

**Université de Poitiers**  
**Faculté de médecine et Pharmacie**

2015

Thèse n°

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
le 16 octobre 2015 à POITIERS  
par Mademoiselle BAIJARD Aurélie  
née le 05 août 1989 à Saint-Michel (16)

**Le Zolpidem :**  
**de l'usage thérapeutique au détournement**

Composition du jury :

Président : Madame Stéphanie PAIN, Maître de Conférences en toxicologie,

Membres : Monsieur François CHAVANT, Pharmacien au CRPV de Poitiers,  
Monsieur Bernard FAUCONNEAU, Professeur en toxicologie.

Directeur de thèse : Monsieur Bernard FAUCONNEAU.



## PHARMACIE

### Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Gylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

### Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

### PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

### Professeur 2<sup>nd</sup> degré

- DEBAIL Didier

### Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

### Poste d'ATER

- COSTA Damien

### Poste de Moniteur

- VERITE Julie

## Remerciements

Au professeur Bernard Fauconneau, qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Merci pour tous vos conseils, votre aide et le temps que vous avez su m'accorder.

A mon président de jury, Stéphanie Pain, merci d'avoir si facilement accepté de présider cette thèse, et à François Chavant d'avoir bien voulu faire parti de mon jury.

Puissiez, vous trois, trouver ici le témoignage de mon plus grand respect, en souvenir de l'époque où j'étais votre stagiaire au CEIP de Poitiers.

A toute l'équipe de la pharmacie du Château, plus particulièrement à Monsieur Arnaudet, pour la confiance que vous avez su m'accorder, à Michelle, pour ton sourire et ta disponibilité, à Jessica pour ton soutien, à Ludivine, pour tes conseils, à Sylvaine, pour ton aide précieuse, à Maryline, pour ta bonne humeur et ton courage. Merci à vous tous pour toutes ces années, vous m'accompagnerez toujours dans mon cœur.

A ma famille, tous mes cousins et cousines, mes oncles et tantes, mes grands-parents ainsi que ma belle-famille, pour votre soutien durant toutes ces années.

A mes amis, Leslie, ma meilleure amie depuis toujours, Bérénice, parce que tu es une amie formidable, Lucie K, j'aurai aimé te compter dans mes amis bien plus tôt, Lucie B, mon binôme de choc, et tous les autres, Johan, Aurélie, Pavel, Laetitia, merci pour votre soutien et votre amitié.

A ma sœur Audrey, être si loin de toi est un crève-cœur mais je sais qu'aujourd'hui tu es fière de moi.

A mes grands-parents, j'aurai tellement voulu vous avoir auprès de moi aujourd'hui.

A Clément, arrivé dans ma vie un soir de janvier, tu as su mettre de l'ordre dans ma tête et dans mon cœur. Tu es mon meilleur ami, mon confident, l'amour de ma vie. Je n'y serais pas arrivée sans toi.

A mes parents, pour votre soutien infailible pendant toutes mes années d'études. Ma réussite est aussi la votre, cette thèse vous est dédiée, avec tout mon amour.

# Table des matières

---

Table des illustrations.....	9
Liste des Abréviations .....	10
Introduction .....	12
I. Contexte d'utilisation thérapeutique .....	14
I.1. Le sommeil.....	14
I.1.1. Qu'est-ce que le sommeil ? .....	14
I.1.2. Pourquoi dormons-nous ? .....	15
I.1.3. Quelle bonne durée de sommeil ?.....	15
I.1.4. Les troubles et pathologies du sommeil.....	16
I.1.4.1. Les insomnies.....	16
I.1.4.2. Syndrome d'apnées du sommeil .....	18
I.1.4.3. Syndrome des jambes sans repos .....	18
I.1.4.4. La narcolepsie .....	19
I.1.4.5. Les parasomnies.....	19
I.2. Prise en charge des insomnies .....	19
I.2.1. Epidémiologie.....	19
I.2.2. Diagnostic .....	20
I.2.3. Traitements des patients insomniaques .....	22
I.2.3.1. Mesures d'hygiènes .....	22
I.2.3.2. Traitements pharmacologiques .....	23
I.2.3.3. Autres thérapeutiques.....	23
• Phytothérapie.....	23
• Le contrôle du stimulus .....	24
• La restriction de sommeil.....	24
• La relaxation.....	24

• Les thérapies comportementales et cognitives .....	25
I.2.4. Choix de la thérapeutique selon l'insomnie .....	25
I.2.4.1. Insomnie d'ajustement .....	25
I.2.4.2. Insomnie chronique.....	26
I.3. Cas particuliers des personnes âgées.....	27
I.3.1. Quelques chiffres .....	27
I.3.2. Particularités de cette population.....	27
I.3.3. Prescription chez le sujet âgé.....	28
I.3.4. Comment envisager l'arrêt de ce traitement ? .....	30
I.3.5. Quelques études.....	30
I.3.5.1. Etude PAQUID (Personnes Agées QUID) .....	31
I.3.5.2. Consommation de BZD et risque de démence ; Lagnaoui / Begaud ; 2001 ....	31
I.3.5.3. Consommation de BZD et risque de démence ; Bégaud ; 2012 .....	32
I.3.5.4. Consommation de BZD et risque de maladie d'Alzheimer : étude cas-contôle ; Begaud ; 2014.....	33
I.4. Les hypnotiques.....	33
I.4.1. Histoire des hypnotiques .....	33
I.4.2. Pharmacologie .....	35
I.4.2.1. Mode d'action .....	36
I.4.2.2. Propriétés pharmacocinétiques .....	37
I.4.3. Consommation en France .....	38
I.4.4. Interactions et effets indésirables .....	39
I.4.4.1. Contre-indications et associations déconseillées .....	39
I.4.4.2. Effets indésirables .....	40
I.4.4.3. Syndrome de sevrage .....	41
I.4.4.4. Effet rebond .....	41
II. Usage détourné du zolpidem .....	42

II.1. Pharmacodépendance et détournement .....	42
II.1.1. Définition .....	42
II.1.2. Populations concernées .....	43
II.1.2.1. Effets recherchés.....	43
II.1.2.2. Obtention du produit.....	44
II.1.3. Solutions apportées .....	45
II.1.3.1. Baisse du taux de remboursement .....	45
II.1.3.2. Recommendations Food and Drug Administration (FDA) .....	46
II.1.3.3. Recommandations de l'Agence Européenne du médicament (EMA).....	46
II.1.3.4. Classement sur liste des stupéfiants ?.....	47
II.2. Détournement criminel .....	48
II.2.1. Enquête nationale sur la Soumission Chimique 2012 .....	48
II.2.1.1. Cas de soumission chimique d'imputabilité vraisemblable .....	49
II.2.1.2. Cas de soumission chimique d'imputabilité possible.....	49
II.2.1.3. Cas de vulnérabilité chimique .....	49
II.2.1.4. Conclusion .....	50
II.2.2. Homicides et infractions sous zolpidem.....	50
II.2.2.1. Comportements induits par le zolpidem.....	50
• Affaire numéro 1 .....	51
• Affaire numéro 2 .....	52
• Discussions.....	55
• Héritage .....	56
II.2.2.2. Victimes droguées et abusées sous zolpidem .....	57
• Crime britannique.....	57
• L'employé de banque .....	59
II.3. Quelques chiffres .....	60
II.3.1. Enquête officielle d'addictovigilance du zolpidem (CEIP Nantes, 2011) .....	61

II.3.1.2. Données du laboratoire Sanofi Aventis France .....	61
II.3.1.3. Notifications issues de la banque nationale de pharmacovigilance.....	62
II.3.1.4. Données du réseau d'addictovigilance .....	62
• Enquête OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) ; janvier – février 2012 .....	63
- Caractéristiques socio-démographiques.....	63
- Données de l'enquête .....	64
- Conclusion .....	64
• Enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) ; octobre 2012 .....	64
- Données socio-démographiques .....	65
- Données de consommation .....	65
- Conclusion .....	65
• Enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) ; 2012 .....	65
- Données socio-démographiques et de consommation .....	66
- Résultats.....	66
II.4. Utilisation hors AMM.....	66
II.4.1. Effet Ambien .....	66
II.4.1.1. Louis Vijoën ; 1994 ; Afrique du Sud. ....	67
II.4.1.2. Thomas Rohe ; 2009 ; Orlando – Floride. ....	67
II.4.1.3. Sam Goddard ; 2010 ; Australie. ....	68
II.4.1.4. Geneviève « la miraculée » ; 2010 ; France. ....	68
II.4.2. Explication de cet effet.....	69
II.5. Expérience personnelle à l'officine .....	70
Conclusion.....	72
Annexes.....	74
Bibliographie.....	76

Serment de Galien .....	84
Résumé .....	85

## **Table des illustrations**

### Liste des figures :

Figure 1 : Exemple des cycles du sommeil chez un individu (hypnogramme) d'après le Réseau Morphée.

Figure 2 : Recommandations HAS 2012 : Lutter contre le réflexe « somnifères ».

Figure 3 : Formule développée d'une molécule de zolpidem.

Figure 4 : Le récepteur GABA.

Figure 5 : Ouverture des récepteurs GABA.

### Liste des tableaux :

Tableau 1 : Critères de sévérité de l'insomnie.

Tableau 2 : Classement des effets résiduels des hypnotiques BZD et apparentés selon l'altération des performances psychomotrices aux divers doses.

Tableau 3 : Benzodiazépines hypnotiques commercialisées en France (2013).

## Liste des Abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BZD : Benzodiazépine

CAP : Centre Antipoison

CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information des Pharmacodépendances

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

CT : Commission de Transparence

DGS : Direction Générale de Santé

DSM – [ ] : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [version]

EEG : Electroencéphalogramme

EMA : Agence Européenne du Médicament

FBI : Federal Bureau of Investigation

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Acide Gamma Amino Butyrique

GHB : Gamma hydroxybutyrate

HAD (échelle) : Hospital Anxiety and Depression

HAS : Haute Autorité de Santé

ICSD – [ ] : International Classification of Sleep Disorders

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

INVS : Institut National du Sommeil et de la Vigilance

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

LSD : Diéthylamide de l'acide lysergique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPEMA : Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire

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

OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible.

PAQUID : QUID des Personnes Agées

PRAC : Comité pour l'évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance

Psycho SA : Psychotropes chez le sujet âgé

RAMQ : Régie d'Assurance Maladie du Québec

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

REM : Mouvements Oculaires Rapides

SMR : Service Médical Rendu

SP : Sommeil Paradoxal

TCC : Thérapie Cognitivo-comportementale

## Introduction

Un Homme, à 75 ans, aura dormi 25 ans, soit un tiers de sa vie. Fort de ce constat, le sommeil est une des grandes préoccupations de nos civilisations et cela depuis toujours. Ce phénomène, aussi mystérieux et indispensable soit il, se révèle être un véritable enfer pour des millions de personnes qui souffrent d'insomnie.

En France, les insomnies et leurs prises en charge constituent un véritable enjeu de santé publique. On estime que près d'une personne sur dix souffre d'insomnie. Depuis les années 1980, de nouvelles molécules sont apparues sur le marché : les hypnotiques, dont le zolpidem. Au départ, ces molécules étaient présentées comme étant mieux tolérées que les benzodiazépines, et surtout spécifiques aux problèmes d'insomnie. Devant une plainte relative au sommeil, survenant souvent à la fin d'une consultation, les médecins ont prescrit ces médicaments plus que de raison, par manque de temps et par facilité. Aujourd'hui, on estime que près de 4,2 millions de personnes consomment ces médicaments régulièrement. En 2013, 48,8 millions de boîtes ont été vendues dans les officines françaises. La France est le pays européen qui consomme le plus de somnifères.

Le zolpidem est une molécule très particulière. Très souvent utilisée chez les personnes âgées, elle peut induire une dépendance et une baisse de vigilance. Cette consommation expose les sujets âgés à des chutes et à leurs conséquences, des troubles de l'équilibre et des altérations cognitives. Depuis quelques années, les scientifiques étudient le lien qui pourrait exister entre la prise de benzodiazépines et apparentés et l'apparition de démence chez les sujets âgés.

Le zolpidem est, depuis quelques années, retrouvé dans la liste des médicaments les plus détournés, pour ses effets positifs variés recherchés par les toxicomanes. Le zolpidem est également classé comme « drogue du viol ». Depuis quelques années, il bénéficie d'une surveillance renforcée par les autorités sanitaires. Enfin, de plus en plus de faits divers, mentionnant une consommation de zolpidem, sont rapportés dans la presse et la littérature, avec des similitudes dans chaque histoire. En effet, le zolpidem peut déclencher des hallucinations, des délires, pouvant influencer le comportement de certains utilisateurs et les pousser à commettre des actes dont ils seraient bien incapables en temps normal.

Cependant, un effet paradoxal du zolpidem observé depuis les années 1990 nous ouvre un nouvel éventail des possibilités thérapeutiques inexploitées de cette molécule. En effet, le

zolpidem est un somnifère, pourtant, il serait capable de produire des « miracles » et de « réveiller » des personnes du coma.

Toutes ces informations sur le zolpidem invitent à nous interroger sur la place de ce médicament unique en son genre, capable du meilleur comme du pire.

## **I. Contexte d'utilisation thérapeutique**

### **I.1. Le sommeil**

#### **I.1.1. Qu'est-ce que le sommeil ? [34] [41] [51]**

Le sommeil est un état récurrent de perte de conscience du monde extérieur accompagné d'une diminution progressive du tonus musculaire. L'alternance veille-sommeil correspond au rythme circadien. Il s'agit d'un rythme biologique d'une durée d'environ 24h et qui fait intervenir des éléments environnementaux (rotation de la terre et variations lumineuses) et des mécanismes cérébraux (horloge interne).

Il existe 2 types de sommeil avec chacun plusieurs stades. Tout d'abord, le sommeil lent, qui se décompose en sommeil lent léger, correspondant au stade N1 et N2 et témoignant du ralentissement de l'activité du cerveau, et sommeil lent profond correspondant au stade N3 et N4 qui voit le ralentissement de l'activité cérébrale s'amplifier. Il existe également le sommeil dit paradoxal où le tonus musculaire est aboli alors que le cerveau est aussi actif qu'en stade N1. On reconnaît ce stade de sommeil grâce aux mouvements oculaires rapides (REM) observés.

Lorsque le sujet s'endort, il traverse tout d'abord le stade N1 en quelques minutes puis son sommeil s'approfondit en stade N2. Après une dizaine de minutes, le sommeil s'approfondit encore arrivant au stade N3 puis N4 ou sommeil lent profond. Ensuite, son sommeil va s'interrompre, le sommeil léger réapparaît avant de faire place au premier épisode de sommeil paradoxal (SP), ne durant que quelques minutes. A ce moment-là, le sujet a accompli son 1<sup>er</sup> cycle de sommeil qui aura duré 90 minutes environ. Une nuit de sommeil est constituée de 3 à 5 cycles.

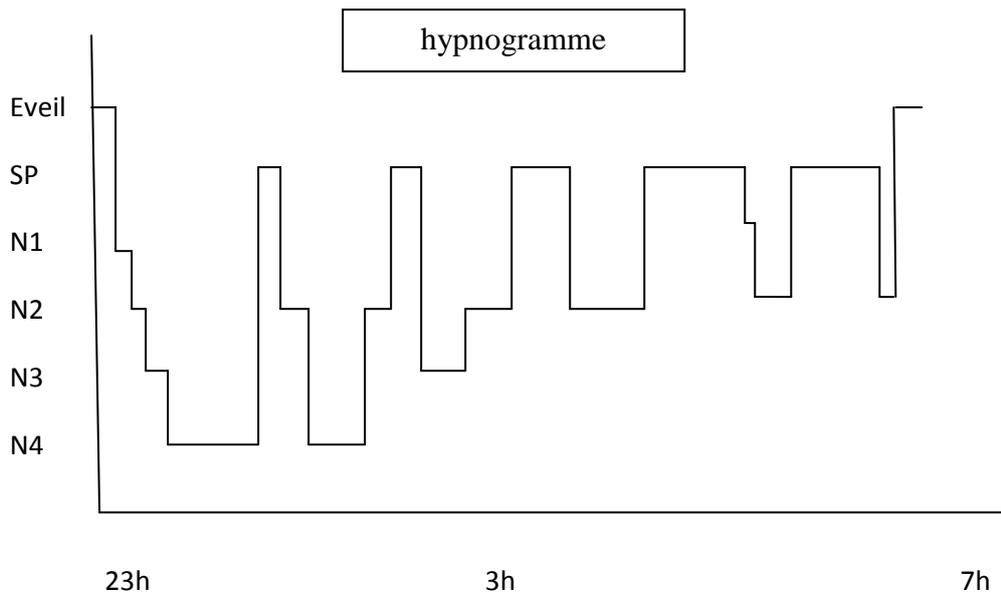


Figure 1 : Exemple des cycles du sommeil chez un individu (hypnogramme), d'après le réseau Morphée. Source : [www.reseau-morphee.fr](http://www.reseau-morphee.fr)

### **I.1.2. Pourquoi dormons-nous ?**

Le sommeil est indispensable au développement et au maintien des fonctions cérébrales et permet d'assurer les fonctions métaboliques, en régulant la production de plusieurs hormones comme l'insuline, le cortisol, etc., ainsi que la production de cytokines renforçant la réponse immunitaire. Plusieurs études ont aussi prouvé que le sommeil est indispensable à la mémorisation et à la gestion des informations et des émotions vécues pendant l'éveil, sans que les mécanismes cérébraux responsables soient connus.

### **I.1.3. Quelle bonne durée de sommeil ?**

La durée de sommeil évolue au cours de la vie. En effet, un nouveau-né dort en moyenne 18h, un enfant de 10 ans, 10h, et un adulte 7h30. Mais la durée d'une nuit de sommeil est une notion individuelle. La durée moyenne est de 8h, certaines personnes peuvent se contenter de 6h ou au contraire, certains gros dormeurs ont besoin de 9 à 10h de sommeil chaque nuit pour se sentir bien reposés. Des études récentes ont montré que cette différence s'explique par des variations génétiques. La durée idéale est celle qui permet de se sentir reposé et d'avoir un bon rendement dans la journée.

#### I.1.4. Les troubles et pathologies du sommeil [34] [40] [52]

Pour certaines personnes, dormir devient un calvaire. En effet, plusieurs pathologies peuvent se développer et nuire à la qualité de vie du patient.

##### I.1.4.1. Les insomnies

L'insomnie se traduit par une mauvaise qualité de sommeil, due à un endormissement difficile, à des réveils nocturnes ou précoces le matin. Dans tous les cas, son effet se fait sentir la journée, avec une fatigue, une irritabilité ou des troubles de la concentration.

L'insomnie peut être occasionnelle ou transitoire et sera alors liée à un évènement perturbant apparu dans la vie du patient. Elle peut devenir chronique et dans ce cas résulte d'une cause psychologique, le plus souvent.

Elle peut être secondaire à une maladie comme un asthme, une dépression, des rhumatismes, une hyperthyroïdie etc. Des pathologies propres à la période de sommeil peuvent aussi provoquer une insomnie comme l'apnée du sommeil ou le syndrome des jambes sans repos. On peut aussi évoquer les insomnies secondaires à une mauvaise hygiène de vie ou à un mauvais environnement de sommeil. Dans ces cas, le traitement de l'étiologie doit être une priorité et sa guérison se solde le plus souvent par une disparition du trouble du sommeil.

La classification internationale des troubles du sommeil (International Classification of Sleep Disorders ICSD-2) publiée en 2005, décrit plusieurs types d'insomnies :

- Insomnie par hygiène du sommeil inadéquate

Elle est présente depuis au moins 1 mois et est liée à des consommations ou des activités inappropriées avant le coucher.

- Insomnie d'ajustement

Il s'agit d'une insomnie occasionnelle ou transitoire d'une durée de quelques jours à 3 mois associée à un facteur stressant et qui cesse avec l'éviction de celui-ci.

Les types suivants sont considérés comme des insomnies chroniques et ont une durée minimale de 1 mois.

- Insomnie psychophysiologique

Elle se caractérise par un conditionnement mental et physiologique qui s'oppose à l'endormissement ou induisant un état d'hyperveil comme par exemple une activité mentale exacerbée au coucher.

- Insomnie paradoxale

Ou mauvaise perception du sommeil. Elle se traduit par des plaintes de sommeil alors que les résultats des enregistrements réalisés pendant le sommeil sont normaux.

- Insomnie idiopathique

Elle existe depuis l'enfance et reste permanente et stable.

- Insomnie secondaire à une pathologie mentale et/ou physique

Elle peut être le précurseur d'une maladie à venir ou le symptôme d'une pathologie diagnostiquée.

- Insomnie secondaire à une drogue ou une substance

Elle se caractérise par un abus ou une dépendance à une substance favorisant une mauvaise qualité du sommeil.

