A and Carnwath T. Zolpidem tolerance and dependence--two case reports. *J Psychopharmacol*. 1998 ;12(1):103-4..
24. Hofmann M and Eichhorn M. Unsatisfied craving: zolpidem (Stilnox) dependence syndrome. *Psychiatr Prax*. 1998 Nov;25(6):313..

25. Courtet P, Pignay V, Castelnau D et al. [Abuse of and dependence on zolpidem: a report of seven cases]. *Encephale*. 1999 Nov-Dec ;25(6):652-7..
26. Strohle A, Antonijevic IA, Steiger A et al. Dependency of non-benzodiazepine hypnotics. Two case reports. *Nervenarzt*. 1999 Jan;70(1):72-5..
27. Sakkas P, Psarros C, Masdrakis V et al. Dependence on zolpidem: a case report. *Eur Psychiatry*. 1999 Oct;14(6):358-9..
28. Vartzopoulos D, Bozikas V, Phocas C et al. Dependence on zolpidem in high dose. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000 May;15(3):181-2..
29. Aragona M. Abuse, dependence, and epileptic seizures after zolpidem withdrawal: review and case report. *Clin Neuropharmacol*. 2000 Sep-Oct ;23(5):281-3..
30. Golden SA and Vagnoni C. Zolpidem dependence and prescription fraud. *Am J Addict*. 2000 Winter ;9(1):96-7..
31. Madrak LN and Rosenberg M. Zolpidem abuse. *Am J Psychiatry*. 2001 Aug ;158(8):1330-1..
32. Correias Lauffer J, Braquehais Conesa D, Barbudo Del Cura E et al. Abuse, tolerance and dependence of zolpidem: three case reports. *Actas Esp Psiquiatr*. 2002 Jul-Aug ;30(4):259-62..
33. Barrero-Hernandez FJ, Ruiz-Veguilla M, Lopez-Lopez MI et al. Epileptic seizures as a sign of abstinence from chronic consumption of zolpidem. *Rev Neurol*. 2002 Feb 1-15 ;34(3):253-6..
34. Liappas IA, Malitas PN, Dimopoulos NP et al. Zolpidem dependence case series: possible neurobiological mechanisms and clinical management. *J Psychopharmacol*. 2003 Mar ;17(1):131-5..

35. Liappas IA, Malitas PN, Dimopoulos NP et al. Three cases of zolpidem dependence treated with fluoxetine: the serotonin hypothesis. *World J Biol Psychiatry*. 2003 Apr ;4(2):93-6..
36. Feneon D, Villemeyre-Plane M and Reynaud M. Addiction au zolpidem: à propos d'un cas. *Alcoologie et Addictologie*. 2001 ;23:519-523..
37. Brunn TG. Abuse potential during use and withdrawal psychosis after treatment with the hypnotic zolpidem (Stilnoct). *Ugeskr Laeger*. 1993 ;155:2711-2712..
38. Thome J, Ruchow M and Rossler M. Zolpidem dependence and depression in the elderly. *Psychiatry Prax*. 1995 ;22:165-166..
39. Tripodianakis J, Potagas C, Papageorgiou P et al. Zolpidem-related epileptic seizures: a case report. *Eur Psychiatry*. 2003 May;18(3):140-1..
40. Krueger TH, Kropp S and Huber TJ. High-dose zolpidem dependence in a patient with chronic facial pain. *Ann Pharmacother*. 2005 Apr ;39(4):773-4..
41. Sethi PK and Khandelwal DC. Zolpidem at supratherapeutic doses can cause drug abuse, dependence and withdrawal seizure. *J Assoc Physicians India*. 2005 Feb ;53:139-40..
42. Quaglio G, Lugoboni F, Fornasiero A et al. Dependence on zolpidem: two case reports of detoxification with flumazenil infusion. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005 Sep;20(5):285-7..
43. Brunelle E, Rotily M, Lancon C et al. Zolpidem: intravenous misuse in drug abusers. *Addiction*. 2005 Sep;100(9):1377-8..
44. Liappas IA, Papageorgiou CC and Rabavilas AD. Abnormal auditory N400 in a case of zolpidem dependence, during a working memory test. *Eur Psychiatry*. 2006 Mar ;21(2):135-7..

45. Djezzar S, Dugarin J and Dally S. Zolpidem and dextromoramide abuse with increased metabolism. *Am J Addict.* 2006 Sep-Oct ;15(5):405-6..
46. Cubala WJ and Landowski J. Seizure following sudden zolpidem withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007 Mar 30 ;31(2):539-40..
47. Askew JP. Zolpidem addiction in a pregnant woman with a history of second-trimester bleeding. *Pharmacotherapy.* 2007 Feb ;27(2):306-8..
48. Huang MC, Lin HY and Chen CH. Dependence on zolpidem. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007 Apr ;61(2):207-8..
49. Mariani JJ and Levin FR. Quetiapine treatment of zolpidem dependence. *Am J Addict.* 2007 Sep-Oct ;16(5):426..
50. Benyamina A, Dublanchet O, Karila L et al. Intravenous zolpidem abuse: a case for serotonin depletion. *Am J Addict.* 2007 Nov-Dec ;16(6):534..
51. Svitek J, Heberlein A, Bleich S et al. Extensive craving in high dose zolpidem dependency. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 Feb 15 ;32(2):591-2..
52. Sharan P, Bharadwaj R, Grover S et al. Dependence syndrome and intoxication delirium associated with zolpidem. *Natl Med J India.* 2007 Jul-Aug ;20(4):180-1..
53. Jana AK, Arora M, Khess CR et al. A case of zolpidem dependence successfully detoxified with clonazepam. *Am J Addict.* 2008 Jul-Aug ;17(4):343-4..
54. Boucher A, Assaad S, Pariset C et al. Digital ischemia following injection of a crushed tablet of zolpidem: tardive improvement with iloprost. *Therapie.* 2008 Nov-Dec ;63(6):463-7..

55. Pitchot W and Ansseau M. Zolpidem dependence and withdrawal seizure. *Rev Med Liege*. 2009 Jul-Aug ;64(7-8):407-8..
56. Chen CY, Shiah IS, Lee WK et al. Dependence on quetiapine in combination with zolpidem and clonazepam in bipolar depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Jun ;63(3):427-8..
57. Rappa LR, Larose-Pierre M, Payne DR et al. Detoxification from high-dose zolpidem using diazepam. *Ann Pharmacother*. 2004 Apr ;38(4):590-4..
58. Keuroghlian AS, Barry AS and Weiss RD. Circadian dysregulation, zolpidem dependence, and withdrawal seizure in a resident physician performing shift work. *Am J Addict*. 2012 Nov-Dec ;21(6):576-7..
59. Kummer L, Rzewuska M, Sienkiewicz-Jarosz H et al. Zolpidem misuse in two women with no psychiatric history: a crucial role of pleasant visual hallucinations. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012 Spring ;24(2):E32..
60. Quaglio G, Faccini M, Vigneau CV et al. Megadose bromazepam and zolpidem dependence: two case reports of treatment with flumazenil and valproate. *Subst Abus*. 2012 ;33(2):195-8..
61. Chen SC, Chen HC, Liao SC et al. Detoxification of high-dose zolpidem using cross-titration with an adequate equivalent dose of diazepam. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012 Mar-Apr ;34(2):210 e5-7..
62. Hsieh MH, Chen TC, Chiu NY et al. Zolpidem-related withdrawal catatonia: a case report. *Psychosomatics*. 2011 Sep-Oct ;52(5):475-7..
63. Wang LJ, Ree SC, Chu CL et al. Zolpidem dependence and withdrawal seizure--report of two cases. *Psychiatr Danub*. 2011 Mar ;23(1):76-8..