En 2014, l'American Academy of Sleep Medicine a publié une nouvelle classification internationale des troubles du sommeil (ICSD 2014). Les insomnies sont regroupées en 3 grandes catégories, comptant chacune des sous catégories :

- Les insomnies chroniques
  - Insomnie psychophysiologique
  - Insomnie paradoxale
  - Insomnie idiopathique
  - Insomnie due à une maladie mentale
  - Insomnie due à une hygiène de sommeil inadéquate
  - Insomnie comportementale de l'enfant
  - Insomnie liée à un médicament
  - Insomnie liée à une maladie
- Les insomnies de courtes durées
  - Insomnie d'ajustement
- Autres types d'insomnies

### **I.1.4.2. Syndrome d'apnées du sommeil**

Le syndrome d'apnées du sommeil est dû à des arrêts répétés de la respiration liés à une obstruction du pharynx. En effet, durant la nuit, les parois de celui-ci s'affaissent et l'air ne peut donc plus passer. Pendant une nuit, un malade peut faire plusieurs dizaines, voire centaines d'apnées et souvent autant de micro-réveils. Cependant ces réveils étant brefs, le patient ne les mémorise pas et donc ne se plaint pas de son sommeil.

La maladie s'accompagne le plus souvent de symptômes comme un ronflement particulièrement bruyant, une impression de ne pas être bien reposé, une hypertension artérielle, une obésité, des troubles de la mémoire et du caractère. L'ensemble des symptômes de la maladie constitue un véritable handicap pour le patient.

### **I.1.4.3. Syndrome des jambes sans repos**

Il s'agit d'un trouble neurologique associant 2 types de manifestations, les impatiences et les mouvements périodiques.

Les impatiences se traduisent par un besoin irrésistible de bouger les jambes associé à une sensation désagréable, parfois douloureuse, de picotements, brûlures, décharges électriques. Celles-ci ne surviennent qu'au moment du repos, à l'endormissement ou pendant la nuit, voire la journée lors d'une immobilisation prolongée. Le seul moyen de les faire disparaître est de bouger.

Les mouvements périodiques sont des mouvements involontaires, inconscients qui surviennent au cours du sommeil. Ils répondent à des critères précis de durée et de fréquence de répétition.

Ce syndrome est responsable d'une désorganisation des cycles du sommeil pouvant entraîner alors des insomnies sévères et engendrer une fatigue chronique, une irritabilité.

Les études laissent supposer que les 2 manifestations ont une explication commune, traduisant une hyperexcitabilité ou un défaut de mise au repos du système nerveux, mais le mécanisme de la maladie n'est toujours pas connu. Récemment, une relation entre carence en fer et la maladie a été mise en évidence.

#### **I.1.4.4. La narcolepsie**

Ou aussi appelée hypersomnie. C'est une maladie rare qui débute le plus souvent à l'adolescence. Il s'agit d'une incapacité à maintenir l'éveil plus d'une à deux heures de suite, entraînant un endormissement quasiment incontrôlable. A cette somnolence diurne s'ajoute d'autres manifestations comme des attaques de cataplexie se traduisant par un relâchement musculaire brusque en pleine activité ; des paralysies du sommeil c'est-à-dire des épisodes survenant au réveil ou à l'endormissement au cours desquels les sujets sont incapables de bouger, malgré le fait qu'ils soient bien réveillés mentalement ; et des hallucinations qui sont en réalité des rêves éveillés. Au cours des dernières années, des avancées importantes ont été faites sur l'origine de la maladie et mettent en évidence le rôle de cellules responsables de la synthèse d'une protéine, l'orexine, qui sont lésées chez les sujets atteints, sans doute par un mécanisme auto-immun.

#### **I.1.4.5. Les parasomnies**

Il s'agit de comportements anormaux pendant le sommeil, notamment le somnambulisme qui survient pendant le sommeil lent profond et touchant surtout les enfants. Le cerveau associe le contenu mental d'un rêve et la perception de l'environnement. D'autres comportements plus violents et très bruyants surviennent pendant le sommeil paradoxal et affectent surtout les plus de 50 ans.

Tous ces troubles peuvent avoir des conséquences sur la qualité du sommeil ainsi que des répercussions sur les activités diurnes du patient.

### **I.2. Prise en charge des insomnies**

Nous venons de le voir, les pathologies du sommeil sont nombreuses. Mais nous allons plus particulièrement nous intéresser aux insomnies, principales indications des hypnotiques.

Si l'on reprend la classification ICSD 2, on retrouve les 2 grands types d'insomnies, c'est-à-dire, les insomnies primaires (aujourd'hui différenciées par insomnie d'ajustement, psychophysiologique, paradoxale ou idiopathique) et les insomnies secondaires (à une pathologie mentale ou physique ou à une prise de drogue ou substance).

#### **I.2.1. Epidémiologie [10] [33]**

En 2008, l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé) publie une étude consacrée au sommeil chez les adultes (25-45 ans). Cette étude révèle que 17% des

personnes interrogées accumuleraient une dette de sommeil, 12% seraient insomniaques et 71% auraient un sommeil suffisant. De plus, 45% des personnes jugent qu'elles dorment moins que ce qu'elles auraient besoin.

Selon l'enquête Baromètre Santé de 2010 réalisée par l'Institut National du Sommeil et de la Vigilance (INSV), 15,8% des 15-85 ans déclaraient des symptômes suggérant une insomnie chronique (sur 27653 personnes interrogées). Quelque soit l'âge, les femmes sont plus souvent insomniaques que les hommes. Cette insomnie chronique est, le plus souvent, liée à des situations de précarité.

Un manque de sommeil peut avoir de lourdes conséquences. En effet, un lien a été démontré entre la réduction du temps de sommeil et le développement de l'obésité. Mais il existe également un autre danger, il s'agit de la somnolence au volant. On estime qu'un accident sur 3 est lié à la somnolence. L'INSV est très impliqué dans l'information et la prévention des troubles du sommeil et leurs conséquences.

### **I.2.2. Diagnostic [27]**

Il est le plus souvent fait par le médecin généraliste, soit par une démarche active (lors de l'évaluation de la santé globale du patient), soit par une véritable démarche diagnostique quand le patient lui-même se plaint de troubles du sommeil. Cette démarche repose sur un entretien approfondi où plusieurs paramètres cliniques doivent être évalués :

- Le temps de latence de l'endormissement
- Le nombre et la durée des réveils nocturnes
- Si le patient se réveille tôt
- Le temps total du sommeil et son efficacité
- Les répercussions sur la journée telles que fatigue, irritabilité, modifications de la concentration.

Il existe aussi un index d'efficacité du sommeil calculé sur une période d'au moins 15 jours.

Lors de l'entretien minutieux réalisé par le médecin généraliste, celui-ci doit bien identifier la plainte de son patient. En effet, il doit savoir depuis combien de temps son patient présente ce trouble, qu'elle est la sévérité de celui-ci, lui provoque-t-il des effets néfastes la journée. Il doit également s'intéresser à la vie du patient, son travail, son rythme de vie, l'existence d'évènements déclenchant.

Par la suite, il se doit d'écarter toute insomnie secondaire à une pathologie, une prise de substance ou liée à une hygiène de sommeil inadéquate, ainsi que tout autre trouble du sommeil (apnée du sommeil, syndrome des jambes sans repos, narcolepsie).

Grâce aux réponses apportées par cet entretien, le médecin identifie une insomnie d'ajustement (liée à un évènement déclenchant et ponctuel) ou une insomnie chronique (avec ou sans comorbidité) et apprécie la sévérité du trouble (tableau 1).

Tableau 1 : Critères de sévérité de l'insomnie (selon les recommandations HAS 2006).

Sévérité	Fréquence / semaine	Répercussions diurnes
Insomnie légère	1 nuit	Faibles
Insomnie modérée	2 ou 3 nuits	Fatigue, tension, irritabilité
Insomnie sévère	4 nuits ou plus	Fatigue, tension, irritabilité + altérations des performances, troubles de la concentration

Il ne faut pas oublier que certaines insomnies transitoires peuvent devenir chroniques et des insomnies chroniques peuvent avoir un caractère inconstant.

Pour la réalisation de cet entretien, le médecin peut s'appuyer sur un agenda du sommeil (**annexe 1**), préalablement rempli par le patient et qui permet de renseigner le médecin sur les habitudes de sommeil. Il existe également des échelles analogiques pour repérer une somnolence excessive (échelle de somnolence d'Epworth) (**annexe 2**) ou un syndrome dépressif ou anxieux majoritairement responsable des insomnies chroniques (échelle HAD « Hospital Anxiety and Depression » par exemple).

Dans certains cas complexes, le médecin généraliste peut adresser le patient à un psychiatre ou vers un centre d'exploration du sommeil.

Il existe une quarantaine de centres d'exploration du sommeil en France. Plusieurs types d'examen peuvent y être réalisés :

- La polysomnographie

Il s'agit de l'enregistrement complet du sommeil. Plusieurs électrodes sont fixées sur le cuir chevelu et vont recueillir des informations. L'électroencéphalogramme enregistre le rythme électrique du cerveau, l'électromyogramme mesure le tonus des muscles du menton ou parfois des jambes et l'électro-oculogramme recueille les mouvements des yeux, important pour témoigner sur le sommeil paradoxal. Tous ces enregistrements permettent de déduire les stades du sommeil. Cet examen n'est pas indiqué en 1<sup>ère</sup> intention dans le diagnostic des insomnies.

- L'actimétrie

L'actimètre est un bracelet sans fil qui va enregistrer les mouvements de façon continue jour et nuit afin de mesurer le rythme éveil-sommeil.

### **I.2.3. Traitements des patients insomniaques [9] [27] [28] [52] [53]**

Quel que soit le type d'insomnie et sa sévérité, il convient de vérifier que certains grands principes de mesures hygiéno-diététiques soient respectés.

#### **I.2.3.1. Mesures d'hygiène**

- Eviter les longues siestes dans l'après-midi (>1h) ou après 16h
- Se lever et se coucher à des horaires réguliers
- Limiter le bruit, la lumière et la chaleur (>19°) dans la chambre à coucher
- Eviter la nicotine, l'alcool et la caféine avant d'aller se coucher
- Eviter de pratiquer une activité physique intense après 17h
- Ne pas manger trop copieux au repas du soir.

On peut également s'appuyer sur des facteurs synchroniseurs. Il s'agit de marquer le réveil si le patient a des difficultés à s'endormir ou, à l'inverse, à agir sur le moment du coucher si le patient se réveille précocement.

En pratique, un sujet qui n'arrive pas à s'endormir peut, dès son réveil, prendre une bonne douche, faire un exercice physique ou allumer une lumière forte afin « d'appuyer » sur ce moment. De même il devra suivre les règles hygiéno-diététiques vues précédemment, au moment du coucher en évitant le bruit et la lumière.

Au contraire, un patient qui se réveille trop tôt le matin doit marquer son coucher, en pratiquant une activité physique ou être dans une ambiance lumineuse forte par exemple. Et à son réveil, il vaut mieux que le patient se lève plutôt que de rester au lit.

Ces mesures peuvent, dans certains cas, suffire, mais souvent elles doivent être mises en place en complément d'autres thérapeutiques.

### **I.2.3.2. Traitements pharmacologiques**

Plusieurs classes de médicaments peuvent être prescrites :

- Les benzodiazépines, dont les effets sont très variés selon la molécule et le patient. Etant généralement sédatives et anxiolytiques, elles peuvent avoir un intérêt supplémentaire lorsque l'insomnie est liée à un trouble anxieux.
- Les apparentés aux benzodiazépines, le zolpidem et la zopiclone, qui sont seulement hypnotiques. Ils doivent être prescrits pour une durée maximale de 4 semaines et les médecins doivent réévaluer les prescriptions à la fin du traitement.
- Certains anti-histaminiques possédant l'indication, sous réserve de leurs effets anticholinergiques et adrénolytiques.
- La mélatonine.

Il faut noter que les benzodiazépines et apparentés peuvent présenter un certain nombre d'effets indésirables tels que des effets résiduels, d'où la nécessité d'instaurer la dose minimale efficace, l'effet de rebond à l'arrêt d'où arrêter progressivement et le phénomène de dépendance et de tolérance.

Le choix du traitement, parmi ces classes de médicaments, se fait selon plusieurs critères :

- Le profil de l'insomnie du patient (difficulté d'endormissement, réveils nocturnes ou réveil précoce)
- Le délai d'action du produit
- Le risque d'interaction médicamenteuse (avec d'autres psychotiques)
- Le profil du patient (âge, évaluation de la fonction rénale et hépatique, activité professionnelle).

### **I.2.3.3. Autres thérapeutiques**

- **Phytothérapie**

Certaines plantes sont connues depuis l'Antiquité pour leurs effets sédatifs telles que la valériane, la mélisse, l'aubépine, la verveine, la passiflore. Elles peuvent être utilisées en infusion ou sous forme de complément alimentaire, sous réserve de l'avis d'un pharmacien.

- Le contrôle du stimulus

Cette technique consiste à écouter son corps et ses besoins. Le patient ne devra aller se coucher que lorsque l'envie de dormir se fait sentir. De plus, si l'endormissement ne vient pas dans la demi-heure suivant le coucher, le patient doit se relever et aller dans une autre pièce pour attendre que le besoin de dormir vienne à nouveau. La chambre à coucher doit rester le lieu où l'on dort. Il faut éviter d'y travailler, manger ou regarder la télé. Enfin, le patient pourra, une demi-heure avant le coucher, mettre en place un rituel tel que se préparer dans la salle de bain ou lire un livre, auquel il se tiendra tous les soirs ; cela renforçant le signal pour favoriser l'endormissement.

- La restriction de sommeil

Le plus souvent les patients insomniaques s'entêtent à rester au lit longtemps, en se couchant tôt et en trainant au lit le matin. Mais le constat est toujours le même : ils n'ont pas bien dormi. La restriction de sommeil impose donc de réduire ce temps passé au lit et cherche à faire coïncider le nombre d'heures dormi avec le temps passé au lit. En pratique, le patient va estimer sur plusieurs jours son nombre d'heures de sommeil par nuit. Si, par exemple, le patient a estimé dormir en moyenne 5h par nuit, il devra se contenter de rester coucher dans son lit 5h par nuit. Seule l'heure du coucher sera décalée, l'heure du lever ne devra pas être modifiée. De plus, le patient ne devra pas estimer un seuil en dessous de 5h de sommeil par nuit. Lorsqu'une amélioration se fait ressentir, le patient pourra décaler son heure de coucher 15 minutes plus tôt et ainsi de suite, progressivement, sans jamais changer son heure de lever.

Mais la mise en place de cette technique ne doit pouvoir se faire que lorsque les activités du patient le permettent car elle peut entraîner une baisse de la vigilance diurne.

- La relaxation

Il existe plusieurs types de relaxation :

- Le training autogène de Schultz

Il s'agit d'une technique issue de l'hypnose médicale française et allemande du XIXème siècle et qui a donné naissance à la sophrologie. Elle permet de se relaxer n'importe où et n'importe quand, simplement par la pensée. Son protocole est extrêmement rigoureux et consiste à se répéter des phrases du type « je respire calmement [...] je suis tout respiration » ou encore « mon cœur bat calme et fort ». Cela conduit progressivement à développer un véritable conditionnement pour

parvenir à maîtriser ses émotions. Chez les patients insomniaques, une dizaine de séances avec un psychothérapeute sont nécessaires pour maîtriser cette technique.

- La visualisation

Le patient ferme les yeux et s'imagine un endroit calme et paisible où il peut ainsi oublier tous ses problèmes.

- La relaxation musculaire progressive

Cette technique requiert la flexion et la relaxation lente de chaque groupe musculaire qui aide à avoir conscience de son corps.

- La respiration profonde

Elle agit sur le cerveau indiquant à celui-ci que le patient est calme. Cela entraîne alors automatiquement un ralentissement du rythme cardiaque et de l'activité nerveuse.

- Le biofeedback

Il s'agit d'une technique dérivée de la relaxation qui fait appel à un appareil qui mesure le degré de relaxation (électro-encéphalogramme, électro-myogramme etc.). Le patient visualise alors lui-même son état de tension et apprend à se contrôler.

Toutes ces techniques de relaxation peuvent faciliter l'endormissement et le maintien du sommeil surtout dans les cas d'insomnie à composante anxieuse.

- Les thérapies comportementales et cognitives

Les thérapies comportementales et cognitives (TCC) visent à remplacer des idées négatives ou des comportements inadaptés par des pensées et des réactions en adéquation avec la réalité. Elles mettent l'accent sur les causes du problème et sur le changement durable du comportement. Elles peuvent traiter aussi bien des troubles anxieux que des troubles alimentaires, des troubles dépressifs et bien sûr des troubles du sommeil. Le thérapeute utilise plusieurs outils mis à sa disposition en fonction du problème et du patient. Ces TCC constituent un ensemble riche et performant pouvant aider un grand nombre de personnes.

#### **I.2.4. Choix de la thérapeutique selon l'insomnie [27] [52]**

##### **I.2.4.1. Insomnie d'ajustement**

Après analyse du contexte, le médecin peut prescrire un sédatif léger (phytothérapie ou homéopathie) dont les effets indésirables sont limités. Il peut également prescrire un hypnotique (doxylamine, benzodiazépine ou apparentés aux benzodiazépines) pendant quelques jours à la plus faible dose efficace. La durée maximale de prescription d'un

apparenté aux benzodiazépines est de 4 semaines et celle-ci doit prendre en compte la période de sevrage. Si, après analyse du contexte, le médecin retrouve une composante anxieuse, il peut alors prescrire un anxiolytique.

Mais quelque soit son choix, il est nécessaire de faire une seconde consultation à l'issue de la durée de la prescription pour faire un bilan avec le patient.

Si l'épisode d'insomnie n'est pas résolu à ce terme et dure plusieurs semaines, il est préférable de mettre en place un traitement non pharmacologique.

#### **I.2.4.2. Insomnie chronique**

Si le patient souffre d'une insomnie chronique accompagnée de comorbidités, le traitement de l'insomnie passera obligatoirement par le traitement de la cause ou de la pathologie sous-jacente. Mais le traitement de ce trouble n'entraîne pas toujours le retour du sommeil.

Si le patient souffre d'une insomnie sans comorbidité, le médecin doit lui demander de réfléchir au pourquoi. Dans ce cas, la thérapie cognitivo-comportementale est indiquée.

Mais dans ces 2 cas, il est toujours bon pour le patient de renforcer les systèmes synchroniseurs et également de suivre une thérapie cognitivo-comportementale. Cette prise en charge s'étend sur plusieurs semaines voire mois. Il est donc indispensable que le patient adopte et adhère à un programme suivi.

De plus, les hypnotiques peuvent avoir un intérêt dans ces cas, mais toujours de façon ponctuelle et à la plus faible dose efficace, cela pour permettre au patient de gérer certaines recrudescences de son insomnie.

Le choix de la molécule se fait alors selon la demi-vie du produit, ses effets résiduels, son effet rebond à l'arrêt et bien sûr selon le type de l'insomnie (tableau 2).

Tableau 2 : Classement des effets résiduels des hypnotiques BZD et apparentés, selon l'altération des performances psychomotrices aux divers doses. Source : A. Vermeeren, CNS Drugs 2004 ;18(5) :p.323.

Produits	Dose (mg)	Délais après administration			
		4 - 8h	8 - 12h	12 - 16h	16 - 22h
<b>zolpidem (Stilnox®)</b>	<b>10</b>	modéré	improbable	improbable	improbable
témazépam (Normison®)	20	modéré	improbable	improbable	improbable
triazolam (Halcion®)	0,125	modéré	improbable	improbable	improbable
lormézartan (Noctamide®)	1	<b>sévère</b>	mineur	improbable	improbable
triazolam	0,25	<b>sévère</b>	mineur	improbable	improbable
<b>zolpidem</b>	<b>20</b>	<b>sévère</b>	mineur	improbable	improbable
lormézartan	2	<b>sévère</b>	modéré	improbable	improbable
loprazolam (Havlane®)	1	<b>sévère</b>	modéré	improbable	improbable
flunitrazépam (Rohypnol®)	1	<b>sévère</b>	modéré	improbable	improbable
triazolam	0,5	<b>sévère</b>	modéré	improbable	improbable
zopiclone (Imovane®)	7,5	<b>sévère</b>	modéré	improbable	improbable
nitrazépam (Mogadon®)	5	<b>sévère</b>	mineur ?	mineur	improbable ou mineur
flunitrazépam	2	<b>sévère</b>	modéré	mineur ou modéré	mineur
nitrazépam	10	<b>sévère</b>	modéré	modéré	modéré
loprazolam	2	<b>sévère</b>	<b>sévère</b>	<b>sévère</b>	modéré

NB : les spécialités contenant le triazolam (Halcion®) et le flunitrazépam (Rohypnol®) ont été respectivement retirées de la vente fin 2005 et novembre 2013.

### I.3. Cas particuliers des personnes âgées

#### I.3.1. Quelques chiffres [29] [32]

Les français sont les 1<sup>ers</sup> consommateurs de somnifères en Europe. En France, un tiers des personnes âgées de plus de 65 ans, et près de 40% des plus de 85 ans, consomment de façon régulière des hypnotiques ou des anxiolytiques. Dans plus d'un cas sur deux, ces traitements ne seraient pas indiqués.

Sept mois, c'est la durée d'exposition moyenne observée, alors que la durée maximale d'utilisation recommandée est de 20 à 30 jours.

20% des hospitalisations chez les sujets âgés sont dues à des médicaments (psychotropes et médicaments à visée cardio-vasculaire).

#### I.3.2. Particularités de cette population [29]

Chez cette population, il est souvent plus juste de parler, non pas d'insomnies, mais de plaintes relatives au sommeil. Il peut s'agir de douleurs nocturnes (arthrose), de troubles

urinaires, d'un trouble anxieux ou même d'une dépression liée souvent à l'isolement. De plus, on sait que les plaintes relatives au sommeil, y compris des insomnies avérées, ne justifient pas la prise d'hypnotique au long cours. Les somnifères ne sont efficaces que sur de courtes périodes et présentent de nombreux effets secondaires chez les personnes âgées tels que chutes, accidents de la voie publique, troubles cognitifs. De plus, les personnes âgées prennent souvent déjà un traitement médicamenteux et la prise concomitante d'hypnotique peut entraîner des interactions médicamenteuses.

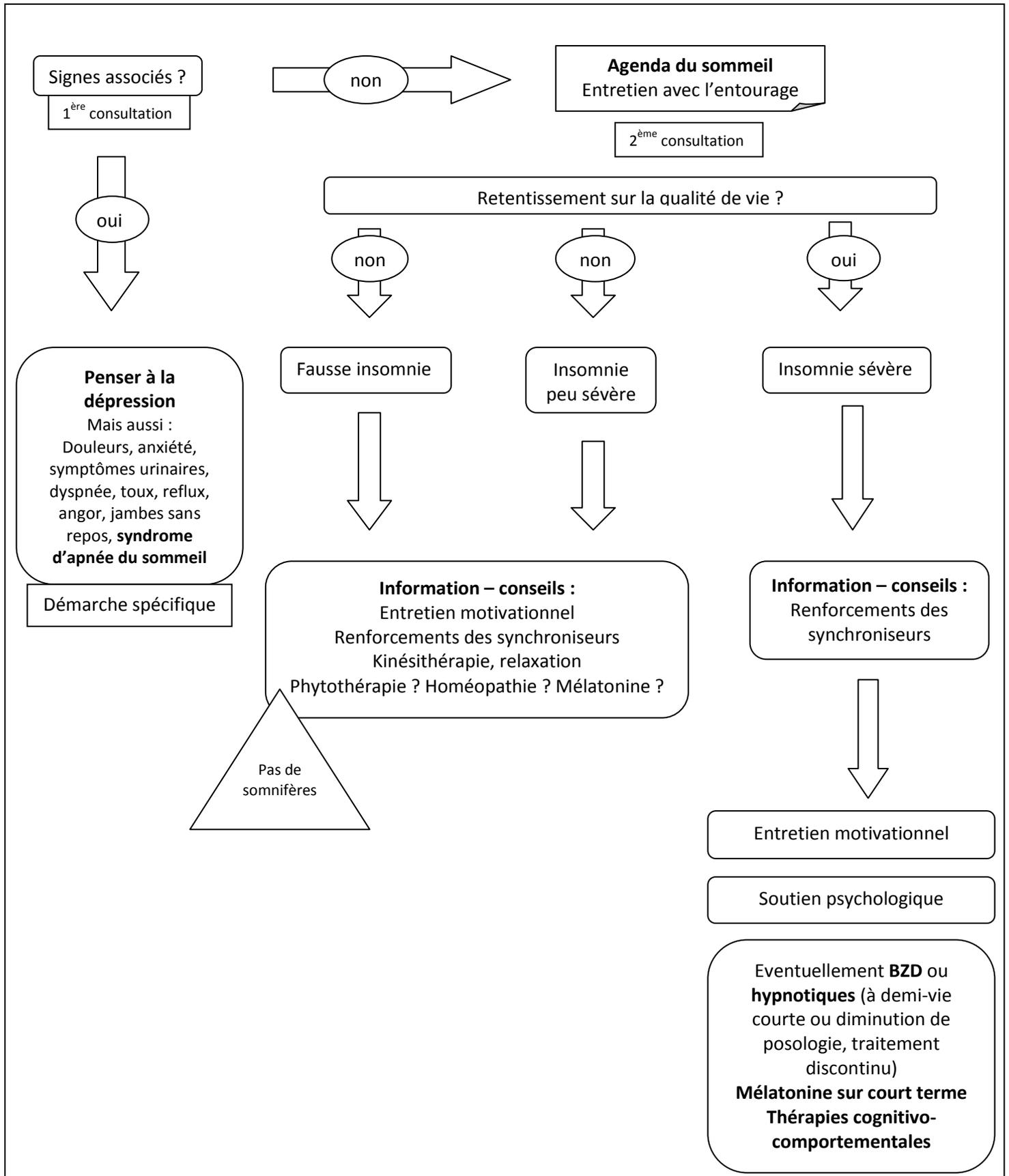
Des modifications pharmacologiques sont observées chez les personnes âgées. En effet, il existe une diminution de la neurotransmission des monoamines, une diminution du contrôle de l'axe du stress, une diminution de la neurogénèse hippocampique et enfin une diminution de la neuroplasticité. De plus, les fonctions d'élimination du corps humain sont aussi souvent modifiées. Tous ces facteurs ont alors des répercussions sur la demi-vie et la pharmacocinétique du produit.

### **I.3.3. Prescription chez le sujet âgé [32]**

Le programme pilote Psycho-SA (Psychotropes chez le sujet âgé) entre 2006 et 2013 a eu pour but de diminuer les prescriptions de psychotropes chez les sujets âgés et améliorer la prise en charge des situations cliniques à l'origine de ces prescriptions. Pour cela, des outils ont été créés et mis à la disposition des professionnels de santé. Par exemple, la plateforme nationale d'échange et le groupe de coordination pluridisciplinaire ont permis de mettre en place des arbres décisionnels (figure 2), un calendrier du sommeil, des mémos sur les synchroniseurs veille-sommeil... De plus, ces groupes ont analysé des situations cliniques afin de fournir des retours d'expérience et des références dans ce domaine.

Chez cette population particulièrement sensible, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) indique que la posologie du zolpidem doit être diminuée à 5 mg par jour.

Figure 2 : Recommandations HAS 2012 : lutter contre le réflexe « somnifères ». Source : Haute Autorité de Santé.



### **I.3.4. Comment envisager l'arrêt de ce traitement ? [31]**

La prescription d'hypnotique chez la personne âgée doit être très encadrée du fait du rapport bénéfique / risque défavorable. Mais que faire des milliers de prescriptions déjà établies, pour la plupart depuis des années ?

En effet, un arrêt de traitement peut signifier pour eux la remise en cause d'un équilibre, voire d'un mode de vie auxquels ils sont habitués. Il faut donc, pour chaque cas, analyser les avantages et les inconvénients associés à la consommation d'hypnotiques et à son interruption.

Le médecin traitant évalue les difficultés pouvant être soulevées par l'arrêt du traitement. En effet, on sait que plus la durée d'exposition ou la posologie sont élevées, plus le risque de syndrome de sevrage peut être déclenché, ce qui entraîne l'échec de l'arrêt. De plus, plus le patient consomme de produits psychotropes, plus l'arrêt sera difficile. Il est important, avant d'envisager l'arrêt d'un tel traitement, d'informer le patient sur le processus, les effets indésirables attendus. Pour cela, le patient devra avoir une bonne perception de son état de santé.

Le médecin traitant devra reconnaître les signes d'un syndrome de sevrage (anxiété, troubles du sommeil) et agir en fonction, c'est-à-dire revenir au palier antérieur. Celui-ci devra aussi être vigilant quant à l'effet rebond (réapparition des signes cliniques antérieurs avec une intensité supérieure) et à la rechute (réapparition des signes cliniques antérieurs).

Dans tous les cas, lorsque la décision est prise des deux côtés, l'arrêt se fait progressivement. Le médecin doit identifier les facteurs de risques potentiels pouvant compliquer l'arrêt du traitement (alcool, dosage trop élevé). Une simple diminution de posologie est déjà un résultat favorable. De plus, s'il y a eu échec de l'arrêt, il ne faut pas se décourager et recommencer. Selon les situations, l'arrêt peut se faire en ambulatoire sur quelques semaines ou mois, à raison d'une diminution initiale d'un quart de dose par semaine et cela lors de plusieurs consultations régulières ; ou en milieu hospitalier (plus rarement). Il peut aussi être envisagé de mettre en place une thérapie cognitivo-comportementale, mais chez les personnes âgées, cela reste délicat.

### **I.3.5. Quelques études**

La prescription massive de BZD et apparentés chez le sujet âgé est devenu un réel problème de santé publique et les institutions spécialisées ont, depuis plusieurs années, pris les choses

en main comme nous venons de le voir. Mais de nombreuses études réalisées ces dernières années nous amènent à réfléchir sur des corrélations pouvant exister entre pathologies neuro-dégénératives et BZD.

#### **I.3.5.1. Etude PAQUID (Personnes Agées QUID) [18]**

Il s'agit d'une cohorte de 3777 personnes âgées de 65 ans ou plus, vivant à leur domicile en Gironde ou en Dordogne. Cette cohorte a été constituée à partir de 1988 pour suivre le vieillissement cérébral normal et pathologique et la perte d'autonomie fonctionnelle du sujet de plus de 65 ans. Elle s'est également intéressée à l'épidémiologie de la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées mais aussi à l'épidémiologie de la dépendance chez cette population. Il y a eu une première période de suivie de 1988 à 1998 puis une seconde de 2001 à 2008 pour les personnes de 75 ans et plus.

De nombreux chercheurs se sont appuyés sur cette cohorte pour mener des études, notamment 2 études que nous allons développer ci-dessous.

#### **I.3.5.2. Consommation de BZD et risque de démence ; Lagnaoui / Begaud ; 2001 [36]**

D'après : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089543560100453X>

Basée sur la cohorte PAQUID entre 1989 et 1997, cette étude cas – témoins a eu pour but de mettre en évidence un lien entre prise de BZD et risque de développer une démence chez les personnes âgées. Sur les 3777 personnes de la cohorte 3654 étaient éligibles à cette étude. Les informations étaient recueillies lors d'entretien individuel chez les sujets, de 90 minutes, à l'inclusion T0 (1989), T1 (1990), T3 (1992), T5 (1994) et T8 (1997) et réalisé par des neuropsychologues (recueil de l'âge, sexe, statut marital, environnement social, les antécédents psychiatriques ou de dépression, la médication passée et présente). De plus, les professionnels pratiquaient des tests neuropsychologiques afin de déterminer la présence, ou non, de critères Alzheimer (selon la DSM-III-R). Les cas ont été définis comme étant les sujets diagnostiqués avec une démence à T3 T5 et T8. Seules les personnes ayant consommé des BZD au moins 2 semaines avant T0 étaient éligibles.

L'incidence de démence fût de 150 cas.

Mais les résultats de cette étude ne démontrent pas de lien significatif entre consommation de BZD et apparition de démence et certains biais sont constatés. Il apparaît cependant qu'un usage de longue durée puisse être un facteur de risque pour développer une démence.

### **I.3.5.3. Consommation de BZD et risque de démence ; Bégaud ; 2012 [13]**

D'après : <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e6231>

En 2012, 3 unités Inserm de Bordeaux ainsi que l'Université de Bordeaux avec le professeur Bégaud se sont associées afin d'analyser la relation pouvant exister entre consommation de BZD et le développement de démence grâce à la cohorte PAQUID suivie pendant 15 ans. Dans cette nouvelle étude, afin de neutraliser les biais présents dans les études antérieures, les chercheurs ont réalisé des analyses croisées.

L'étude principale s'est penchée sur 1063 personnes âgées en moyenne de 78 ans qui n'avaient pas de symptômes de démence au début du suivi et qui n'avaient pas de traitement par BZD avant la 5<sup>ème</sup> année de suivi. Sur ces 1063 personnes, 95 ont débuté un traitement par BZD à partir de la 5<sup>ème</sup> année. A partir de T5, nous avons donc les sujets exposés et les sujets non exposés bien distincts pour le reste du suivi. L'incidence de l'apparition de démence chez les personnes exposées est de 4,8 personnes sur 100 par an contre 3,2 personnes sur 100 par an chez les non exposées. Ce résultat laisse penser qu'il existe bien un lien entre l'exposition et le développement de démence bien que celui-ci ne soit pas significativement probant.

Cependant, les chercheurs ont voulu vérifier ce résultat en le comparant à d'autres analyses.

La deuxième étude s'est basée sur 5 petites cohortes issues de l'échantillon étudié dans l'étude principale. Celle-ci a permis de montrer que le résultat obtenu à la 1<sup>ère</sup> étude est solide quelque soit la date de début de traitement par BZD (T5, T8, T10, T13, T15).

Pour compléter ces 2 analyses, les chercheurs ont réalisé une étude cas-témoins. Sur 1633 individus présentant une démence (cas) et 1810 personnes sans symptômes (témoins) tous issus de la cohorte PAQUID. Chaque cas a été comparé à un ou plusieurs témoins à un moment T. Cette dernière étude a confirmé la tendance de la principale étude, quelque soit la durée d'exposition antérieure.

Cette nouvelle étude ne permet pas de prouver qu'il existe un lien entre consommation de BZD et développement de démence mais elle confirme la tendance que les sujets âgés

consommant des BZD présentent plus de risque de développer une démence par rapport aux sujets qui n'en ont jamais consommé.

#### **I.3.5.4. Consommation de BZD et risque de maladie d'Alzheimer : étude cas-contôle ; Bégaud ; 2014 [14]**

D'après : <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g5205>

Une étude franco-québécoise publiée très récemment dans le British Medical Journal a fait beaucoup parler d'elle dans les médias français. A la tête de celle-ci, on retrouve une nouvelle fois le professeur Bégaud.

Les chercheurs ont cette fois-ci utilisé une nouvelle base de données, celle de la Régie d'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) pour réaliser une étude cas-témoin dans le but d'analyser le développement de la maladie d'Alzheimer chez un échantillon de patients consommateurs de benzodiazépines et de plus de 66 ans vivant au Québec. Quelques 1796 patients ont été diagnostiqués Alzheimer sur au moins 6 années. Chacun de ces cas a été comparé avec 7184 personnes en bonne santé dont l'âge, le sexe et la durée de suivi correspondaient.

Les résultats montrent que la consommation de BZD pendant trois mois ou plus augmente le risque de développer plus tard la maladie.

En conclusion, toutes ces études ne prouvent pas qu'il existe un lien entre la prise de BZD et l'augmentation du risque de développer une démence, seule une suspicion de lien est possible, mais l'usage en lui-même des BZD peut aussi être un marqueur précoce d'un état associé à un risque accru de démence.

## **I.4. Les hypnotiques**

### **I.4.1. Histoire des hypnotiques [50]**

Les hommes entretiennent depuis toujours un rapport particulier avec leur sommeil.

L'hypnotique idéal ne doit pas altérer le processus normal du sommeil. Il doit simplement faciliter l'endormissement et n'avoir aucune conséquence le lendemain matin. De plus, il doit présenter peu d'effets indésirables pendant le traitement et à l'arrêt de celui-ci.

Durant l'Antiquité, les populations utilisaient l'alcool et des potions d'opium, de haschich et d'autres herbes pour faciliter l'endormissement. L'alcool, à faible dose, provoque une excitation qui altère la conscience et les mouvements. A forte dose, il peut plonger la personne dans état proche du coma. Son effet sédatif n'est qu'un leurre car en réalité l'alcool empêche le sommeil profond en début de nuit ; il se produit un « rebond compensateur » de sommeil en fin de nuit, lorsque le taux d'alcool dans le sang a baissé, mais ce sommeil n'est pas aussi efficace.

Des écrits mentionnent l'utilisation d'opium comme somnifère en Europe dès 4000 ans avant J.C. Le pavot à opium a migré de l'Asie vers l'Europe, grâce aux peuples arabes qui sont les principaux diffuseurs et usagers. En 1753, le botaniste suédois Linné classe le pavot en tant que « *Papaver somniferum* » du fait de son action hypnotique.

Le cannabis est connu depuis des siècles pour son activité sédatrice, mais il fût progressivement interdit dans les années 1930 dans le cadre de la lutte contre les toxicomanies.

En 1853, les médecins de l'époque utilisaient spécifiquement le bromure comme sédatif, mais sa prise était associée à des intoxications.

En 1864, Von Bayer synthétise l'acide barbiturique. Fisher et Von Mering propose en 1903 le barbital ou acide diéthylbarbiturique en thérapeutique et il sera le 1<sup>er</sup> barbiturique sur le marché. Le phénobarbital ne sera mis sur le marché qu'en 1912.

Entre 1912 et 1960, plus de 2500 barbituriques sont synthétisés et étudiés, mais seulement 50 seront commercialisés. Cependant, les médecins se sont aperçu que le rapport bénéfice / risque devenait trop faible du fait de la tolérance qui conduisait à augmenter les doses jusqu'au surdosage mortel. Aujourd'hui ils ne sont plus utilisés dans cette indication.

Durant la 2<sup>nde</sup> guerre mondiale, un autre type de molécule fût utilisé pour ses effets sédatifs-hypnotiques : les antihistaminiques comme l'hydroxyzine. Mais leurs effets variables a conduit à l'utilisation d'autres molécules comme des alcools, des carbamates, des dérivés de l'urée, des cétones. On a vu des neuroleptiques phénothiazidiques sédatifs et la thalidomide, à la fin des années 50, prescrits malgré une absence d'étude avec des effets tératogènes responsables de malformations chez 10000 nouveau-nés.



### I.4.2.1. Mode d'action

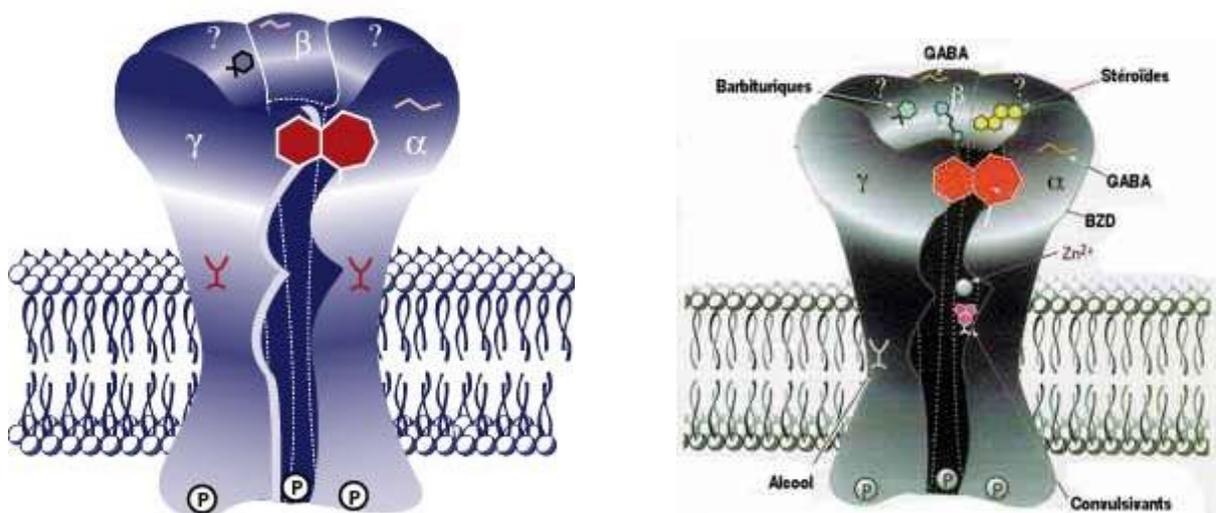
Le zolpidem agit au niveau des récepteurs GABA<sub>A</sub> (Acide Gamma Amino Butyrique), neurotransmetteur inhibiteur le plus important du système nerveux central. Ces récepteurs ont une structure particulière ; il s'agit de récepteurs canaux. Pour son ouverture, 2 molécules de GABA doivent être fixées. Une fois fixées, le canal s'ouvre et une quantité massive de chlore entre dans la cellule, ce qui provoque une hyperpolarisation de la cellule et un effet global inhibiteur.