64. Oulis P, Nakkas G and Masdrakis VG. Pregabalin in zolpidem dependence and withdrawal. *Clin Neuropharmacol.* 2011 Mar-Apr ;34(2):90-1..
65. Sharma A, Sayeed N, Khees CR et al. High dose zolpidem induced fetal neural tube defects. *Curr Drug Saf.* 2011 Apr ;6(2):128-9..
66. Hsu WY and Chiu NY. Intravenous zolpidem injection in a zolpidem abuser. *Pharmacopsychiatry.* 2012 May;46(3):121-2..
67. Hayes ID, Enohumah K, Hayes N et al. Puerperal seizures: not the usual suspects. *South Afr J Anaesth Analg.* 2011 ;17(4):304-305..
68. Chien CC, Huang HT, Lung FW et al. Zolpidem withdrawal delirium, seizure, and acute psychosis: case reports and literature review. *Journal of substance use.* 2011 ;16(4):330-338..
69. Mattoo SK, Gaur N and Das P. Zolpidem withdrawal delirium. *Indian J Pharmacol.* 2011 ;43(6):729-730..
70. Chang CC and Wang WF. High-dose zolpidem withdrawal seizure in a patient with spinocerebellar ataxia. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011 ;13(3)..
71. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (08/12/2014), OSIAP Résultats de l'enquête 2012, 2013, [Internet], disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ccf1b031de966fdc90fae91647ab8461.pdf.
72. Haute Autorité de Santé (04/11/2014), Confusion aiguë chez la personne âgée: prise en charge initiale de l'agitation, Mai 2009, [Internet], disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07-08_16-58-24_661.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/confusion_aigue_chez_la_personne_agee_-_recommandations_2009-07-08_16-58-24_661.pdf)

73. Nzwalo H1, Ferreira L, Peralta R, Bentes C. Sleep-related eating disorder secondary to zolpidem. *BMJ Case Rep.* 2013 Feb 21 ;2013. pii: bcr2012008003. doi: 10.1136/bcr-2012-008003.
74. Cespharm (08/12/2014), Rôle du pharmacien, 2014, [Internet] disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>
75. Assurance maladie – Ameli (08/12/2014), Abus, fautes, fraudes, une lutte renforcée..., 2012 [Internet], disponible sur : http://www.ameli.fr/assures/votre-caisse-allier/en-ce-moment/abus-fautes-fraudes-une-lutte-renforcee-8230_allier.php.

Annexes

Annexe 1: RCP du Stilnox®

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 17/07/2013

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tartrate de
zolpidem..... 10 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipient: lactose.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants:

- insomnie occasionnelle,
- insomnie transitoire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Dose

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

La posologie habituelle chez l'adulte est de 1 comprimé à 10 mg par jour.

STILNOX agit rapidement, la prise doit avoir lieu immédiatement avant le coucher au lit.

Sujets âgés ou fragilisés

Les sujets âgés ou fragilisés étant particulièrement sensibles aux effets du zolpidem, la posologie recommandée dans cette population est de 5 mg (soit 1/2 comprimé).

Insuffisants hépatiques

L'élimination et le métabolisme du zolpidem étant diminués en cas d'insuffisance hépatique, le traitement doit être initié chez ces patients à la posologie de 5 mg par jour, en prêtant une attention particulière chez les sujets âgés.

Dans tous les cas, la posologie ne doit pas dépasser 10 mg par jour.

La tolérance et l'efficacité du zolpidem n'ont pas été démontrées chez les patients de moins de 18 ans. Par conséquent, le zolpidem ne doit pas être prescrit à cette population ([voir rubrique 5.1](#)).

STILNOX peut être prescrit, soit de façon continue, soit à la demande, selon la symptomatologie du patient.

Durée

Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie ([voir rubrique 4.4](#)).

La durée du traitement doit être présentée au patient:

- 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle (par exemple lors d'un voyage),
- 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire (comme lors de la survenue d'un évènement grave).

Les traitements très brefs ne nécessitent pas d'arrêt progressif.

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci impose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes:

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres constituants,
- Insuffisance respiratoire sévère,
- Syndrome d'apnée du sommeil,
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie),
- Myasthénie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

TOLÉRANCE PHARMACOLOGIQUE

L'effet sédatif ou hypnotique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

DÉPENDANCE

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance:

- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Avec le zolpidem, cet état de pharmacodépendance a été rapporté de façon exceptionnelle à doses thérapeutiques.

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale: insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares: agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

Des cas d'abus ont également été rapportés.