La structure moléculaire de ce récepteur GABA<sub>A</sub> est importante pour comprendre la différence d'action entre les benzodiazépines et les apparentés aux benzodiazépines, classe dont fait partie le zolpidem.

Le récepteur canal est constitué de 5 sous-unités : 2 sous-unités  $\alpha$ , 2 sous-unités  $\beta$  et 1 sous-unité  $\gamma$  et on distingue 6 sous-types  $\alpha$ , 3 sous-types  $\beta$  et 3 sous-types  $\gamma$  (figure 4). Ceci lui confère une hétérogénéité de structure et une hétérogénéité pharmacologique.

Le récepteur GABA<sub>A</sub> est un complexe supra-moléculaire car il possède, en plus des sites récepteurs au GABA, d'autres sites distincts récepteurs aux barbituriques, à l'alcool, aux benzodiazépines, aux stéroïdes.

Les sous-unités  $\beta$  sont les sites de fixation du GABA, et les sous-unités  $\alpha$  sont les sites de fixations des benzodiazépines. Parmi ces sous-unités  $\alpha$ , il existe 2 types de récepteurs aux benzodiazépines couplés aux récepteurs GABA<sub>A</sub> : la sous-unité  $\alpha 1$  ou récepteur  $\omega 1$  et les sous-unités  $\alpha 2$   $\alpha 3$  et  $\alpha 5$  ou récepteur  $\omega 2$ .



Les benzodiazépines se fixent indifféremment sur toutes les sous-unités d'où de nombreux effets indésirables. Les apparentés aux benzodiazépines, dont le zolpidem, ont une forte affinité pour la sous unité  $\alpha 1$  (récepteur  $\omega 1$ ). Cette sélectivité limite leurs effets indésirables.

Quand les molécules de benzodiazépines et apparentés sont fixées, le récepteur GABA<sub>A</sub> change de conformation d'où une augmentation de l'affinité du GABA, ce qui favorise l'ouverture des canaux chlorures et une potentialisation des effets du GABA est observée (figure 5).

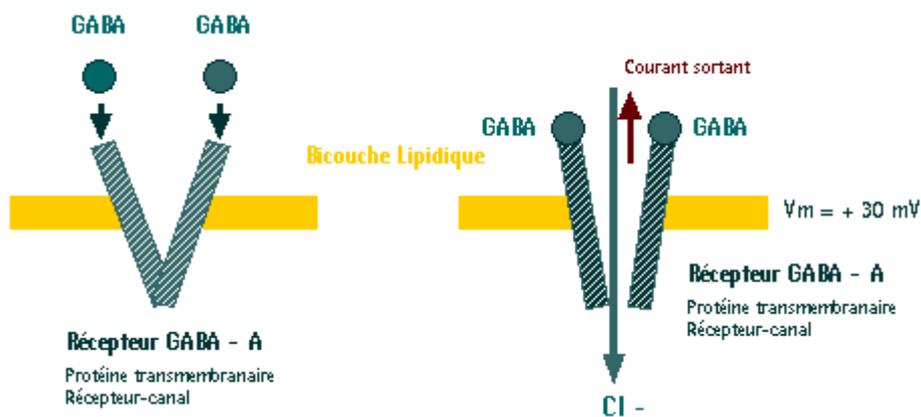


Figure 5 : Ouverture du récepteur GABA. Source : Le site des Neurobranchés (Copyleft) [43]

### I.4.2.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le zolpidem présente une biodisponibilité d'environ 70% avec une concentration plasmatique maximale atteinte en 0,5 à 3h. Sa fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 92% et le volume de distribution chez l'adulte est de 0,54 +/- 0,02 l/kg. Le zolpidem est ensuite éliminé sous forme de métabolites inactifs (métabolisme hépatique), principalement dans les urines (60%) et les fèces (40%). Il ne possède pas d'effet inducteur sur les enzymes hépatiques. La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 2,4h (de 0,7 à 3,5h).

Chez les populations à risques, ces propriétés pharmacocinétiques sont modifiées. Chez le sujet âgé, une diminution de la clairance hépatique est souvent observée. Le volume de distribution diminue à 0,34 +/- 0,05 l/kg. Chez les insuffisants rénaux, dialysés ou non, la clairance est diminuée. De plus, le zolpidem n'est pas dialysable. Chez les insuffisants

hépatiques, la biodisponibilité du zolpidem est augmentée, sa clairance est réduite et la demi-vie d'élimination est allongée (environ 10h).

### I.4.3. Consommation en France [7] [32]

Un état des lieux publié en janvier 2014 par l'ANSM annonce que 131 millions de boîtes de benzodiazépines et apparentés ont été vendus en 2012, ceci représentant 4% de la consommation totale de médicaments en 2012. Le zolpidem est la 2<sup>ème</sup> benzodiazépine (BZD) ou apparenté consommée en France derrière l'alprazolam. Environ la moitié des sujets traités par une BZD le sont sur plus de 2 ans (avec ou sans interruption de traitement).

En 2012, 50,7 millions de boîtes d'hypnotiques ont été vendus. On estime que 4,2 millions de personnes ont consommé au moins une fois une benzodiazépine hypnotique au cours de l'année 2012 dont 60% sont des femmes. Actuellement, 9 BZD ou apparentés, classés comme hypnotiques, sont commercialisés en France (tableau 3).

Tableau 3 : Benzodiazépines hypnotiques commercialisées en France (2013). Source : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM).

Substance active	Nom des spécialités	Année de première AMM	Demi-vie (h)
Estazolam	Nuctalon	1977	10-31
Loprazolam	Havlane	1981	3,3-14,8
Lormétazépan	Noctamide	1987	10
midazolam	Hypnovel Versed	1986 1988	1-4
Nitrazépan	Mogadon	1965	17-48
Témazépan	Normison	1981	3-13
<b>Zolpidem</b>	<b>Stilnox et génériques</b>	<b>1987</b>	<b>0,7-3</b>
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	5

De plus, selon un rapport de 2012, l'HAS révèle que la France est devenue le 1<sup>er</sup> pays consommateur de somnifère en Europe.

## I.4.4. Interactions et effets indésirables [7] [46] [55]

### I.4.4.1. Contre-indications et associations déconseillées

Les hypnotiques comme le zolpidem, de par leurs mécanismes d'action, ne doivent jamais être prescrits dans certains cas.

Contre-indications absolues :

- Hypersensibilité au zolpidem ou à un des excipients
- Insuffisance respiratoire sévère
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance hépatique sévère
- Myasthénie
- Enfants et adultes de moins de 18 ans.

De plus, certaines associations sont déconseillées :

- Alcool : majoration de l'effet sédatif des BZD et apparentés. Il faut aussi être vigilant avec les médicaments contenant de l'alcool (teinture mère par exemple).

Certaines précautions d'emploi sont aussi répertoriées dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du zolpidem :

- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du zolpidem par augmentation de son métabolisme hépatique.

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses à prendre en compte :

- Autres déprimeurs du système nerveux central : dérivés morphiniques, neuroleptiques, barbituriques, anxiolytiques autres que BZD, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), anti-histaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide, pizotifène. A noter qu'avec les morphiniques et les barbituriques, il existe une majoration du risque de détresse respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Buprénorphine : risque de majoration de détresse respiratoire pouvant être fatale (rapport bénéfice / risque).
- Clozapine : risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

- Clarithromycine, erythromycine, télichromycine : légère majoration des effets sédatifs du zolpidem.
- Kétoconazole, itraconazole, voriconazole : légère majoration des effets sédatifs du zolpidem.
- Nelfinavir, ritonavir : légère majoration des effets sédatifs du zolpidem.

#### **I.4.4.2. Effets indésirables**

Le zolpidem est un médicament relativement bien toléré lorsqu'il est prescrit de façon appropriée. Mais, comme toutes molécules pharmacologiquement actives, il possède des effets indésirables.

##### Effets indésirables neuropsychiatriques :

- Troubles cognitifs : amnésie antérograde, confusion mentale, conscience troublée.
- Troubles du comportement : agitation, agressivité, anxiété, ataxie, cauchemars, délire, dépression, euphorie, hallucination, irritabilité, libido troublée, nervosité, psychose, somnambulisme.
- Tolérance : surtout au long cours et / ou à des doses élevées. En effet, l'effet sédatif et hypnotique des BZD et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.
- Dépendance physique et psychique: peut apparaître après un arrêt brutal ou suite à une prise prolongée à doses élevées. Cet état peut entraîner l'apparition d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement avec un phénomène de rebond.

##### Effets indésirables cutanés :

- Eruptions cutanées, prurit, urticaires.

##### Effets indésirables généraux :

- Asthénie, céphalées, crampes musculaires, faiblesse musculaire, hypotonie musculaire, tremblements, vertiges.

##### Effets indésirables oculaires :

- Diplopie.

##### Effets indésirables gastro-intestinaux :

- Diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale.

#### Atteintes hépatiques :

- Rares cas d'augmentation des enzymes hépatiques.

#### Troubles du système immunitaire :

- Angioedèmes, œdème de Quincke.

### **I.4.4.3. Syndrome de sevrage**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le syndrome de sevrage se définit comme étant un ensemble de symptômes divers et d'intensité variable, survenant lors d'un sevrage partiel ou complet d'une substance psychoactive consommée de façon prolongée ou massive, dépendant en grande partie de la nature de la substance, de sa dose et du patient.

Certains symptômes sont fréquemment observés, dans ce cas, tels que insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire ou irritabilité. Mais d'autres symptômes beaucoup plus rares comme une agitation voire un épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit ou au contact physique, dépersonnalisation, hallucinations voire même convulsions, ont été relevés. Ces symptômes peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les BZD à durée d'action brève ou si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent apparaître entre 2 prises.

Celui-ci est d'autant plus sévère si :

- Les diminutions de doses ont été trop rapides
- Les doses étaient élevées
- La demi-vie d'élimination de la molécule est courte
- Le patient est anxieux au moment de réduire le dosage
- Le patient présente une dépression associée
- Il existe une surconsommation de substances psychoactives chez le patient.

### **I.4.4.4. Effet rebond**

L'effet rebond est bien différent du syndrome de sevrage. Celui-ci est transitoire et est caractérisé par une réapparition des troubles ayant conduit à la prescription du médicament mais cette fois avec une intensité plus importante.

## II. Usage détourné du zolpidem

### II.1. Pharmacodépendance et détournement

#### II.1.1. Définition [17] [39]

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la pharmacodépendance est un état psychique, et quelquefois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une drogue. Cette interaction se caractérise par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui engagent toujours fortement l'utilisateur à prendre la drogue de façon continue ou périodique, afin de retrouver des effets physiques ou, quelquefois, d'éviter le malaise de privation. Cet état peut s'accompagner, ou non, de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs drogues.

De plus, selon les recommandations de l'OMS, le terme de pharmacodépendance est préférable à celui de toxicomanie. En effet, le terme de toxicomanie s'inscrit, à tort, dans un contexte psychiatrique (du grec *toxikon*, « poison » et *mania*, « folie »). La toxicomanie est un comportement qui consiste à consommer, de façon régulière et importante, un ou plusieurs produits psychotropes, susceptibles d'engendrer un état de dépendance physique et/ou psychique. Ainsi la toxicomanie ne se limite pas à l'usage de produits illicites. D'autres substances, légales cette fois-ci, et relativement bien intégrées dans nos sociétés, peuvent, selon leurs usages, engendrer, un état de dépendance. Cette définition englobe tous les types de consommations et tous les types de produits, sans distinction. Le terme de pharmacodépendance est plus précis.

On différencie 4 grandes familles de drogues :

- Substances psychodépressives
- Substances psychostimulantes
- Substances psychodysléptiques
- Certains médicaments avec des effets particuliers.

Enfin, l'OMS définit une substance psychoactive comme étant une substance qui, lorsqu'elle est ingérée ou administrée, altère les processus mentaux, comme les fonctions cognitives ou l'affect. L'abus de substances psychoactives se réfère à l'usage nocif ou dangereux, et pouvant entraîner un syndrome de dépendance.

A noter que la notion de mésusage est différente de celle d'abus. Le mésusage est caractérisé par une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'AMM ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. L'abus, quant à lui, correspond à un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

### **II.1.2. Populations concernées [15] [16] [49] [56]**

Grâce à l'enquête d'addictovigilance réalisée par le CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information des Pharmacodépendances) de Nantes en 2011, on distingue 2 types de populations présentant une pharmacodépendance au zolpidem.

Une première population utilise le zolpidem pour son effet sédatif, afin de traiter une insomnie, dans un cadre tout à fait thérapeutique. En effet, les personnes prennent le médicament le soir, au coucher, comme le recommande le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Il s'agit souvent de personnes plus âgées que dans le second groupe. Mais cette population est exposée de la même manière à une tolérance et une dépendance au zolpidem. Les sujets ne peuvent se passer de leur comprimé sous peine de voir leur insomnie s'exacerber et de subir des effets indésirables liés au manque.

Une seconde population d'utilisateurs, plus jeune, consomme du zolpidem dans un cadre de mésusage et d'abus, à la recherche d'effets positifs variés. Nous allons plus particulièrement nous intéresser à cette population.

#### **II.1.2.1. Effets recherchés**

Le RCP du zolpidem mentionne clairement que celui-ci peut induire certains effets indésirables, comme une altération des fonctions psychomotrices ainsi que des troubles du comportement. Plus particulièrement, le zolpidem peut provoquer des hallucinations, des idées délirantes, un état confuso-onirique, des symptômes de type psychotique et une amnésie antérograde. Il peut également conduire la personne à ressentir un certain bien-être, une sensation d'anxiolyse et d'euphorie. Il semblerait que ce soit ces types d'effets qui soient recherchés par cette population d'utilisateurs.

De plus, l'enquête d'addictovigilance du CEIP de Nantes nous renseigne sur les différents modes de prise du zolpidem. Certaines personnes l'utilisent dans sa forme galénique, par voie orale, mais à des posologies beaucoup plus élevées (de 2 voire 10 fois la dose thérapeutique)

et à des moments de la journée non adaptés. Ce type de prise procure une montée lente et un effet bref de 2-3h.

D'autres personnes préfèrent prendre le produit en injection intraveineuse, en intra-artérielle, en intra-nasale ou par voie inhalée. Cela pose plusieurs problèmes liés à la pratique de l'injection (stérilité, sécurité) mais également au fait que le zolpidem n'est pas disponible sous forme injectable, et que l'injection de celui-ci peut entraîner la formation d'abcès. Et à long terme une destruction du capital veineux. Ce mode de prise est privilégié pour son rush (montée rapide et soudaine du produit) mais cela ne dure que quelques minutes et la tolérance du produit augmente rapidement.

Une étude publiée en 2007 dans le *British Journal of Clinical Pharmacology*, réalisée par des chercheurs français du CEIP de Nantes, met l'accent sur de possibles mutations du récepteur GABA qui pourrait expliquer pourquoi, chez certaines personnes, le zolpidem provoque des effets positifs, des hallucinations et chez d'autres personnes seulement un effet sédatif.

#### **II.1.2.2. Obtention du produit**

Afin d'assouvir ses besoins et de retrouver à nouveau ces effets positifs, la quête du zolpidem se révèle complexe. Certains se fournissent auprès de dealers, en pleine rue ou au marché noir ; d'autres le commandent sur internet. Dans ces deux cas, la qualité du produit peut être différente de celle retrouvée en pharmacie.

L'utilisation de fausses ordonnances est également courante. Avec l'aide d'un simple ordinateur, les sujets se fournissent en premier dans les officines de leur ville, avant de se faire remarquer par les pharmaciens et de poursuivre leur nomadisme pharmaceutique dans d'autres localités.

Une autre technique, appelée nomadisme médical, consiste à consulter plusieurs médecins par mois, afin d'obtenir plusieurs ordonnances. Mais cette méthode est également temporaire, car le dossier pharmaceutique mis en place par l'Assurance maladie, a tendance à endiguer ce phénomène.

Enfin, le vol, auprès de malades ou au sein de structures de soins, est également relevé dans cette enquête. Le quotidien régional *Nord Eclair*, en mars 2014, relate l'histoire de cette femme de ménage de 33 ans, qui, pour rembourser ses dettes, a commencé à travailler la nuit. N'arrivant pas à se reposer la journée, elle s'est vu prescrire du zolpidem. Devenant

totalelement dépendante, elle commença à faire le tour des cabinets médicaux pour s'en faire prescrire, puis elle vola des ordonnances chez un médecin qui l'employait.

### **II.1.3. Solutions apportées**

#### **II.1.3.1. Baisse du taux de remboursement [30]**

Depuis 2012, la Haute Autorité de Santé (HAS), la Direction Générale de la Santé (DGS) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) sont engagées dans un plan d'action visant à lutter contre la surconsommation et le mésusage des benzodiazépines hypnotiques et produits apparentés : estalozam (NUCTALON<sup>®</sup>), loprazolam (HAVLANE<sup>®</sup>), lormétazépam (NOCTAMIDE<sup>®</sup>), nitrazépam (MOGADON<sup>®</sup>), témazépam (NORMISON<sup>®</sup>), zolpidem (STILNOX<sup>®</sup>), zopiclone (IMOVANE<sup>®</sup>) et leurs génériques.

La Commission de la Transparence (CT) de l'HAS s'inscrit dans cette démarche, en donnant un avis sur ces produits. Cette instance composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie, formule le service médical rendu (SMR), critère évaluant l'intérêt clinique d'un médicament, afin de juger de son remboursement par la collectivité. Plusieurs critères sont pris en compte comme l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, son caractère curatif, préventif ou symptomatique et enfin son intérêt pour la santé publique. Ce SMR peut évoluer dans le temps, notamment en cas d'apparition de nouvelles données. Cette commission intervient également dans l'amélioration du service médical rendu (ASMR), qui correspond à un critère soulignant un progrès thérapeutique apporté par le médicament.

En juillet 2014, après les données nouvelles établies depuis quelques années sur le fait que, sur une longue période, ces médicaments ont une faible efficacité sur le sommeil, entraînant des effets délétères et un mésusage, la CT conclut à un intérêt thérapeutique limité. Ce constat a entraîné, depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2014, une diminution du taux de remboursement qui est passé de 65% à 15%. De plus, la Commission recommande, dans la continuité des recommandations de l'HAS, une prescription à la plus faible dose efficace et pour une période la plus courte possible, en seconde intention, après l'échec des règles d'hygiène du sommeil et des thérapies cognitivo-comportementales.

### **II.1.3.2. Recommendations Food and Drug Administration (FDA) [20] [21] [54]**

D'après :

*<http://secure.medicalletter.org/cannotaccess?ac=1&a=1408a&t=article&n=11758&p=tml&title=FDA%20Requires%20Lower%20Dosing%20of%20Zolpidem&i=1408>*

La FDA est, aux Etats-Unis, l'agence des produits alimentaires et médicamenteux, responsable de la pharmacovigilance. En janvier 2013, celle-ci émet une alerte en ce qui concerne le zolpidem. Selon des études pharmacocinétiques réalisées à des doses de 10 mg, chez près de 500 personnes, 15% de femmes et 3% d'hommes présentaient un taux sanguin de zolpidem supérieur à 50 ng/ml, huit heures après la prise. Ce taux induit des difficultés de concentration notamment pour la conduite automobile.

De plus, aux Etats-Unis, le zolpidem est commercialisé sous d'autres formes pharmaceutiques. Depuis 2005, il existe une forme à libération prolongée (Ambien CR®) dosée à 12,5 mg. En 2011, une forme sublinguale est apparue sur le marché américain, dosée à 3,5 mg pour les hommes et 1,75 mg pour les femmes (Intermezzo® ou Purdue®) et destinée aux patients présentant des difficultés pour se rendormir en milieu de nuit.

Selon ces mêmes études pharmacocinétiques, lorsque l'on s'intéresse à la forme pharmaceutique dosée à 12,5 mg de zolpidem (Ambien CR®) on retrouve, huit heures après la prise du comprimé, un taux sanguin supérieur à 50 ng/ml chez 33% des femmes et 25% des hommes.

Suite à ces résultats, la FDA a publié de nouvelles recommandations. Pour la forme pharmaceutique dosée à 10 mg, elle recommande d'abaisser cette dose à 5 mg chez la femme. De plus, pour la forme à libération prolongée dosée à 12,5 mg, la FDA demande d'abaisser la dose à 6,25 mg chez la femme.

### **II.1.3.3. Recommandations de l'Agence Européenne du médicament (EMA) [6] [8]**

En mai 2013, l'EMA a demandé une évaluation de tous les cas d'atteintes des capacités à conduire, accidents de la route et somnambulisme rapportés sous zolpidem. Cette évaluation a montré une diminution de la vigilance le lendemain de la prise malgré une posologie normale.