PHÉNOMÈNE DE REBOND

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'insomnie qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

AMNÉSIE ET ALTÉRATIONS DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Pour diminuer ces risques, il est conseillé de prendre le médicament immédiatement avant le coucher, au lit, (voir rubrique 4.2) et de se mettre dans les conditions les plus favorables pour une durée de sommeil ininterrompue de plusieurs heures (7-8 heures).

TROUBLES DU COMPORTEMENT

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.

Peuvent être observés:

- insomnie exacerbée, cauchemars, agitation, nervosité,
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,
- désinhibition avec impulsivité,
- euphorie, irritabilité,
- amnésie antérograde,
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de:

- comportement inhabituel pour le patient,
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient,
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

SOMNAMBULISME ET COMPORTEMENTS ASSOCIÉS:

Des comportements complexes tels que la conduite automobile nocturne (c'est-à-dire conduite d'un véhicule sans être complètement éveillé après la prise d'un sédatif-hypnotique) avec amnésie post-événementielle ont été signalés chez des patients qui ont pris du zolpidem. Bien que les comportements liés au somnambulisme puissent se produire au cours d'une monothérapie par zolpidem aux doses thérapeutiques, la prise associée d'alcool et d'autres déprimeurs du système nerveux central semble augmenter le risque de tels comportements tout comme la prise de zolpidem à des doses supérieures à la dose maximale recommandée.

En raison du risque pour le patient et son entourage, l'arrêt du zolpidem est recommandé chez les patients ayant eu des troubles liés au somnambulisme (voir rubriques 4.5 et 4.8).

RISQUE D'ACCUMULATION

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (voir rubrique 5.2).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Ceci n'est pas attendu avec le zolpidem en cas d'insuffisance rénale, compte tenu de son métabolisme (voir rubrique 5.2).

SUJET AGE

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population, et en raison de la fréquence plus importante des troubles du comportement.

Précautions particulières d'emploi

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (voir rubrique 4.5).

Dans tous les cas, l'évaluation de l'insomnie doit être systématiquement réalisée, et ses causes traitées, avant la prescription d'un hypnotique.

Une insomnie peut révéler un trouble physique ou psychiatrique sous-jacent. La persistance ou l'aggravation de l'insomnie après une période courte de traitement rend nécessaire une réévaluation du diagnostic clinique.

DURÉE DE TRAITEMENT

Elle doit être clairement énoncée au patient, en fonction du type de l'insomnie (voir rubrique 4.2).

DÉPRESSION - ÉPISODE DÉPRESSIF MAJEUR

L'insomnie pouvant être un des symptômes de la dépression, celle-ci doit être traitée. En cas de persistance de l'insomnie, le patient doit être réévalué.

Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur:

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls, car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

Le risque suicidaire étant présent chez ces patients, la plus petite quantité de zolpidem doit être mise à disposition de ces patients (prescription et délivrance) afin de limiter la possibilité d'un surdosage intentionnel.

MODALITÉS D'ARRÊT PROGRESSIF DU TRAITEMENT

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.

Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'insomnie qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

ENFANT

L'utilisation de STILNOX n'est pas recommandée chez l'enfant en l'absence d'études.

SUJET AGE, INSUFFISANT HÉPATIQUE

Le risque d'accumulation conduit à adapter la posologie (voir rubrique 4.2).

INSUFFISANT RESPIRATOIRE

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du zolpidem par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.

Associations à prendre en compte

+ Autres dépresseurs du système nerveux central: dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine); neuroleptiques; barbituriques; anxiolytiques autres que les benzodiazépines; hypnotiques; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine);

antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide ; pizotifène.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques: risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Buprénorphine

Avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution: risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

+ Clozapine

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

+ Clarithromycine, érythromycine, téltrhomycine

Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.

+ Kétoconazole, itraconazole, voriconazole

Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.

+ Nelfinavir, ritonavir

Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du zolpidem. Les données cliniques sont insuffisantes à ce jour pour les expositions au 1^o trimestre.

Par analogie avec des molécules apparentées (benzodiazépines):

□ Une diminution des mouvements actifs fœtaux et de la variabilité du rythme cardiaque fœtal est possible en cas de prise du zolpidem à fortes doses aux 2^o et/ou 3^o trimestres de grossesse.

□ Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépine même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. À doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie réversibles peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser le zolpidem au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En fin de grossesse, s'il s'avère nécessaire d'instaurer un traitement par zolpidem, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

Allaitement

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (voir rubrique 4.5).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : angioœdèmes, œdème de Quincke.

Affections psychiatriques (voir rubrique 4.4)

Fréquent : hallucinations, agitation, cauchemars,

Peu fréquent : confusion, irritabilité,

Fréquence indéterminée : troubles du comportement, agressivité, nervosité, délire, colère, somnambulisme (voir rubrique 4.4), dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement, modifications de la libido, dépression.

Affections du système nerveux (voir rubrique 4.4)

Fréquent : baisse de la vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), céphalées, sensations ébrieuses, insomnie, amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose,

Fréquence indéterminée: modifications de la conscience, ataxie, tension

Affections oculaires

Peu fréquent : diplopie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée : Dyspnée.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale.

Affections hépatobiliaires

Rare : augmentation des enzymes hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée: éruptions cutanées, prurit, urticaires.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée: hypotonie musculaire.

Infections et infestations

Fréquent : infections de l'appareil respiratoire hautes et basses.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : asthénie,

Fréquence indéterminée: troubles de l'équilibre voire chutes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris l'alcool). Dans le cas du

zolpidem, le pronostic a toujours été favorable pour une mono-intoxication avec des doses de zolpidem allant jusqu'à 400 mg.

En cas de prise massive de zolpidem seul ou en association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool), les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.

Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux rapportés se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

Le zolpidem n'est pas dialysable..

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

HYPNOTIQUES ET SÉDATIFS

Code ATC:N05CF02

(N: système nerveux central)

Le zolpidem est une imidazopyridine hypnotique apparentée aux benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe:

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Les études expérimentales ont montré un effet sédatif à des doses inférieures aux doses nécessaires pour obtenir des effets anticonvulsivants, myorelaxants ou anxiolytiques.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA", également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

Le zolpidem se fixe de façon préférentielle sur le sous -type oméga 1 (ou BZ1).

Chez l'homme, le zolpidem raccourcit le délai d'endormissement, réduit le nombre de réveils nocturnes, augmente la durée totale du sommeil et en améliore la qualité. Ces effets sont associés à un profil électroencéphalographique caractéristique, différent de celui des benzodiazépines. Les études d'enregistrement du sommeil de nuit ont montré que le zolpidem prolonge le stade II aussi bien que les stades de sommeil profond (III et IV). À la posologie recommandée, le zolpidem n'a pas d'influence sur la durée totale du sommeil paradoxal (R.E.M.).

Enfant et adolescent:

Une seule étude menée dans une population d'enfants et d'adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant une insomnie d'endormissement associée à un trouble de déficit de l'attention/hyperactivité n'a pas démontré d'efficacité du zolpidem supérieure à celle du

placebo. Les troubles psychiatriques et neurologiques constituaient les évènements indésirables les plus fréquemment observés, avec des vertiges chez 23,5 % des patients (versus 1,5 % sous placebo), des céphalées chez 12,5 % des patients (versus 9,2 % sous placebo) et des hallucinations chez 7,4 % des patients (versus 0 % sous placebo).

Par conséquent, et en l'absence de nouvelles études, le zolpidem ne doit pas être prescrit à cette population.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le zolpidem présente une biodisponibilité d'environ 70 % avec une concentration plasmatique maximale atteinte en 0,5 à 3 heures.

Distribution

Aux doses thérapeutiques, sa pharmacocinétique est linéaire. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 92 %. Le volume de distribution chez l'adulte est de $0,54 \pm 0,02$ l/kg.

Métabolisme et élimination

Le zolpidem est éliminé sous forme de métabolites inactifs (métabolisme hépatique), principalement dans les urines (environ 60 %) et les fèces (environ 40 %). Il ne possède pas d'effet inducteur sur les enzymes hépatiques.

La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 2,4 heures (0,7 - 3,5 heures).