En mars 2014, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA a mis en garde contre le risque de somnolence au volant, aux lendemains de la prise de somnifères à base de zolpidem.

Celui-ci demande à ce que soient ajoutées, dans la fiche d'information du médicament, plusieurs informations :

- Association à proscrire avec la consommation d'alcool ainsi qu'avec la prise d'autres médicaments ayant un effet sur le système nerveux central.
- Aucune activité nécessitant de la vigilance ne devrait être entreprise au cours des 8 heures qui suivent la prise de zolpidem.
- Information sur le déficit de vigilance observé après la prise d'un comprimé et son impact sur la conduite automobile.
- Recommander toujours la plus petite dose efficace possible, en une seule prise, juste avant le coucher.
- Le médicament ne doit pas être réadministré au cours de la nuit.

De plus, le PRAC a décidé de réévaluer le rapport bénéfices / risques et a nommé les Pays-Bas rapporteur et l'Italie co-rapporteur, grâce à une liste de questions transmises aux titulaires d'AMM en juillet 2013. Les résultats ont aidé à la mise en place de ces recommandations.

#### **II.1.3.4. Classement sur liste des stupéfiants ? [5] [6] [15]**

La Commission des Stupéfiants et Psychotropes, sous le contrôle du directeur général de l'ANSM, est composée de membres choisis en raison de leur compétences dans le domaine des stupéfiants, des psychotropes et de la pharmacodépendance. Cette commission se rassemble à chaque fois que l'instruction d'un dossier nécessite un avis complémentaire à une évaluation interne. Cela peut concerner l'évaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des plantes, substances et médicaments et leurs conséquences en terme de santé publique ; l'évaluation des substances et médicaments psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants et psychotropes, ainsi que les modalités de prescription et de délivrance ; la réévaluation du rapport bénéfice / risque des médicaments psychoactifs ; et enfin la mise en place ou la modification des plans de gestion des risques de ces médicaments.

En septembre 2013, celle-ci s'est réunie suite à la publication de nouvelles données montrant des taux sanguins de zolpidem, chez certains patients, suffisamment élevés le lendemain de la

prise, principalement chez la femme. De plus, lors de cette session, les intervenants ont été consultés afin de donner leur avis suite aux résultats de l'enquête d'addictovigilance réalisée par le CEIP de Nantes et développée ci-dessous. Plusieurs questions ont été posées aux membres de la Commission.

A la question « Pensez-vous nécessaire que des mesures de sécurité sanitaire soient prises pour le zolpidem, sans attendre la mise en application du plan benzodiazépines », la Commission rend un avis favorable.

A la question « Etes-vous favorables à la prescription sur ordonnance sécurisée du zolpidem ? », la Commission rend un avis favorable. Mais celle-ci émet quelques réserves quant à la lourdeur administrative qui en découlerait, à savoir, interdiction de chevauchement d'ordonnances sur une même période pour un même prescripteur, prescription en toutes lettres et conservations des documents pendant 3 ans. La Commission indique alors, que les pharmaciens n'auront pas l'obligation d'archiver une copie des ordonnances pendant 3 ans.

A la question « Etes-vous favorables à une restriction supplémentaire de la durée de prescription ? », la Commission rend un avis défavorable, car non réalisable en pratique.

A la question « Etes-vous favorables à une information des professionnels de santé et du grand public ? », la Commission rend, à l'unanimité, un avis favorable.

A la question « Etes-vous favorables à ce que l'ANSM saisisse l'Assurance maladie pour qu'elle étudie la possibilité de mettre en place un protocole de soins entre le médecin traitant, le médecin-conseil de la sécurité sociale et le patient en cas d'usage abusif ou de mésusage (conditions à définir) ? », la Commission rend un avis favorable.

La France serait donc en passe de rejoindre la Suisse, et de placer les spécialités contenant du zolpidem sur la liste des médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants, en utilisant l'ordonnance sécurisée.

## **II.2. Détournement criminel**

### **II.2.1. Enquête nationale sur la Soumission Chimique 2012 [4]**

En 2003, l'AFSSAPS (devenue ANSM) a mis en place une enquête prospective annuelle, afin de disposer de données sur les cas de soumission chimique en France. Cette enquête vise à identifier les substances en cause, évaluer leurs effets et définir les contextes des agressions.

Ce sont les CEIP qui sont chargés du recueil et de l'évaluation des cas, et travaillent en collaboration avec les urgences médicales et médico-judiciaires, laboratoires toxicologiques, centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et centres antipoison (CAP).

Dans cette enquête, il existe 2 niveaux d'imputabilité en fonction du degré de documentation des cas notifiés ; l'imputabilité « vraisemblable » et l'imputabilité « possible ». Une autre définition a été ajoutée, celle de la vulnérabilité chimique. Les victimes ont alors consommé volontairement des substances psychoactives, médicamenteuses ou non, qui les ont rendues plus vulnérables à une agression.

En 2012, 497 observations ont été recueillies et, parmi celles-ci, 284 sont des cas de suspicion de soumission chimique, 128 cas de vulnérabilité chimique. Dans cette enquête, 48 cas ont été exclus et 37 doublons ont été identifiés.

#### **II.2.1.1. Cas de soumission chimique d'imputabilité vraisemblable**

Soixante cinq notifications sont rapportées. Les victimes, âgées en moyenne de 31,2 ans, sont à 64,6% des femmes, le plus souvent subissant des agressions sexuelles (50% des cas). L'identification des substances est réalisée dans le sang, les urines et les cheveux. Comme dans les années précédentes, les substances le plus souvent identifiées appartiennent à la famille des BZD et apparentés, avec une prédominance du clonazépam et du zolpidem (10 cas chacun). Les autres substances incriminées sont des anti-histaminiques sédatifs, des opiacés, et enfin des substances non médicamenteuses (GHB, alcool, ecstasy par exemple).

#### **II.2.1.2. Cas de soumission chimique d'imputabilité possible**

Ces cas sont au nombre de 210. Les victimes sont encore une fois majoritairement des femmes (81%) d'âge moyen de 33,5 ans. Là aussi, les agressions rapportées sont majoritairement d'ordre sexuel (130 cas). Tous ces cas sont classés comme étant possibles, en raison de l'absence d'analyses toxicologiques, de résultats négatifs en raison d'un délai trop long depuis les événements, ou en raison de données cliniques et anamnesiques insuffisantes.

#### **II.2.1.3. Cas de vulnérabilité chimique**

Cent vingt huit notifications sont rapportées dans cette catégorie. Ainsi on relève 96 cas dans lesquels les victimes ont consommé des substances non médicamenteuses et 32 cas où les victimes ont consommé volontairement des médicaments. Dans ces cas, les victimes prennent principalement des BZD mais aussi des sédatifs.

#### **II.2.1.4. Conclusion**

Cette enquête de 2012 démontre que les BZD et apparentés restent les substances les plus fréquemment retrouvées, avec en première place le zolpidem, le clonazépam et le bromazépam. Cette même enquête classait le zolpidem à la 3<sup>ème</sup> place en 2010 et en 2<sup>ème</sup> place en 2011.

#### **II.2.2. Homicides et infractions sous zolpidem**

Le zolpidem est une molécule pouvant être retrouvée sur des scènes de crimes ou d'infraction car elle possède 2 propriétés particulières. Tout d'abord, il s'agit d'un somnifère, qui peut provoquer une amnésie antérograde. Il est donc souvent utilisé par des agresseurs pour abuser de leurs victimes sans que celles-ci s'en rendent compte (cf enquête soumission chimique ci-dessus). Il est également rapporté des effets indésirables de types neuropsychiatriques tels que des hallucinations, des délires, une distorsion de la réalité (perte de la notion de temps et d'espace), qui peuvent conduire un individu à passer à l'acte.

##### **II.2.2.1. Comportements induits par le zolpidem [22] [23] [25] [26] [48]**

Dans la littérature, de nombreux cas ont été publiés, depuis des années, sur les effets neuropsychiatriques induits par le zolpidem. Nous pouvons citer, par exemple, cet homme qui a eu des hallucinations pendant près de 4 heures après avoir pris, pour la première fois, du zolpidem dosé à 10 mg. Ou encore, cette femme de 67 ans, sans aucun antécédent psychiatrique, qui, 4 semaines après avoir commencé à prendre du zolpidem, est devenue agitée, paranoïaque. Hospitalisée quelques jours plus tard, celle-ci affirmait être surveillée par le FBI.

En rassemblant plusieurs travaux sur le sujet, des psychiatres et médecins américains ont pu identifier plusieurs facteurs qui sembleraient augmenter le risque pour les patients, de développer des effets neuropsychiatriques graves. Ces facteurs sont :

- Personnes de sexe féminin,
- Personnes avec un âge avancé (plus de 45 ans),
- Association avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine,
- Dose supérieure ou égale à 10 mg / jour de zolpidem.

Dans un article publié en 2012, afin d'illustrer leurs propos, ces médecins se sont intéressés à 2 affaires d'homicide particulièrement violentes et où les personnes incriminées prenaient du zolpidem.

- Affaire numéro 1

Il s'agit de M. A., employé dans un hôpital. Il a, par le passé, déjà eu 2 épisodes de dépression avant de commettre l'infraction.

M. A. n'a jamais eu de problèmes de dépendance à une quelconque substance, ne s'est jamais fait arrêter, aucun épisode de violence domestique ou conjugale n'est connu à son sujet. Il n'a aucun antécédent de comportement violent, mais il est décrit, par certains, comme quelqu'un d'égoцентриque et pouvant facilement se mettre en colère.

Au moment de l'infraction, M. A. vivait avec sa femme et leur fille de 13 mois dans l'appartement situé au dessus de la maison de ces parents. Après la naissance de l'enfant, il a commencé à travailler une partie de la nuit pour pouvoir subvenir aux besoins de la famille. Il a alors développé une dépression agitée avec une insomnie, six mois après la naissance de sa fille, ce qui a pu être précipité par le stress de la parentalité et/ou le changement de rythme de travail.

Un mois avant les faits, M. A. a décidé de consulter un psychiatre. Celui-ci lui a diagnostiqué un syndrome dépressif majeur accompagné de symptômes paranoïaques. En effet, M. A. raconta au médecin qu'à certains moments, il croyait que des gens pouvaient lire dans sa tête. Le psychiatre décida de mettre en place un traitement avec un antidépresseur, précisément un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), la paroxétine sous sa forme libération prolongée, à 12,5 mg par jour. Un anxiolytique, le lorazépam, à 1 mg deux fois par jour. Une semaine plus tard, l'état du patient a nécessité une augmentation de la dose de paroxétine à 25 mg par jour. La 3<sup>ème</sup> semaine, le médecin a ajouté, à ce traitement, un sédatif, le zolpidem à 10 mg par jour et un antipsychotique atypique, la quétiapine à 25 mg par jour.

Malgré cela, les symptômes de M. A. étaient toujours aussi présents. Le psychiatre a alors augmenté les doses de quétiapine à 100 mg par jour et la paroxétine à 37,5 mg par jour. M. A. n'étant pas convaincu par ces traitements, souhaita consulter un autre spécialiste.

Il a reçu un traitement par électrochocs 3 jours avant les faits. Après avoir reçu ce traitement, sa famille déclara que celui-ci se promenait toute la nuit et était incapable de s'endormir.

M. A. déclara n'avoir que quelques souvenirs avant le meurtre. Il se rappelle que sa femme lui a donné ses médicaments comme d'habitude, y compris le zolpidem. De nouveau incapable de s'endormir, celle-ci lui aurait donné un autre comprimé de zolpidem autour de 01h30 du matin. La première chose dont il se souvient ensuite, c'est s'être réveillé dans un fauteuil roulant, dans un endroit inconnu et menotté. Il ne se souvient absolument pas du meurtre en lui-même.

M. A. a poignardé sa femme plus de 20 fois. En corrélation avec son absence d'antécédents de violence, la férocité de l'agression a souligné la nature inhabituelle de son comportement.

M. A. fut arrêté et interrogé quelques heures après les faits. Mais l'interrogatoire n'a pas pu être concluant, M. A. étant totalement confus et incohérent.

Aucune analyse toxicologique n'a été réalisée durant son hospitalisation, les 2 jours qui ont suivi le meurtre. Le dossier médical aux urgences stipule que le patient agissait de façon irrationnelle et semblait être en proie à des stimuli internes.

Les psychiatres, auteurs de l'article, ont réalisé, pour les parties de la défense, une expertise de M. A. Ils ont conclu qu'il présentait une dépression majeure associée à des troubles psychotiques. Sa violence et son amnésie lors des faits étaient probablement liées à l'utilisation du zolpidem. Son état mental indiquait qu'il ne pouvait pas être retenu responsable du meurtre de sa femme.

Le second psychiatre, missionné par la partie adverse a, quant à lui, témoigné le contraire au procès, en indiquant que M. A. a tué sa femme en raison de ses nouvelles responsabilités parentales, jugées comme des contraintes et de certains traits de sa personnalité sous jacents.

Après quelques heures de délibération, le jury a déclaré M. A. coupable de meurtre au 2<sup>ème</sup> degré et le juge l'a condamné à 25 ans de prison.

- **Affaire numéro 2**

Il s'agit cette fois d'une femme, Mme B., 62 ans, qui a tué son mari en le frappant à plusieurs reprises sur la tête avec une barre de métal, puis en plaçant un sac plastique sur sa tête. L'auteur de cette publication a été commis d'office afin de pratiquer une expertise psychiatrique chez Mme B. au moment des faits.

La recherche d'antécédents psychiatriques chez Mme B. indique qu'elle a vécu un bref épisode dépressif, jugé mineur, et résolu après une consultation chez un psychologue. Il était question d'une dépression à la suite de sa séparation avec son premier mari.

Mme B. a refait sa vie et s'est remariée ensuite. Des interrogatoires menés dans son entourage, dressent le portrait de quelqu'un d'affectueux, de consciencieux, aimant son mari, avec qui elle formait un couple idéal aux yeux de tous. Aucun élément de violence conjugale ne fût signalé.

Quelques mois avant sa mort, le mari de Mme B. a eu un accident vasculaire cérébral qui l'a laissé avec de lourdes séquelles physiques et cognitives. L'état de son mari ne s'améliorant pas, Mme B. a commencé à développer une anxiété, accompagnée d'une légère dépression et d'une insomnie modérément sévère.

Dix jours avant le crime, son médecin traitant lui prescrit de la paroxétine dosée à 10 mg par jour puis, quelques jours plus tard, du zolpidem dosé à 10 mg le soir au coucher. Mme B. ne se décida à prendre le zolpidem que 3 jours après la prescription, soit 3 jours avant les faits.

La veille du meurtre, Mme B. indiqua avoir pris 2 ou 3 pilules de zolpidem car elle expliqua aux enquêteurs que les 2 précédentes nuits, un seul comprimé ne lui avait rien fait.

Mme B. ne se souvient que de quelques événements entourant le meurtre, ses souvenirs prenant l'apparence de rêves. Elle déclara se souvenir avoir été dans le garage de sa maison puis avoir pris une barre de métal dans les mains, et elle se revoit ensuite frapper la tête de son mari avec. Cependant, elle ne se rappelle pas comment elle est revenue dans la chambre avec la barre et si elle a placé un sac plastique sur la tête de son mari. Enfin, elle se souvient avoir touché la main froide de son mari et compris alors que celui-ci était mort.

Mme B. serait restée environ 24h dans sa maison après l'homicide. Des amis qui lui ont téléphoné durant cette période, la décrivent comme perturbée et confuse. Un individu a déclaré qu'elle était bizarre, et qu'elle parlait d'une façon lente et saccadée. Une de ces amies, inquiète, se rendit à son domicile et découvrait alors le drame.

Mme B. expliqua avoir pris plusieurs comprimés de différents médicaments, et s'être ouvert les veines aux poignets, après avoir pris conscience que son mari était mort. Arrivés sur place, les secours ont pu constater que les boîtes de zolpidem et de paroxétine étaient vides, chacune d'entre elles contenant, à la base, 30 comprimés. A l'arrivée des policiers, Mme B. déclara

qu'elle venait de tuer son mari. Particulièrement étrange, en racontant les faits, celle-ci confond à plusieurs reprises le nom de son mari en l'appelant par le nom de son premier mari. Toujours en plein délire et emprise à des phénomènes de confusions, elle raconta que c'est son mari qui lui a demandé de lui tirer dessus, mais n'ayant pas d'arme à feu, celui-ci lui évoqua la barre de métal dans le garage. Il aurait essayé de se frapper tout seul, mais n'y parvenant pas, demanda à sa femme de le faire à sa place. L'enquête montrera que, malgré son état, le mari de Mme B. ne souhaitait pas se donner la mort.

Le psychiatre auteur de l'article, nota, lors de son expertise, la présence de troubles dissociatifs au moment des faits. Mme B. a décrit le sentiment d'avoir été comme dans un rêve et a perçu les événements comme irréels. Elle raconta les faits sans montrer la moindre émotion, tel un automate. En outre, le psychiatre constata que Mme B. présentait des troubles de la mémoire, notamment une amnésie antérograde et des souvenirs fragmentés. Ces troubles ont causé un désordre dans la chronologie des événements chez Mme B.. En effet, ses souvenirs inexacts ont été associés, au moins en partie, à d'autres événements, dans un certain ordre, cela révélant une perte de la notion de temps et d'espace.

La question s'est alors posée pour les enquêteurs de savoir si Mme B. pouvait simuler cette amnésie. Pour les experts, cela est exclu pour plusieurs raisons :

- L'impossibilité pour Mme B. de se souvenir des événements de façon logique, caractéristique d'une amnésie
- La façon de raconter les événements, sans la moindre émotion
- Le fait que Mme B. raconte les faits sans se soucier du caractère illégal et criminel de ceux-ci
- Aucune preuve de psychose n'est diagnostiquée.

Le psychiatre conclut son expertise en déclarant que Mme B. souffrait d'une dépression (selon DSM-IV) associée à un délire aigu induit par l'abus de zolpidem. En effet, les brefs souvenirs ainsi que les épisodes dissociatifs et l'agitation observée chez Mme B. seraient les symptômes de cet abus. Le psychiatre a rendu son avis et a déclaré que Mme B. n'était pas, au moment des faits, en capacité de comprendre et analyser ses actes et qu'elle n'était donc pas responsable pénalement.

Le psychiatre de la partie adverse a conclu différemment. Il a estimé que Mme B. avait agi sous le coup d'une perturbation émotionnelle extrême et qu'elle était tout à fait responsable de ses actes.

L'affaire étant jugée dans l'Etat de New-York, Mme B. a accepté de plaider coupable d'homicide involontaire afin de se voir attribuer une réduction de peine de 6 ans de prison.

- Discussions

Dans les 2 cas présentés dans l'article, les sujets ont tué leur conjoint de façon violente et ont déclaré être partiellement ou totalement amnésique des faits. Les deux personnes ont pris du zolpidem à 10 mg ou plus, associé à un ISRS, la paroxétine. De plus, ils possédaient des facteurs de risques pouvant expliquer le développement de ces effets neuropsychiatriques.

Dans le premier cas, on peut s'interroger sur le traitement par électrochocs reçu par M. A. quelques jours avant les faits. Ce traitement peut engendrer une amnésie rétrograde et antérograde ainsi qu'une certaine confusion et/ou agitation. Mais ces effets sont souvent brefs et ce traitement ne peut pas induire une perte de mémoire complète et organisée, comme présente M. A. Cependant, un tel traitement a pu le rendre vulnérable aux effets neuropsychiatriques du médicament.

Dans les 2 cas, les personnes ont pris initialement 10 mg de zolpidem. Mais il semblerait que chacun en ait consommé plus la nuit des meurtres.

Mme B. avait, au moment des faits, 62 ans, ce qui peut être considéré comme un facteur de risque de développer des effets neuropsychiatriques. En effet, les femmes, en particulier âgées, sont plus susceptibles de réagir comme cela, car, à doses équivalentes, les taux sanguins de zolpidem retrouvés chez les femmes sont plus élevés que chez les hommes.

Les illustrations choisies dans cet article permettent de nous interroger sur le lien entre l'usage du zolpidem et les comportements inhabituels et dangereux observés. Mais il existe d'autres raisons pour expliquer le comportement de ces 2 individus. Leurs actes peuvent être liés à leur maladie mentale ou à l'anxiété. Il est possible que le zolpidem ne soit pas la cause de leur violence mais seulement de leur perte de mémoire. Le comportement de M. A. peut résulter d'une aggravation de son état et de sa dépression psychotique. Il se peut que ces 2 individus présentaient une vulnérabilité pharmacologique sous jacente. En effet, beaucoup de personnes souffrant d'une dépression, ou d'un trouble de l'anxiété, se voient prescrire du zolpidem sans rencontrer le moindre effet indésirable de ce type. Enfin, les 2 sujets prenaient de la

paroxétine, molécule connue pour induire des comportements agressifs comme le rapportent plusieurs études (depuis, les laboratoires pharmaceutiques ont ajouté un avertissement dans les informations du produit quant aux risques de suicide et de violence pouvant survenir). De plus, le zolpidem et la paroxétine sont des molécules qui se fixent fortement aux protéines plasmatiques. La paroxétine peut déplacer le zolpidem augmentant les effets indésirables de celui-ci.

- Héritage

Plus proche de chez nous, des quotidiens régionaux français relatent cette affaire, récemment jugée, où, là aussi, la prise anarchique de zolpidem est relevée.

Le 17 octobre 2011, Matthias B., 35 ans, appelle la gendarmerie depuis sa maison à Goujounac dans le département du Lot, en région Midi-Pyrénées. Il s'accuse de s'être accroché avec Stephan, sa sœur, de 31 ans, et de l'avoir tuée chez elle, le jour où leur père aurait eu 61 ans s'il n'était pas mort d'un cancer l'année précédente. Puis il se rend chez sa mère, pour lui annoncer le meurtre et se faire interpellé. Celle-ci déclara aux enquêteurs, qu'à l'annonce du drame, celui-ci paraissait glacial, un peu comme un automate.

Stephan vivait seule dans un hôtel particulier où toute la famille avait vécu auparavant. Après l'appel de Matthias, les enquêteurs se rendent sur les lieux et découvrent des traces de sang dans plusieurs pièces, jusqu'au sol des toilettes où ils trouvent la jeune femme, le corps couvert de multiples lésions. Elle a été frappée, étranglée à mains nues puis à l'aide d'une corde, après une course poursuite dans l'hôtel.

Marié et père de deux petits enfants, Matthias B. était architecte mais aussi co-gérant, avec sa sœur, d'une carrière et d'un domaine viticole produisant des vins de qualité.

La mère s'est portée partie civile dès l'automne 2011 afin de défendre la mémoire de sa fille et pour tenter de comprendre son fils.

Durant l'enquête, il a été avancé que le frère avait projeté de tuer sa sœur puis de faire passer sa mort pour un suicide. Mais son plan aurait échoué car elle aurait résisté.

L'accusé s'était réveillé en pleine nuit, et avait apporté une corde, un shoker (sorte de petit instrument pouvant donner des décharges électriques), des vêtements de rechange, une cagoule et des gants. Cependant, s'il s'accuse du meurtre, il nie avoir voulu la tuer, mais déclare être simplement venu chez elle pour la contraindre au dialogue.

Maire de Goujounac, le père, Christian B., avait pris soin de régler sa succession de son vivant. Il décida de déléguer : à sa fille, l'agence immobilière, à son fils, une société de construction, et à eux deux, la gestion de la carrière et du domaine.

Matthias aurait plongé dans une profonde dépression en 2010, après la mort de celui-ci. Il prenait des médicaments de façon anarchique et désordonnée.

La mère révèle au procès, que son fils entretenait de la haine pour sa sœur depuis qu'ils étaient rivaux pour hériter de la société la plus rentable, à savoir la société de construction, revenue à Matthias. Celle-ci accabla son fils au procès et s'interrogea sur le fait de se rendre avec un tel arsenal chez sa sœur, sans y avoir réfléchi.

Matthias B. a toujours nié être allé chez sa sœur avec l'intention de la tuer mais voulait simplement la forcer à parler. De plus, 3 ans après les faits, il désigne lui-même ce drame comme effroyable, insensé et en partie incompréhensible.

L'expert psychiatre explique, lors du procès, que rien ne dit que la scène de l'assassinat était préméditée, mais il évoque plutôt une rage destructrice. Validant un état dépressif majeur, certains propos prononcés par sa sœur tels que « tu es minable, tu n'es pas mon père » auraient alors eu un effet de lâchage pulsionnel.

Un expert pharmacologue a également mis en cause la prise d'un hypnotique, le zolpidem, inadapté pour soigner la dépression et qui peut, parfois, aggraver l'agressivité et lever l'inhibition, qui auraient été renforcée par la prise d'alcool.

#### **II.2.2.2. Victimes droguées et abusées sous zolpidem [11] [24] [37] [38] [44] [45]**

- Crime britannique

Le quotidien Nice matin relate le procès de M. Robert D. qui a eu lieu en décembre 2014. Ce britannique de 74 ans est accusé de viol et de meurtre.

Tout commence en 2012, lorsque, Cindy, sa colocataire mal voyante de 29 ans, l'accuse de viol et de tentative de meurtre pour avoir refusé ses avances.

Les policiers ouvrent une enquête et décident de fouiller dans le passé de ce cuisinier semi-retraité, installé en France depuis 2005. Ils découvrent que l'homme a été condamné à quatorze reprises en Angleterre pour des vols et cambriolages et une fois pour viol. Mais ils

découvrent surtout que Mme Anne-Claude C., 67 ans, est décédée 2 ans plus tôt, au domicile de M. D., après avoir été invitée par celui-ci à un dîner dans sa maison à Roquebrune-Cap-Martin. Le médecin légiste, honoraire de 85 ans, avait conclu à une mort naturelle par arrêt cardiaque le lendemain. Cependant, un urgentiste du SAMU avait émis des doutes sur ces conclusions. En effet, en arrivant sur les lieux, peu après le décès, il constata qu'il y avait des traces de rouges à lèvres sur les coussins du canapé et que M. D. était calme au vue de la situation. De plus, le corps de la victime avait une teinte bleutée, évoquant une cyanose, pouvant être liée à une insuffisance respiratoire. Le corps de Mme C. fût découvert partiellement dénudé sur le canapé. M. D. expliqua être allé dans la cuisine après des préliminaires sexuels et, à son retour dans le salon, l'avoir découverte inanimée. Il aurait pratiqué du bouche à bouche avant d'appeler les secours.

Au vue des évènements récents, les enquêteurs décident, en 2012, d'exhumer le corps de Mme C.. Des examens toxicologiques révèlent la présence, en quantité importante, d'un somnifère, le zolpidem, dans l'estomac et le sang de la défunte.

Le frère de la victime la décrit comme une personne joyeuse, coquette, sportive, aimant les bons repas et les bons vins, mais ne prenant jamais de médicaments. D'ailleurs elle n'avait pas déclaré de médecin traitant. Par contre, M. D., quant à lui, a pu facilement se fournir en zolpidem, car sa défunte femme, atteinte d'un cancer en 2009, en prenait régulièrement. Les experts témoignant au procès, indiquent qu'il est tout à fait vraisemblable que Mme C. ait pris le zolpidem chez M. D.. Ils indiquent par ailleurs, que la prise de ce somnifère provoque une perte de conscience, pouvant alors faciliter l'étouffement de la victime. Mais le médecin ayant pratiqué l'autopsie sur le corps exhumé de la victime, n'a pu démontrer la suffocation, le corps étant trop détérioré.

De plus, les psychologues et psychiatres témoignant au procès, ont décrit M. D. comme un homme manipulateur, émotionnellement anesthésié et froid, et présentant une double personnalité, une sorte de « docteur Jekyll et Mr. Hyde ».

La cours d'Assises des Alpes-Maritimes a rendu son verdict au bout de 3 jours de procès et a condamné M. D. à 30 ans de réclusion criminelle assorti d'une période de sureté de 15 ans. Il a été reconnu coupable de meurtre, tentative de meurtre et viol. Durant son procès, M. D. n'a cessé de nier les faits, et à l'annonce du verdict, son avocat a indiqué qu'il ferait appel du jugement.

- L'employé de banque

Cette affaire s'est déroulée à Poitiers et a été jugée en avril 2014. C'est la Nouvelle République, quotidien régional, qui relate les faits, qui ont eu lieu dans la nuit du 17 au 18 juin 2010.

Le 17 juin, la victime, qui est renommée dans l'article Christina, se rend dans la Sarthe pour un séminaire organisée par les caisses régionales du Crédit agricole. Antoine M., y participe aussi. La jeune femme repousse verbalement, le jeune homme, de 11 ans son cadet, après des regards et des gestes ambigus. Le soir, lorsque certains discutent autour de verres, la jeune femme commence à se sentir mal, ressentant la sensation d'avoir été droguée. Des témoins la comparent, à ce moment là, à un pantin désarticulé. Deux de ses collègues l'aident à regagner sa chambre, dont Antoine. Le lendemain matin, des flashs de la soirée ainsi que des douleurs vaginales l'obligent à passer des examens médicaux. Ceux-ci révéleront qu'elle a subi une relation sexuelle, dont elle n'a aucun souvenir.

Les soupçons se portent alors sur Antoine, qui ne nie pas la relation sexuelle mais qui affirme qu'elle était consentie. Par ailleurs, les enquêteurs découvrent une photo de la jeune femme « endormie », nue, prise quelques minutes après les faits, dans une position dégradante, photo qui a été envoyée par Antoine à son meilleur ami, et qui sera divulguée à une vingtaine de personnes lors d'une soirée.

Le jeune homme est présenté comme un fils et un gendre idéal. Pour expliquer la prise de cette photo, son meilleur ami évoque de la vantardise.

Des analyses toxicologiques révèlent la présence de zolpidem, un hypnotique, et le nordazépan, un anxiolytique, dans les cheveux de la victime. L'expert en toxicologie indique, par ailleurs, qu'il est impossible de dater le jour de la prise de ces médicaments, la jeune femme en ayant déjà pris auparavant. Mais il explique que les symptômes ressentis par la victime ressemblent à un pic provoqué par le mélange zolpidem / alcool. De plus, ce médicament est répertorié comme « drogue du viol ».

Lors du 2<sup>ème</sup> jour des débats, le profil de Christina est décrit par une experte psychologue. Celle-ci apparaît comme une femme intelligente, réfléchie, soucieuse de l'objectivité, ne se positionnant pas comme une victime. Invitée à prendre la parole à la barre, elle témoigne s'être sentie comme un animal traqué. Sur sa prise de médicaments, elle déclare en avoir pris ponctuellement, pour l'aider à dormir et à traverser des périodes difficiles.

Une grande partie de l'affaire repose sur la présence de ces substances dans ses cheveux. Mais ces médicaments n'ont été retrouvés, ni chez elle, ni chez l'accusé.

L'accusé témoigne à son tour. Il raconte l'état festif maîtrisé dans lequel il était, et précise qu'à aucun moment il n'a voulu forcer les choses. Il déclare avoir ramené sa collègue devant sa chambre et entamé une discussion avec celle-ci. Puis il y a eu des échanges de baisers et ensuite une relation sexuelle, actes tous deux consentis. Mais durant l'acte, la jeune femme s'est brutalement endormie, d'où le réflexe idiot de prendre une photo.

Le psychiatre évoque, chez Antoine, une trajectoire de vie sans carences. Le psychologue insiste sur la blessure narcissique que représentait le refus de ses avances par la jeune femme.

L'avocat général retrace les grandes lignes des personnalités différentes des protagonistes. D'un côté, une femme, professionnelle reconnue, très touchée par les faits et de l'autre, un fils de bonne famille, ayant reçu une bonne éducation, évoluant dans un milieu bourgeois, qui a des difficultés à prendre en compte l'autre. Il réclame 8 ans de prison contre l'accusé.

La défense développe la thèse de l'affabulation par la victime présumée. Elle signale l'absence de preuves matérielles, et pose une dernière question : aurait-il pris une photo s'il venait de la violer ?

Antoine M., à l'issue des deux jours de procès, fût acquitté par le tribunal de Poitiers.

En mai 2015, Christina fait appel de la décision du tribunal de Poitiers à la Cour d'Assise de Gironde. Cette fois, elle déclare qu'elle n'accuse par Antoine M. de l'avoir droguée mais de l'avoir violée. La thèse de l'utilisation de la drogue du viol dans cette affaire s'est presque évaporée.

### **II.3. Quelques chiffres**

On l'a vu dans la première partie de cette thèse, le zolpidem peut, dans certains cas, provoquer une dépendance et une tolérance. Des structures ont été créées pour relever et évaluer toutes les dépendances afin de pouvoir proposer des solutions à ce problème.

Créé dans les années 1990, les CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information des Pharmacodépendances) sont des centres qui recueillent les cas de pharmacodépendance, d'abus, et d'usage détourné de substances psychoactives. Au nombre de 13 répartis sur le territoire, au sein des centres hospitalo-universitaires, le réseau est complémentaire à celui de

la pharmacovigilance. Les missions des CEIP s'exercent sur toute substance, plante ou médicament pouvant donner lieu à une dépendance ou un abus.

Les données recueillies par le réseau proviennent d'enquêtes annuelles et pérennes, de notifications spontanées des professionnels de santé et d'enquêtes ponctuelles.

Ces centres disposent de nombreuses informations concernant la dépendance et le détournement observés notamment avec le zolpidem.

### **II.3.1. Enquête officielle d'addictovigilance du zolpidem (CEIP Nantes, 2011) [15]**

D'après :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/13dfc7f279c27660935122dfc15876a3.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13dfc7f279c27660935122dfc15876a3.pdf)

Suite aux nombreux cas de pharmacodépendance rapportés avec le zolpidem, le CEIP de Nantes a réalisé une première enquête sur la période de 1993 à 2003. Celle-ci a montré que la pharmacodépendance au zolpidem se manifeste sous deux formes : d'une part, chez des utilisateurs chroniques, lors d'une utilisation thérapeutique, mais à doses élevées et d'autre part, chez des patients qui l'utilisent dans un cadre de mésusage ou d'abus, à la recherche d'un effet autre qu'hypnotique. A la suite de cette enquête, le RCP du zolpidem avait, par la suite, été modifié dans ce sens.

Une seconde enquête menée entre 2003 et 2010 a distingué les deux mêmes populations mais a mis en évidence des cas plus graves impliquant des doses plus élevées.

#### **II.3.1.2. Données du laboratoire Sanofi Aventis France**

Entre janvier 2003 et mars 2012, 238 cas d'abus, de dépendance, et de syndrome de sevrage parmi les 263 cas recueillis par le laboratoire, ont été analysés et ont permis de rapporter un sexe ratio de 0,86 en faveur des femmes, et un âge moyen de 47,5 ans. Parmi les 238 cas renseignés, on distingue 53 cas présentant une utilisation non conforme à l'indication et/ou une administration du zolpidem par voie intraveineuse, à la recherche d'effets psychiques positifs variés. La dose quotidienne moyenne de zolpidem est de 80,6 mg/jour avec une dose maximale moyenne par prise de 162,5 mg. La durée moyenne de prise de zolpidem est de 34,7 mois. Il s'agit de sujets jeunes avec des antécédents d'addiction et/ou des troubles addictifs actuels et des traitements psychotropes concomitants. Une deuxième sous-population

de 22 cas correspond à un syndrome de sevrage. Il s'agit de sujets âgés, de sexe masculin, utilisant le zolpidem pour ses effets hypnotiques par voie orale, à doses thérapeutiques.

Le laboratoire Sanofi Aventis France a fourni des données comparatives entre ces différentes BZD et a calculé un taux correspondant au nombre d'effets indésirables en rapport avec la pharmacodépendance par rapport au nombre d'unité vendues par an. Le zolpidem ressort à la première place de ce classement devant le tétrazépam.

Depuis 2003, le laboratoire rapporte également 6 cas de soumission chimique au zolpidem survenus en France.

### **II.3.1.3. Notifications issues de la banque nationale de pharmacovigilance**

L'analyse des 674 dossiers issus de trois requêtes effectuées sur la banque de données sur la période de janvier 2003 à avril 2013 a rapporté 8 cas de syndrome de sevrage, 10 cas d'effets indésirables néonataux, 53 cas d'abus et de pharmacodépendance et 16 cas de détournement de la voie d'administration et/ou recherche d'effets positifs. Ces deux derniers résultats, en rapport avec la pharmacodépendance, concernent aussi bien les hommes que les femmes, d'âge moyen de 39,1 ans. Dans la grande majorité des cas, la dose quotidienne est supérieure à 2 fois la dose thérapeutique et plus d'un tiers supérieur à 10 fois la dose recommandée. On observe un détournement de la voie d'administration dans 10% des cas.

### **II.3.1.4. Données du réseau d'addictovigilance**

Entre novembre 2010 et avril 2013, le réseau d'addictovigilance a recueilli 219 notifications dont 34 cas d'intoxications médicamenteuses volontaires (hors contexte d'abus ou de dépendance), 25 cas d'obtention par nomadisme médical et/ou pharmaceutique ou duplicata d'ordonnances, 34 cas pas ou peu circonstanciés, 19 notifications où le zolpidem n'est pas la substance principale et 107 cas dans lesquels le zolpidem est la substance principale objet de la déclaration.

Ces 107 notifications circonstanciées rapportent que 52% concernent des femmes avec un âge moyen de 39,2 ans. La dose moyenne consommée est de 124 mg/jour (sur 55 cas renseignés) avec une dose moyenne maximale par prise de 111 mg (sur 19 cas renseignés). La consommation a débuté en moyenne depuis 8,25 ans. Un diagnostic de dépendance au zolpidem est posé dans la moitié des cas et dans 40,2% des cas, le zolpidem est la seule molécule objet de la déclaration. Dans près de la moitié des cas (47,6%), le zolpidem est

détourné pour la recherche d'effets psychoactifs positifs. Pour ce faire, un mode d'obtention par nomadisme médical, vol, automédication, achat au marché noir est rapporté dans 41% des cas. La voie d'administration est aussi détournée : 4 cas par voie intraveineuse et 1 par voie intra-artérielle et 1 par voie nasale.

En juin 2013, le CEIP de Marseille a également relevé l'émergence d'une utilisation régulière par voie intraveineuse.

Le score de gravité est un autre outil des centres de pharmacodépendance, permettant d'évaluer la pharmacodépendance d'une substance avec 8 items à renseigner (symptômes de sevrage, temps passé pour l'obtenir, persistance de la consommation malgré des problèmes de santé causés par la consommation par exemple). Comparé aux autres substances, le zolpidem est classé en 2<sup>ème</sup> position derrière l'héroïne et devant les BZD et les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Toutes ces données démontrent que le zolpidem est une substance problématique présentant un profil d'abus et de pharmacodépendance.

- **Enquête OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) ; janvier – février 2012 [1]**

Il s'agit d'une enquête annuelle multicentrique menée auprès des médecins généralistes par les CEIP et coordonnée par le CEIP de Marseille. Les notifications anonymes sont recueillies durant le mois de novembre. Cette enquête a pour but de collecter des informations concernant les caractéristiques socio-démographiques des usagers de produits illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique, pris en charge en médecine ambulatoire, ainsi que leurs consommations et leurs pathologies associées.

- **Caractéristiques socio-démographiques**

En 2012, l'enquête a inclus 1516 personnes dont 31,8% de femmes de moyenne d'âge 39,7 ans +/- 13,2 ans, 39% vivant seules et 54% avec une activité rémunérée. L'analyse des modalités d'usage des substances psychoactives montrent que 40% des sujets inclus ont déjà eu recours à la voie intraveineuse, 4,6% des sujets déclarent un usage de substances psychoactives par voie intra-veineuse dans la semaine précédent leur inclusion et 9,4% un usage par voie nasale la semaine précédente l'inclusion. En ce qui concerne leurs états de santé, 82% sont consommateurs de tabac et 21% présentent une dépendance à l'alcool selon les enquêteurs. Enfin, on note que 48% des sujets inclus présentent certaines comorbidités

psychiatriques (troubles anxieux et dépressifs, troubles psychotiques, troubles de la personnalité et troubles des conduites alimentaires).

Cette enquête permet de connaître le premier produit psychoactif consommé ayant entraîné une dépendance. Pour 77% des sujets, le premier produit consommé est une substance psychoactive illicite (cannabis, héroïne, cocaïne) et pour 22% des sujets, des médicaments dont 13% des sujets déclare une prise de BZD ou apparentés. Pour ce qui est du premier produit psychoactif ayant entraîné une dépendance, il s'agit pour 75% des sujets d'une substance psychoactive illicite et pour 19% des sujets, un médicament dont 11% des BZD et apparentés.

### - **Données de l'enquête**

L'enquête sépare les sujets consommateurs de psychotropes non opiacés et les psychotropes opiacés. Une consommation de BZD ou apparentés est rapportée dans 398 notifications, soit 26% des sujets consommateurs de psychotropes non opiacés. Les BZD et apparentés les plus consommées sont le bromazépam à la 1<sup>ère</sup> place avec 75 cas rapportés soit 15,9% et le zolpidem à la 2<sup>ème</sup> place avec 73 notifications soit 15,5%. En 2010, le classement était inversé, le zolpidem se retrouvait à la 1<sup>ère</sup> place et le bromazépam à la 2<sup>ème</sup> place. De plus, le zolpidem est retrouvé au 3<sup>ème</sup> rang pour 2 des 5 indicateurs de détournement dont une dose supérieure à l'AMM et une souffrance à l'arrêt.