Populations à risques

□ Chez le sujet âgé, une diminution de la clairance hépatique est observée. La concentration au pic est augmentée d'environ 50 % sans qu'il y ait d'allongement significatif de la demi-vie (3 heures en moyenne). Le volume de distribution diminue à $0,34 \pm 0,05$ l/kg.

□ Chez les insuffisants rénaux, dialysés ou non, on observe une diminution modérée de la clairance. Les autres paramètres cinétiques ne sont pas modifiés. Le zolpidem n'est pas dialysable.

□ Chez les insuffisants hépatiques, la biodisponibilité du zolpidem est augmentée. Sa clairance est sensiblement réduite et la demi-vie d'élimination est allongée (environ 10 heures).

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage: hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 400.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 14, 20, 21, 28, 50, 100 ou 150 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).

20 ou 100 comprimés en flacon (polypropylène).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANOFI AVENTIS FRANCE

1-13, BOULEVARD ROMAIN ROLLAND
75 014 PARIS

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 329 611-3: 20 comprimés en flacon (polypropylène).
- 555 846-8: 100 comprimés en flacon (polypropylène).
- 339 036-1: 7 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).
- 346 585-7: 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).
- 329 610-7: 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).
- 346 586-3: 21 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).
- 346 588-6: 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).
- 557 763-2: 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).
- 555 845-1: 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).
- 563 132-0: 150 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMÉTRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 4 semaines.

Annexe 2 : Résultats d'enquêtes OSIAP

Résultats d'enquêtes OSIAP	<p>OSIAP – Résultats de l'enquête 2012 : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ccf1b031de966fdc90fae91647ab8461.pdf</p> <p>OSIAP - Résultats de l'enquête 2009 (18/04/2011) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e3aca65806f6ca762a5d683b4003cf9f.pdf</p> <p>OSIAP - Résultats de l'enquête 2008 (26/03/2010) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3affa059c8f22842ad9e7b1e21f5ef14.pdf</p> <p>OSIAP - Résultats de l'enquête 2007 (23/03/2009) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/34eccf44847264bf8752f27f6e65c72d.pdf</p> <p>OSIAP - Résultats de l'enquête 2006 (16/10/2007) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bf86956dd7cae520fcb3f595ae0f00f0.pdf</p>
-----------------------------------	--

Déclaration obligatoire d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif

(Articles R. 5132-97 à R. 5132-116 CSP)

PHARMACODÉPENDANCE
(ADDICTOVIGILANCE)

Les informations recueillies servent, dans le respect du secret médical, informatives et communiquées au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin délégué par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

<p align="center">DECLARATION ADRESSER AU :</p> <p>Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de :</p>	<p>Praticien déclarant :</p> <p>Date :</p>
--	---

Motif de la déclaration (substance(s) et problème(s) identifiés) :

PATIENT

Nom (3 premières lettres) Prénom (1ère lettre) Département de résidence :
 Age réel/estimé ans Sexe F M Poids : Taille :
 (barre la mention inutile)

Activité professionnelle Oui (y compris lycéens, étudiants) Préciéer :
 Non Préciéer :

Situation familiale : Seul Entouré Enfants à charge

- Conséquences négatives de la consommation sur la vie professionnelle, familiale ou sociale (pensions, avertissement, signalement, isolement, rupture, perte d'emploi...) :

- Désir d'arrêter ou de diminuer : oui non

- Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc :

- Antécédents d'abus ou de dépendance : [préciser consommation d'alcool ; tabac ; opiacés ; cannabis ; stimulants ; etc...quantités consommées par jour et ancienneté]

- Tentatives antérieures d'arrêt (dates, modalités, signes de sevrage éventuels, évolution) :

Obligation de déclaration :
 Article R. 5132-114 du code de la santé publique : "Le médecin, chirurgien dentiste ou la sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5132-08, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."
 "De même, le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qui a été notifié, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."
 "Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

Médicaments (1), substances ou autres produits à usage problématique :

<p>Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>	<p>Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>
<p>Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>	<p>Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>