### - **Conclusion**

L'enquête OPEMA réalisée en 2012 est la 4<sup>ème</sup> de ce programme et chaque année, le volume des données est en augmentation. Pour ce qui nous intéresse dans cette enquête, il ressort que le bromazépam et le zolpidem restent les 2 BZD les plus consommées en 2012.

### • **Enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) ; octobre 2012 [2]**

Il s'agit d'une étude pharmaco-épidémiologique nationale coordonnée par les CEIP qui regroupent des informations auprès des structures accueillant des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés. Ce recueil a lieu durant les mois d'octobre depuis 1995 au niveau national. Pour chaque patient correspondant à ces critères, un questionnaire anonyme est rempli sur les caractéristiques socio-démographiques et addictives et sur les modalités de consommation des produits pris la semaine précédant l'enquête. Le but de cette enquête est de suivre les tendances sur les sujets

concernés et les modalités de consommation, d'évaluer l'abus et la dépendance des produits et de décrire les consommations dans des populations particulières.

### - **Données socio-démographiques**

L'enquête en 2012 a inclus 4765 sujets décrivant la consommation de 9496 substances psychoactives. L'âge moyen des sujets inclus est de 35,0 ans, les femmes représentent 24% des sujets, la proportion des sujets vivant en couple est de 33% et 41% des sujets ont une activité professionnelle.

### - **Données de consommation**

Concernant les médicaments, cette enquête rapporte que les voies d'administrations autres que la voie orale sont, en 2012, la voie intraveineuse (4%), la voie nasale (3%) et la voie inhalée (0,5%). Dans cette enquête, on s'intéresse à la consommation des médicaments de substitution aux opiacés et les BZD et apparentés. On constate que le zolpidem se place au 6<sup>ème</sup> rang dans le classement pour les BZD et apparentés en 2012. A noter que depuis 2005, le zolpidem se plaçait au 7<sup>ème</sup> ou 8<sup>ème</sup> rang dans ce classement.

### - **Conclusion**

Pour ce qui est des BZD et apparentés, cette enquête démontre que ce sont des molécules présentant une utilisation détournée au même titre que des traitements substitutifs aux opiacés.

### • **Enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) ; 2012** **[3]**

Cette enquête, quant à elle, fait intervenir le réseau sentinelle des pharmaciens dans la France entière. Il s'agit de recueillir auprès d'eux, toutes les ordonnances falsifiées qui leur sont présentées, afin d'identifier et de classer les médicaments les plus détournés. La surveillance de ces ordonnances suspectes se déroule au cours de deux périodes annuelles de 4 semaines chacune, en mai et en novembre. En 2012, 2323 et 3538 pharmacies ont été contactées, respectivement en mai et novembre, ce qui représente une moyenne de 13,3% des pharmacies françaises. Sur l'ensemble de ces pharmacies, 148 ont observé au moins une ordonnance suspecte sur une période de 2 mois. Au total, 271 ordonnances suspectes ont été recueillies sur l'année 2012, représentant 577 médicaments, correspondant à 252 spécialités différentes.

## - Données socio-démographiques et de consommation

Les patients se présentant en officine avec une ordonnance falsifiée sont à 50,6% des hommes d'âge moyen de 49,9 ans +/- 19,1 ans et dans 68,3% il s'agit de patients connus de l'équipe officinale.

Les principaux médicaments retrouvés sont les médicaments du système nerveux central (54,8%), du système cardio-vasculaire (10,9%) puis des voies digestives et du métabolisme (10,1%). Dans la classe des médicaments du système nerveux central, les médicaments hypnotiques et sédatifs sont les plus souvent rapportés (31,1%) puis les anxiolytiques (26,3%) et enfin les opioïdes (14,3%).

## - Résultats

Le zolpidem se classe à la 1<sup>ère</sup> position des substances les plus souvent citées (24,7%), s'en suit le bromazépan à 8,9% et l'alprazolam à 6,6%. Les cinq premières places de ce classement sont toutes détenues par des BZD et apparentés.

En ce qui concerne les ordonnances falsifiées, ce sont majoritairement des ordonnances simples. L'enquête OSIAP distingue plusieurs critères de suspicion : la falsification (ordonnances photocopiées, scannées ou fabriquées sur ordinateur), la modification, l'écriture, le rajout, la prescription non conforme, le chevauchement, la posologie inadéquate, le vol, l'incohérence et enfin l'orthographe. Le critère le plus fréquent, en 2012, est la falsification avec 32,6%. Le critère de modification arrive en 2<sup>ème</sup> position avec 23,7%.

Les pharmaciens peuvent notifier les ordonnances suspectes qu'ils reçoivent toute l'année. Ainsi, sur l'année 2012, 437 ordonnances hors OSIAP ont été enregistrées. Dans ce cas, le médicament le plus détourné reste le zolpidem et le critère de suspicion est la falsification également.

Depuis 2007, l'enquête OSIAP a permis de démontrer que le zolpidem reste la molécule la plus citée sur les ordonnances falsifiées.

## II.4. Utilisation hors AMM

### II.4.1. Effet Ambien [12] [35] [42] [49] [57]

Le zolpidem est une molécule induisant des effets paradoxaux, recherchés notamment par les toxicomanes. Mais, depuis plusieurs années, un autre phénomène attire les scientifiques,

appelé « Effet Ambien » (NB : Ambien est un des noms de spécialité du zolpidem aux Etats-Unis). Le zolpidem, considéré comme un somnifère, a la particularité de pouvoir « réveiller » certaines personnes d'un coma ou d'un état végétatif, suite à des lésions cérébrales. Nous allons nous intéresser à plusieurs cas à travers le monde et tenter de comprendre le mécanisme d'action en jeu.

#### **II.4.1.1. Louis Vijoen ; 1994 ; Afrique du Sud.**

Louis Vijoen est le premier patient chez lequel l'effet fût observé. Cet homme de 25 ans, standardiste dans un hôpital en Afrique du Sud, a eu un accident de la route qui lui causa de nombreuses lésions cérébrales. Durant 3 ans, il resta dans un état végétatif, sans interagir avec le monde extérieur, ne pouvant rien faire seul et ne prononçant aucun mot. Souffrant de spasmes violents, son médecin, le docteur Wally Nel lui prescrit du zolpidem. Sa mère, présente à ce moment là, raconte ce qui s'est passé. Vingt minutes après la prise d'un comprimé, son fils émit un son, et 40 minutes plus tard il parlait. Encore aujourd'hui, le docteur Nel lui prescrit du zolpidem, à un demi-comprimé 2 fois par jour. Il raconte qu'à 10h, avant que Louis ne prenne son médicament, son quotient intellectuel est de 70, et, 2h après une prise, il est de 90. Le docteur Nel a, depuis, prescrit le comprimé chez plus de 150 personnes, et a vu une amélioration dans 60% des cas.

En 1999, le docteur Ralf Clauss s'intéresse au cas de Louis. Il le rencontre et lui fait passer un IRM avant et après la prise de zolpidem. En analysant les résultats, il s'aperçoit que des zones cérébrales totalement ou partiellement inactivées (apparaissant en opaque sur les clichés) s'activent complètement sous zolpidem. Le Dr. Clauss pense que des récepteurs GABA<sub>A</sub> subissent un changement épigénétique après le traumatisme crânien, causant alors un flux désordonné d'ions chlorures, qui supprime l'activité neuronale. Il y aurait d'un côté les récepteurs GABA<sub>A</sub> normaux, qui provoquent une somnolence, et de l'autre, les récepteurs anormaux, qui ont subi plusieurs transformations après le traumatisme, et qui sont devenus des récepteurs hypersensibles. C'est sur ces derniers que le zolpidem agirait, en les normalisant.

#### **II.4.1.2. Thomas Rohe ; 2009 ; Orlando - Floride.**

Thomas Rohe est un doubleur professionnel. Il officie sur une radio comme voix-off pour des publicités. En 2009, il se rend chez son dentiste afin de se faire extraire les dents de sagesse. Il sortira de l'intervention incapable de parler. Sa carrière terminée, il se voit contraint de prendre sa retraite à 52 ans. Son médecin lui prescrit du zolpidem afin de soigner ses

insomnies. Une nuit, alors qu'il avait pris un comprimé, il se réveille et s'aperçoit alors qu'il a retrouvé sa voix. L'homme décide alors de se filmer et de mettre les vidéos sur des sites de partages. Les images sont stupéfiantes. Avant la prise du comprimé, Rohe ne peut pas articuler et parler correctement. Il explique que la douleur est insupportable, comme si ses mâchoires, son cou, son front et ses joues étaient écartelés. Après la prise de zolpidem, la douleur disparaît, il peut de nouveau s'exprimer correctement, avec un ton et un rythme soutenus. Par contre, chez lui, le zolpidem agit aussi sur son sommeil. Il doit donc lutter pour ne pas s'endormir. C'est une des rares personnes connues à ce jour où le zolpidem agit de 2 manières concomitantes et opposées.

#### **II.4.1.3. Sam Goddard ; 2010 ; Australie.**

En 2011, le Daily Mail rapporte l'histoire de Sam Goddard, jeune australien de 23 ans. En février 2010, pendant une partie de football, il ressentit de violents maux de tête puis s'effondra. Les médecins annoncèrent à sa famille et à sa fiancée qu'il présentait de sérieuses lésions cérébrales et qu'il resterait, sans doute, dans un état végétatif pour le reste de sa vie. Après 45 jours de coma, Sam se réveilla et commença à faire de maigres progrès. Il ne pouvait pas parler correctement, seulement émettre des sons. Il avait les fonctions cérébrales d'un enfant de 4 ans.

Sa fiancée ne pouvant se résoudre à l'abandonner, rechercha sur internet des solutions. Elle tomba sur la vidéo d'un enfant, qui, après la prise de zolpidem, était capable de se nourrir tout seul, chose totalement impossible quand il n'en prenait pas. Elle parla de sa découverte aux médecins de Sam, qui refusèrent de lui prescrire ce médicament. Elle décida de leur mentir, en évoquant des problèmes de sommeil chez son fiancé. Elle donna un comprimé à Sam, et quelques minutes plus tard, celui-ci pouvait parler. La famille et les médecins de Sam ont alors réalisé que le cerveau de Sam fonctionnait, mais qu'il était simplement incapable de s'exprimer.

Sam a pu retourner chez lui, même si son état nécessite toujours de lourdes thérapies. Il prend 4 comprimés de zolpidem par jour, mais les effets ne durent qu'une heure à chaque fois.

#### **II.4.1.4. Geneviève « la miraculée » ; 2010 ; France.**

C'est le quotidien La Dépêche qui relate cette histoire en 2010. Geneviève, infirmière aveyronnaise de 54 ans, fait un arrêt cardiaque en 1999. Elle est réanimée par les secours mais son cerveau a subi des dommages. Elle resta hospitalisée dans un état végétatif ou coma post-

anoxique, sans partager la moindre réaction avec son entourage. En 2001, son mari et le staff hospitalier décide de la placer chez elle, espérant la stimuler et provoquer une réaction. Mais aucun changement ne fût observé. Elle était toujours assise dans son fauteuil, le regard perdu.

En 2003, son mari et ses 3 filles décidèrent de partir tous ensemble en vacances dans les Pyrénées. Un soir, après que leur mère ait pris un somnifère, les 3 filles furent stupéfaites de retrouver celle-ci, quelques heures plus tard, en train d'écrire et de parler. Elle est la première en France chez qui cet effet fût observé. Son cas, très intéressant pour les spécialistes, lui permit d'être suivie, d'abord à la Pitié-Salpêtrière, puis d'être transférée au Centre Hospitalo-universitaire de Purpan à Toulouse. Après la prise du comprimé, Geneviève revient à elle, sourit, discute, lit, regarde la télé, boit son café, comme quelqu'un de parfaitement normal.

Le cas de Geneviève fait l'objet d'une publication scientifique du CHU de Purpan à Toulouse.

#### **II.4.2. Explication de cet effet [42] [58]**

Une étude américaine de novembre 2013, publiée sur le site eLife, a proposé certains mécanismes par lesquels le zolpidem pouvait produire une récupération paradoxale des fonctions vocales, cognitives et motrices chez certains sujets présentant une ou plusieurs lésions cérébrales sévères.

Le docteur Nicholas Schiff et son équipe ont utilisé un électroencéphalogramme (EEG), examen qui analyse les ondes électriques du cerveau. Ils ont étudié 3 patients, dont l'étiologie des lésions et leurs profils étaient différents. Malgré ces différences, les résultats observés sur les 3 EEG présentaient des similitudes. En effet, ils se sont rendu compte que le pic anormal d'ondes lentes dû au traumatisme était fortement réduit sous zolpidem. Il en résulte une amélioration immédiate de leur état de conscience.

L'activité neuronale fonctionne sous forme d'une boucle : le cortex frontal, siège de plusieurs fonctions cognitives, active et inhibe plusieurs structures du cerveau, jusqu'à la stimulation du cortex frontal. Lors d'un accident cérébral, les neurones chargés d'inhiber le pallidum, une des structures de cette chaîne, ne fonctionnent plus, ce qui aboutit à l'extinction majeure du cortex frontal. Dans ce cas, le zolpidem inhibe les cellules inhibant le pallidum ce qui parvient à restaurer l'activité du cortex.

Cependant, des réserves doivent être émises sur ce travail. En effet, cette étude repose sur l'observation d'EEG de seulement 3 personnes. De plus, les spécialistes, s'appuyant sur des

études, précisent que seulement 10% des personnes atteintes de lésions cérébrales sévères réagissent positivement au médicament.

## II.5. Expérience personnelle à l'officine

J'ai réalisé mon stage de 6<sup>ème</sup> année de pharmacie, à la Pharmacie du Château à La Rochefoucauld, commune de près de 3000 habitants, située en Charente. Il s'agit d'une pharmacie de campagne. La population utilisatrice du zolpidem est variée.

Le profil type est la personne âgée (de 60 à 80 ans en moyenne), qui a toujours eu des problèmes de sommeil et qui prend ce médicament depuis des années, sans que cela n'alerte le médecin. Le principal inconvénient, chez ses sujets, ne concerne pas leur addiction (dont ils se rendent plus ou moins compte) mais leur prescription de zolpidem. En effet, la plupart du temps, les personnes prennent un traitement chronique, prescrit pour 3 mois minimum. Mais le zolpidem ne peut être prescrit que pour une durée maximale de 28 jours. Des solutions, plus ou moins légales, sont alors apportées pour palier ce problème. Le plus souvent, le médecin rédige des ordonnances datées des mois suivants et les donne aux patients. Ceux-ci n'ont plus qu'à se présenter en pharmacie avec leurs ordonnances aux dates indiquées par le médecin. Certains autres appellent ou se rendent chez leur médecin afin de venir récupérer une ordonnance de zolpidem sans même consulter. Le pharmacien a, alors, une ordonnance qui est tout à fait valable devant lui, même si elle est obtenue sans consultation à proprement parler. Mais il est peut toujours refuser de délivrer le produit, ce qui, en pratique, ne se fait jamais dans ces cas.

Les médecins peuvent également palier ce problème de durée de prescription, en augmentant la posologie du traitement. En effet, l'AMM indique que la posologie recommandée pour le zolpidem est d'un comprimé au coucher. Mais, certaines caisses de l'Assurance maladie autorisent le remboursement de prescriptions, à des posologies de deux comprimés au coucher. Le plus souvent, dans ces cas, les patients ne prennent toujours qu'un seul comprimé au coucher, mais ils possèdent donc 2 mois de traitement.

Un autre profil d'utilisateur est également observable. Il s'agit de personnes actives, avec des rythmes de vie particuliers, qui les empêchent de pouvoir avoir un sommeil réparateur, notamment, cette femme d'une trentaine d'année, ambulancière. Elle a des horaires décalés. Une semaine elle travaille le matin, la semaine suivante la nuit, et ainsi de suite, sans compter les soirs d'astreintes. Maman depuis peu, l'accumulation de ces nouvelles responsabilités et

son rythme de travail, font que, la jeune femme dort très mal depuis quelques mois. Son médecin traitant lui a donc prescrit 1 comprimé de zolpidem au coucher. Mais très vite, la jeune femme a développé une dépendance. N'ayant pas le temps de se rendre tous les mois chez le médecin pour son ordonnance, elle a demandé que la pharmacie la dépanne d'une boîte, puis deux, puis trois. Dans ce cas, notre responsabilité de pharmacien est mise en jeu. Dans un premier temps, nous avons décidé de l'aider en lui proposant des alternatives, disponibles sans prescription médicale, de type plantes sédatives et un anti-histaminique, la doxylamine. Quelques jours plus tard, la patiente est revenue, légèrement apaisée mais souffrant toujours de problèmes de sommeil. Nous lui avons alors conseillé de consulter son médecin traitant afin qu'il puisse l'aider, dans un premier temps, dans sa dépendance au zolpidem, puis, dans un second temps, à gérer ces problèmes de sommeil grâce à des thérapies cognitivo-comportementales. Ce profil de personnes est assez fréquent, même si beaucoup d'entre eux ne deviennent pas dépendants, grâce au suivi mis en place par le médecin.

J'ai pu constater une réelle différence de prise en charge entre les personnes âgées prenant ce médicament depuis longtemps, et les « nouveaux utilisateurs ». En effet, les médecins préfèrent ne pas bousculer les habitudes des personnes âgées, surtout à la campagne, où bien souvent, le médecin de famille suit les patients depuis des années. Par contre, dans la plupart des cas, ils s'attachent à ne pas prescrire le zolpidem systématiquement devant une plainte de sommeil. Lorsque cela leur paraît inévitable, un suivi de leur patient est engagé.

Le pharmacien a un rôle à jouer dans ces cas là. A la fois à l'écoute, et possédant un véritable arsenal thérapeutique autour de lui, il est un acteur essentiel en santé publique comme conseiller auprès des patients présentant des problèmes de sommeil et comme médiateur dans la dépendance au zolpidem.

## Conclusion

Bien qu'il n'ait pas la même structure chimique, le zolpidem a un mécanisme d'action et des effets proches des benzodiazépines, il est donc classé comme étant « apparenté aux benzodiazépines ». Depuis 2012, l'ANSM a lancé un grand plan d'action afin de lutter contre le mésusage et le détournement de ces molécules. Un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en 2013, indique que le zolpidem est la deuxième BZD ou apparentés la plus consommée en France, derrière l'alprazolam. On estime que près de 50,7 millions de boîtes d'hypnotiques dérivés ou apparentés aux BZD ont été vendues dans les officines françaises en 2012, contre 48,2 millions en 2010.

De plus, une enquête d'addictovigilance réalisée en 2011 par le CEIP de Nantes, sur le potentiel de dépendance du zolpidem, a permis d'identifier 2 types à risques :

- des personnes consommant le zolpidem à des fins thérapeutiques,
- des personnes consommant le zolpidem à des fins récréatives, pour ses effets positifs variés.

Les résultats de cette enquête nous indiquent également, que les cas de dépendance observés se sont aggravés au cours du temps et qu'il existe toujours un non respect des conditions de prescription et de délivrance de ce médicament.

Fort de ce constat, l'ANSM a donc décidé de mener de nouvelles actions comme :

- La proposition de rendre obligatoire la prescription du zolpidem sur une ordonnance sécurisée,
- Informer l'Assurance maladie sur l'émergence de l'abus afin de renforcer sa surveillance,
- Demander aux laboratoires des données pharmacologiques et pharmacodynamiques complémentaires,
- Maintenir une surveillance par le réseau des CEIP.

Depuis 2013, de nouvelles recommandations mondiales émanent de la FDA et de l'EMA stipulent de diminuer les doses de zolpidem chez les personnes âgées et fragiles, ainsi que chez les femmes. En effet, une étude a mis en évidence des taux résiduels de 50 ng/ml de zolpidem, jusqu'à 8h après la prise, taux suffisamment élevé pour avoir une influence sur la vigilance le lendemain de la prise.

Cependant, l'ANSM rappelle que les benzodiazépines et apparentés, lorsqu'elles sont prescrites correctement, représentent un véritable atout dans l'arsenal thérapeutique afin de lutter contre les troubles anxieux et les troubles du sommeil.

Le zolpidem est une molécule particulière. Comme d'autres benzodiazépines, elle peut provoquer des hallucinations, des délires, des états confuso-oniriques, une amnésie etc.. Ce sont ces effets qui sont recherchés par les toxicomanes. Certains racontent qu'après avoir pris plusieurs comprimés de zolpidem, ils ont ressenti des effets proches de ceux ressentis lors de la prise de LSD. De nombreux faits divers parus, dans la presse et dans des publications scientifiques, soulignent le lien entre l'apparition de comportements violents et la prise de zolpidem. Il semblerait, en effet, que le zolpidem puisse lever l'inhibition et entraînerait un passage à l'acte, souvent violent, et inexplicable, par la suite, par les personnes incriminées. Des travaux sur ce point sont actuellement en cours pour essayer de comprendre les mécanismes mis en jeu.

Depuis les années 1990, « l'effet Ambien » intéresse des chercheurs du monde entier. Comment expliquer qu'un somnifère puisse réveiller des personnes d'un coma. Il semblerait que cet effet paradoxal soit enfin expliqué. Même si cet effet ne fonctionne que chez un faible pourcentage de personnes, les médecins s'accordent à dire qu'il est suffisant pour l'essayer systématiquement.

Le zolpidem est donc un médicament unique en son genre. A la fois capable de soigner ou de rendre dépendant, il est également capable d'endormir ou de réveiller. Son ambivalence intéresse de nombreux scientifiques à travers le monde et il n'est pas exclu que de nouvelles propriétés du zolpidem soient découvertes dans les prochaines années...



Annexe 2 : L'échelle de somnolence d'Epworth. D'après l'Institut National du Sommeil et de la Vigilance.

Nom ..... Prénom ..... âge ..... Date .....

**Instructions :** Quelle probabilité avez-vous de vous assoupir ou de vous endormir dans les situations suivantes, indépendamment d'une simple sensation de fatigue ? Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans de telles circonstances, imaginez votre réaction.

Utiliser l'échelle suivante pour choisir le nombre le plus approprié à chaque situation.

- 0 = pas de risque de s'assoupir
- 1 = petite chance de s'assoupir
- 2 = possibilité moyenne de s'assoupir
- 3 = grande chance de s'assoupir

**Situations :**

Assis en lisant	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
En regardant la télévision	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Assis inactif en public ( ex : théâtre, cinéma ou réunion)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Comme passager en voiture pendant une heure sans arrêt	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Allongé l'après-midi pour faire la sieste si les circonstances le permettent	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Assis et en discutant avec quelqu'un	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Assis tranquillement après un repas sans alcool	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Dans un voiture, après quelques minutes d'arrêt lors d'un embouteillage	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

***Merci de votre coopération***

**Résultat :** Un résultat supérieur à 10 (à partir de 11) est généralement accepté pour indiquer une somnolence diurne excessive.

**Référence :** Traduit et adapté par l'INSV de : Johns M.W. – A new method for measuring daytime sleepiness : the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 14, 540-545, 1991

## Bibliographie

(Par ordre alphabétique).

- 1 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). *Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire (OPEMA). Résultats de l'enquête 4 – 16/01/2012-12/02/2012* [en ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c67f6ab3530d0be93235bb31d1c5d097.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c67f6ab3530d0be93235bb31d1c5d097.pdf)
- 2 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). *Observation des Produits Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM). Résultats de l'enquête 24 - Octobre 2012* [en ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/45436a0d0205379043b0e3de2be48648.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/45436a0d0205379043b0e3de2be48648.pdf)
- 3 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). *Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible (OSIAP). Résultats de l'enquête 2012* [en ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ccf1b031de966fdc90fae91647ab8461.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ccf1b031de966fdc90fae91647ab8461.pdf)
- 4 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). *Enquête Nationale sur la Soumission Chimique – Résultats de l'enquête 2012* [en ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/4004f3a117c52ed655098645f2b41d4f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4004f3a117c52ed655098645f2b41d4f.pdf)
- 5 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *Commission des stupéfiants et psychotropes*. In : ANSM [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Commissions-consultatives/Commission-des-stupefiants-et-des-psychotropes/%28offset%29/3>
- 6 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *Commission des stupéfiants et psychotropes. Compte-rendu de la séance du 21 novembre*

2013 [en ligne]. Séance n°5, 21 novembre 2013, p. 4-13. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ab78fffb49da3bf1ef109c45afc4a72a.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ab78fffb49da3bf1ef109c45afc4a72a.pdf)

7 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *Etat des lieux de la consommation de benzodiazépines en France, Décembre 2013* [en ligne]. 08/01/2014. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>

8 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *Médicaments contenant de la diacéréine (Art 50 et génériques), médicaments contenant de la dompéridone (Motilium, Peridys et génériques), médicaments à base de zolpidem (Stilnox et génériques), médicaments utilisés dans le double blocage du système rénine-angiotensine, bromocriptine dans l'inhibition de la lactation – Point d'information* [en ligne]. 10 mars 2014. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-contenant-de-la-diacereine-Art-50-et-generiques-medicaments-contenant-de-la-domperidone-Motilium-Peridys-et-generiques-medicaments-a-base-de-zolpidem-Stilnox-et-generiques-medicaments-utilises-dans-le-double-blocage-du-systeme-renine-angiotensine-bromocriptine-dans-l-inhibition-de-la-lactation-Point-d-information>

9 - Association Française de Thérapie Comportementale et Cognitive. *Les thérapies comportementales et cognitives* [en ligne]. Mis à jour le 23 avril 2015. Disponible sur : <http://www.aftcc.org/les-therapies-comportementales-et-cognitives>

10 - BECK François. RICHARD Jean-Baptiste. LEGER Damien. *Prévalence et facteurs sociodémographiques associée à l'insomnie et au temps de sommeil en France (15-85 ans). Enquête Baromètre santé 2010 de l'Inpes, France*. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2012, 44-45, 497-501.

11 – BENOIT Xavier. « *Je n'ai jamais dit qu'il m'avait droguée, mais violée* ». In : Centre-Pressé [en ligne]. 28 mai 2015. Disponible sur : <http://www.centre-presse.fr/article-391291-je-n-ai-jamais-dit-qu-il-m-avait-droguée-mais-violée.html>

12 - BFM TV. *Stilnox, le somnifère qui tire les patients du coma*. In : BFM TV [en ligne]. 11 décembre 2013. Disponible sur : <http://www.bfmtv.com/planete/stilnox-somnifere-parvient-a-tirer-patients-coma-664924.html>

- 13 - BILLIOTI DE GAGE S., BEGAUD B., BAZIN F., VERDOUX H., DARTIGUES J-F., PERES K., KURTH T., PARIENTE A. *Benzodiazepine use and risk of dementia : prospective population based study*. The British Medical Journal [en ligne]. 2012, 345, 1-12.
- 14 - BILLIOTI DE GAGE S., MORIDE Y., DUCRUET T., KURTH T., VERDOUX H., TOURNIER M., PARIENTE A., BEGAUD B. *Benzodiazepine use and risk of Alzheimer disease : case-control study*. The British Medical Journal. 2014, 349, 1-10.
- 15 - Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Nantes. *Enquête officielle d'addictovigilance du Stilnox<sup>®</sup> (zolpidem)*. Compte rendu de séance. Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information de la pharmacodépendance-CT 022013023 [en ligne]. Séance du 11 juillet 2013. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/13dfc7f279c27660935122dfc15876a3.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13dfc7f279c27660935122dfc15876a3.pdf)
- 16 - C. K. Gaurain : *accro au zolpidem, la femme de ménage volait des ordonnances chez le médecin*. In : Nord Eclair [en ligne]. 27 mars 2014. Disponible sur : <http://www.nordeclair.be/971456/article/regions/tournai/actualite/2014-03-27/gaurain-accro-au-zolpidem-la-femme-de-menage-volait-des-ordonnances-chez-le->
- 17 - Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. *OMS, séries de rapport techniques* [en ligne]. 2003, trente troisième rapport, n° 915, p.34. Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4897f/9.html>
- 18 - DARTIGUES J-F., HELMER C., LETENNEUR L., PERES K., AMIEVA H., AURIACOMBE S., ORGOGOZO J-M., COMMENGES D., JACQMIN-GADDA H., RICHARD-HARSTON S., DELVA F., FOUBERT-SAMIER A., BARBERGER-GATEAU P. *PAQUID 2012 : Illustration et bilan*. Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement, septembre 2012, vol. 10, 325-331.
- 19 - DEJEAN C. *Les médicaments du système nerveux central*. 2009 Cours magistral 2<sup>ème</sup> année de Pharmacie, Faculté de Médecine et Pharmacie, Université de Poitiers.
- 20 - Food and Drug Administration (FDA). *FDA Drug Safety Communication : Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs ; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar and Zolpimist)* In : Food

and Drug Administration [en ligne]. 10 janvier 2013. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM335007.pdf>

21 - Food and Drug Administration (FDA). *FDA Drug Safety Communication : FDA approves new label changes and dosing for zolpidem products and recommendation to avoid driving the day after using Ambien CR*. In : Food and Drug Administration [en ligne]. 14 mai 2014. Disponible sur : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm352085.htm>

22 - France 3 – Midi-Pyrénées. *Cahors : 20 ans de réclusion requis contre Matthias Belmon pour l'assassinat de sa sœur*. In : France TV Info [en ligne]. 20 mars 2015. Disponible sur <http://france3-regions.francetvinfo.fr/midi-pyrenees/2015/03/20/cahors-20-ans-de-reclusion-requis-contre-matthias-belmon-pour-l-assassinat-de-sa-soeur-679299.html>

23 - France 3 – Midi-Pyrénées. *Matthias Belmon demande pardon à sa mère pour la mort de sa sœur lors du premier jour de son procès à Cahors*. In : France TV Info [en ligne]. 16 mars 2015. Disponible sur : <http://france3-regions.francetvinfo.fr/midi-pyrenees/2015/03/16/matthias-belmon-demande-pardon-sa-mere-por-la-mort-de-sa-soeur-florence-lors-du-premier-jour-de-son-proces-cahors-676401.html>

24 - France 3 – Midi-Pyrénées. *Nice : 30 ans de réclusion pour Robert Dolby*. In : France TV Info [en ligne]. 10 décembre 2014. Disponible sur : <http://france3-regions.francetvinfo.fr/cote-d-azur/2014/12/10/nice-un-britannique-accuse-de-meurtre-rattrape-par-des-traces-de-somnifere-610414.html>

25 - France 3 – Midi-Pyrénées. *Procès de Matthias Belmon à Cahors : Jean Glavany témoigne pour l'accusé, sa mère l'accable*. In : France TV Info [en ligne]. 19 mars 2015. Disponible sur : <http://france3-regions.francetvinfo.fr/midi-pyrenees/2015/03/19/proces-de-matthias-belmon-cahors-jean-glavany-temoigne-pour-l-accuse-sa-mere-l-accable-678525.html>

26 - France 3 – Midi-Pyrénées. *Procès d'un drame fratricide dans la « bonne société » du Lot*. In : France TV Info [en ligne]. 14 mars 2015. Disponible sur : <http://france3-regions.francetvinfo.fr/midi-pyrenees/2015/03/14/proces-d-un-drame-fratricide-dans-la-bonne-societe-du-lot-673943.html>

27 - GERVAIS Y., MIDY F., RUMEAU-PICHON C. *Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Recommandations de la SFTG : Société de*

*Formation Thérapeutique du Généraliste en partenariat avec la HAS.* In : Haute Autorité de Santé (HAS) [en ligne]. Décembre 2006. Disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc\\_sftg\\_insomnie\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_recommandations.pdf)

28 - GUIOSE M. *Fondements théoriques et techniques de la relaxation.* Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. Novembre 2003.

29 - Haute Autorité de Santé. *Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé – Propositions d’actions concertées.* In : HAS [en ligne]. Octobre 2007. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_psychotropes\\_version\\_longue\\_190208.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_psychotropes_version_longue_190208.pdf)

30 - Haute Autorité de Santé. *Benzodiazépines hypnotiques au long cours : un intérêt thérapeutique limité* [en ligne]. 24 juillet 2014. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1756665/fr/benzodiazepines-hypnotiques-au-long-cours-un-interet-therapeutique-limite](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1756665/fr/benzodiazepines-hypnotiques-au-long-cours-un-interet-therapeutique-limite)

31 - Haute Autorité de Santé. *Modalités d’arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé* [en ligne]. Octobre 2007. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/arret\\_des\\_bzd\\_argumentaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/arret_des_bzd_argumentaire.pdf)

32 - Haute Autorité de Santé. *Troubles du sommeil : lutter contre le réflexe « somnifères ».* Lettre d’information de la haute Autorité de Santé n° 34 [en ligne]. 04/03/2013. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1346343/fr/troubles-du-sommeil-lutter-contre-le-reflexe-somniferes?xtmc=&xtcr=4](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1346343/fr/troubles-du-sommeil-lutter-contre-le-reflexe-somniferes?xtmc=&xtcr=4)

33 - Institut National de Prévention et d’Education pour la Santé. *Les Français et leur sommeil.* In : INPES [en ligne]. Mars 2008. Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/08/dp080310.pdf>

34 - Institut National du Sommeil et de la Vigilance. *Tout savoir sur le sommeil* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.institut-sommeil-vigilance.org/tout-savoir-sur-le-sommeil>

35 - La Dépêche. *Des chercheurs au chevet de Geneviève la « miraculée ».* In : La Dépêche [en ligne]. 25 novembre 2010. Disponible sur : <http://www.ladepeche.fr/article/2010/11/25/956122-des-chercheurs-au-chevet-de-genevieve-la-miraculee.html>

36 - LAGNAOUI R., BEGAUD B., MOORE N., CHASLERIE A., FOURRIER A., LETENNEUR L., DARTIGUES J-F., MORIDE Y. *Benzodiazepine use and risk of dementia : A nested case-control study*. Journal of clinical Epidemiology. 2002, vol. 55, 314-318.

37 - La Nouvelle République. *Assises de la Vienne : la victime a-t-elle été droguée ?* In : La Nouvelle République [en ligne]. 15 avril 2014. Disponible sur : <http://www.lanouvellerepublique.fr/Vienne/Actualite/Faits-divers-justice/n/Contenus/Articles/2014/04/15/Assises-de-la-Vienne-la-victime-a-t-elle-ete-droguée-1872662>

38 - La Nouvelle République. *L'employé de banque soupçonné de viol acquitté*. In : La Nouvelle République [en ligne]. 16 avril 2014. Disponible sur : <http://www.lanouvellerepublique.fr/Vienne/Actualite/Faits-divers-justice/n/Contenus/Articles/2014/04/16/L-employe-de-banque-soupconne-de-viol-acquitte-1874253>

39 - Larousse Médical. *Toxicomanie* [en ligne]. In : Encyclopédie Larousse. Paris : Editions Larousse, 2015. Disponible sur : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/toxicomanie/16628>

40 - LIISTRO G. Introduction : *Classification ICSD 2014, prévalence, moyens diagnostiques – indication de la polysomnographie*. In : Université catholique de Louvain [en ligne]. 2014. Disponible sur <http://sites.uclouvain.be/ecu-ucl/LIISTRO2014.pdf>

41 – LUPPI P-H., ARNULF I. *Sommeil et ses troubles*. In : Inserm [en ligne]. Novembre 2011. Disponible sur <http://www.inserm.fr/index.php/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sommeil>

42 - MORRIS Hamilton. *L'effet Ambien*. In : VICE France [en ligne]. 25 septembre 2013. Disponible sur : <http://www.vice.com/fr/video/the-ambien-effect>

43 - Neurobranchés. *Effets et méfaits des hypnotiques* [en ligne]. 21 mars 2004. Disponible sur : <http://neurobranches.chez-alice.fr/hypnotiques/introhypno.html>

44 - Nice Matin. *Assises : l'aveu à minima de Robert Dolby*. In : Nice Matin [en ligne]. 10 décembre 2014. Disponible sur : <http://www.nicematin.com/nice/assises-laveu-a-minima-de-robert-dolby.2020191.html>

- 45 - Nice Matin. *Un retraité de 74 ans présumé serial killer jugé à Nice*. In : Nice Matin [en ligne]. 8 décembre 2014. Disponible sur : <http://www.nicematin.com/menton/un-retraite-de-74-ans-presume-serial-killer-juge-a-nice.2016633.html>
- 46 - Organisation Mondiale de la Santé. *Syndrome de sevrage* [en ligne]. Disponible sur : [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/withdrawal/fr/](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/)
- 47 - PAQUEREAU J., LEGER D., BOUSSUGE J. 9<sup>ème</sup> *Journée Nationale du Sommeil*. Dossier de presse, 18 mars 2009, p. 10-17.
- 48 - PARADIS C. M., SIEGEL L. A., KLEINMAN S. B. *Two cases of zolpidem-associated homicide*. The Primary Care Companion for CNS Disorders. 2012, v. 14(4).
- 49 - PsychoActif. *Zolpidem (Stilnox®), effets, risques, témoignages*. In : PsychoWiki [en ligne]. 11 septembre 2014. Disponible sur : [http://www.psychosatif.org/psychowiki/index.php?title=Zolpidem\\_%28Stilnox%29,\\_effets,\\_risques,\\_t%C3%A9moignages](http://www.psychosatif.org/psychowiki/index.php?title=Zolpidem_%28Stilnox%29,_effets,_risques,_t%C3%A9moignages)
- 50 - Repère Médical. « *Histoire des hypnotiques* ». Repère Médical n° 61 [en ligne]. Disponible sur [http://www.repere-medical.com/article.php?id\\_article=526](http://www.repere-medical.com/article.php?id_article=526)
- 51 - Réseau Morphée. *Le sommeil et ses troubles* [en ligne]. 13/09/2011. Disponible sur : <http://www.reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations>
- 52 - ROYANT-PAROLA S. *Que faire devant une insomnie ?* In : Université de Lyon [en ligne]. Disponible sur : <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/royant-parola/insomnie/print.php>
- 53 - SERVANT D. *La relaxation : nouvelles approches, nouvelles pratiques*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS, 2009, 179 p.
- 54 - The Medical Letter. *FDA requires lower dosing of zolpidem* [en ligne]. 21 janvier 2013. Disponible sur : <http://secure.medicalletter.org/article-share?a=1408a&p=tml&title=FDA%20Requires%20Lower%20Dosing%20of%20Zolpidem&cannotaccesstitle=1>
- 55 - Thériaque. *Monographie ZOLPIDEM ACT 10MG CPR* [en ligne]. 18/02/2010. Disponible sur <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=17162>

56 - VICTORRI-VIGNEAU C., DAILLY E., VEYRAC G., JOLLIET P. *Evidence of zolpidem abuse and dependence : results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey*. BMJ. 2007, v.64 (2), 198-209.

57 - WARREN L. “*It showed what I always knew – he was really in there*” : *Stroke sufferer, 23, woken up by sleeping pill*. In : Daily Mail [en ligne]. 28 décembre 2011. Disponible sur : <http://www.dailymail.co.uk/news/article-2079018/Sam-Goddard-Stroke-sufferer-23-woken-SLEEPING-PILL.html>

58 - WILLIAMS S. T., CONTE M. M., GOLDFINE A. M., NOIRHOMME Q., GOSSERIES O., THONNARD M., BEATTIE B., HERSH J., KATZ D. I., VICTOR J. D., LAUREYS S., SCHIFF N. D. *Common resting brain dynamics indicate a possible mechanism underlying zolpidem response in severe brain injury*. In : eLife [en ligne]. Novembre 2013. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3833342/>

## **Serment de Galien**

*En présence de mes maîtres et de mes condisciples, je jure :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si je manque à mes engagements.*

## Résumé

Le zolpidem est un hypnotique de la famille des « apparentés aux benzodiazépines ». Mieux connu sous son nom de princeps, le Stilnox®, il est commercialisé pour la première fois dans les années 1980. Indiqué dans le traitement des insomnies occasionnelles, ses conditions de délivrance ont évolué au fil du temps. En effet, son succès s'est très vite soldé par l'apparition de phénomènes de dépendance et de tolérance chez ses utilisateurs.

Un autre phénomène explique pourquoi, aujourd'hui, le zolpidem bénéficie d'une surveillance accrue par les autorités de santé. Depuis les années 2000, le zolpidem se retrouve souvent en tête des médicaments les plus détournés en Poitou-Charentes et dans le reste de la France.

A travers cette thèse, nous avons voulu rassembler toutes les informations disponibles actuellement pour pouvoir analyser la trajectoire de ce médicament.

Tout d'abord, nous développerons le contexte dans lequel le zolpidem est utilisé et plus particulièrement chez le sujet âgé.

Ensuite, nous nous intéresserons aux raisons qui ont poussé certains consommateurs à détourner ce médicament ainsi qu'aux mesures prises pour lutter contre ce problème.

Enfin nous verrons que le zolpidem est un médicament qui n'a pas encore livré tous ses secrets...

Mots clés :

Zolpidem, détournement, benzodiazépines et apparentés, sommeil, insomnies, crimes, drogues, hallucinations, coma.