(1) y compris traitements de substitution
 (2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre
 (3) préciser la quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine d'administration ou substance. Noter d'augmentation récente de la dose prise (si plusieurs fois)
 (4) prescription, autoconsommation (diffuse ou volée), évitement des symptômes par obtention le médicament, sur (street) use, autre...
 (5) diminution de l'effet d'efficacité de la même dose, ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début
 (6) pour les médicaments, évaluer en comparant à ce qui est nécessaire dans le cadre d'un usage raisonné: dire si le patient consulte plusieurs médecins et/ou obtient le médicament dans plusieurs pharmacies

Description des circonstances et conséquences négatives de la consommation sur la santé (signes cliniques, durée, examens complémentaires, recherche de produits (sang, urine, autre), traitement effectué...):

Gravité / Evolution:

(prolongation d) hospitalisation : du .../.../... à .../.../...

incapacité ou invalidité permanente

mise en jeu du pronostic vital

décès : le .../.../...

autre :

Autres médicaments pris sans usage problématique (nom, posologie et ancienneté) :

A qui déclarer ?

Liste des CEIP (coordonnées et départements de la zone d'activité) disponible :

- sur le site de l'ANSM : www.ansm.sanite.fr
- dans le dictionnaire VIDAL ©



SCOUB SCORE D'ÉVALUATION DE LA PHARMACODÉPENDANCE POUR UNE SUBSTANCE

Évaluation des signes physiques et compulsifs de la dépendance

1/ Tolérance (diminution effet ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début)	Score
Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> justifier :	NR <input type="checkbox"/> ... / ...
2/ Symptômes de sevrage à l'arrêt ou substitution pour les éviter	
Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> justifier : N'a jamais arrêté <input type="checkbox"/>	NR <input type="checkbox"/> ... / ...
3/ Doses supérieures ou durée supérieure à ce qui était prévu	
Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> justifier :	NR <input type="checkbox"/> ... / ...
4/ Désir, essai infructueux d'arrêter la consommation	
<input type="checkbox"/> 0 - Non	
<input type="checkbox"/> A – Désir d'arrêter ou de réduire la consommation.	
<input type="checkbox"/> B – Tentative(s) d'arrêt(s) antérieure(s) par ses propres moyens.	
<input type="checkbox"/> C - Tentative(s) d'arrêt(s) antérieure(s) en structure de soins.	
justifier :	NR <input type="checkbox"/> ... / ...

Évaluation des conséquences dommageables de la dépendance

5/ Temps passé pour obtenir, consommer ou récupérer de l'utilisation du(es) médicaments ou substance(s)	
<input type="checkbox"/> 0 – Non	
<input type="checkbox"/> A - Préoccupation plurimensuelle	
<input type="checkbox"/> B - Préoccupation plurihebdomadaire	
<input type="checkbox"/> C - Préoccupation quotidienne voire pluriquotidienne	
justifier :	NR <input type="checkbox"/> ... / ...
6/ Problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation	
<input type="checkbox"/> 0 - Non	
<input type="checkbox"/> A - Tensions professionnelles, familiales, sociales ou avec le milieu médical.	
<input type="checkbox"/> B - Arrêts de travail, avertissements, isolement familial, signalement du problème.	
<input type="checkbox"/> C - Perte d'emploi, de logement, rupture familiale totale.	
justifier :	NR <input type="checkbox"/> ... / ...
7/ Persistance de la consommation malgré des problèmes de santé causés par la consommation. Par exemple, troubles de la mémoire, chutes dues à la prise de benzodiazépines...	
Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> justifier :	NR <input type="checkbox"/> ... / ...
8/ Comportement de transgression	
➤ Fraude/détournement : exagération des symptômes, modification des doses, falsification d'ordonnances, consommation de substances illicites....	
A - Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> justifier :	NR <input type="checkbox"/> ... / ...
➤ Usage détourné	
B - Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> justifier :	NR <input type="checkbox"/> ... / ...
	NR : Non renseigné

Score

Total

Zolpidem Containing Products: Drug Safety Communication - FDA

Requires Lower Recommended Doses

Including Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist

AUDIENCE: Family Practice, Health Professional, Patient

ISSUE: FDA is notifying the public of new information about zolpidem, a widely prescribed insomnia drug. FDA recommends that the bedtime dose be lowered because new data show that blood levels in some patients may be high enough the morning after use to impair activities that require alertness, including driving. This announcement focuses on zolpidem products approved for bedtime use, which are marketed as generics and under the brand names Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist.

FDA is also reminding the public that all drugs taken for insomnia can impair driving and activities that require alertness the morning after use. Drowsiness is already listed as a common side effect in the drug labels of all insomnia drugs, along with warnings that patients may still feel drowsy the day after taking these products. Patients who take insomnia drugs can experience impairment of mental alertness the morning after use, even if they feel fully awake.

For zolpidem products, data show the risk for next-morning impairment is highest for patients taking the extended-release forms of these drugs (Ambien CR and generics). Women appear to be more susceptible to this risk because they eliminate zolpidem from their bodies more slowly than men.

Because use of lower doses of zolpidem will result in lower blood levels in the morning, FDA is requiring the manufacturers of Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist to lower the recommended dose.

FDA is continuing to evaluate the risk of impaired mental alertness with other insomnia drugs, including over-the-counter (OTC) drugs available without a prescription.

FDA prepared a list of questions and answers to provide an additional overview of this safety issue. See the FDA Drug Safety Communication for a Data Summary.

BACKGROUND: Zolpidem is a sedative-hypnotic (sleep) medicine used in adults for the treatment of insomnia. It is marketed as generics and under the brand-names Ambien, Ambien CR, Edluar, Zolpimist, and Intermezzo.

RECOMMENDATION: FDA urges health care professionals to caution all patients (men and women) who use these products about the risks of next-morning impairment for activities that require complete mental alertness, including driving.

- The recommended dose of zolpidem for women should be lowered from 10 mg to 5 mg for immediate-release products (Ambien, Edluar, and Zolpimist) and from 12.5 mg to 6.25 mg for extended-release products (Ambien CR).
- For zolpidem and other insomnia drugs, prescribe the lowest dose that treats the patient's symptoms.
- Inform patients that impairment from sleep drugs can be present despite feeling fully awake.
- The recommended doses of Intermezzo, a lower dose zolpidem product approved for middle-of-the-night awakenings, are not changing. At the time of Intermezzo's approval in November 2011, the label already recommended a lower dosage for women than for men.

Healthcare professionals and patients are encouraged to report adverse events or side effects related to the use of these products to the FDA's MedWatch Safety Information and Adverse Event Reporting Program.

Nom - Prénoms : **VALON Aurèle**

Titre de la thèse : **Évaluation des modalités de consommation
du zolpidem dans une population ambulatoire**

Résumé de la thèse :

Depuis les années 1990, le zolpidem est surveillé par l'Agence Nationale du Médicament. Le CEIP de Nantes a été responsable des enquêtes officielles cherchant à évaluer le risque de pharmacodépendance. Ces enquêtes ont mis en évidence une situation préoccupante, des cas graves, des consommations de doses bien au-delà de celles recommandées ainsi qu'une population recherchant des effets psychiques positifs. Les cas notifiés dans ces enquêtes ne reflètent pas la situation de la majorité des patients utilisateurs de zolpidem. C'est pourquoi il semblait important de réaliser une évaluation des modalités de consommation du zolpidem dans une population de consommateurs en ambulatoire. Les résultats de notre étude ont permis de mettre en évidence que dans la population générale consommatrice depuis plus de 4 semaines, il y aurait presque 50 % de consommateurs de cette molécule présentant un comportement de dépendance. De plus, nous avons observé un défaut de suivi des recommandations et une minimisation des risques liés à la consommation de cette molécule entraînant des dérives par les professionnels de santé et par les patients.

**MOTS CLÉS : ZOLPIDEM, PHARMACODÉPENDANCE, POPULATION
AMBULATOIRE, RECOMMANDATIONS**

PRÉSIDENT : Monsieur le Professeur Alain Pineau,
PU-PH Pharmacologie-Toxicologie

ASSESEURS : Madame le Docteur Caroline Vigneau
MCU-PH, Pharmacologie clinique
Monsieur le Docteur Jean Yves Guillet
Médecin Addictologue, Médecin généraliste
Madame le Docteur Florence Bodic, Docteur en pharmacie

Adresse de l'auteur :

8, allée de l'île Gloriette

44 000 Nantes