HAL
open science

Effets indésirables des z-drugs : analyse des cas notifiés par les médecins généralistes dans la base nationale de pharmacovigilance

François Compagnon, Axel Peschet

▶ **To cite this version:**

François Compagnon, Axel Peschet. Effets indésirables des z-drugs : analyse des cas notifiés par les médecins généralistes dans la base nationale de pharmacovigilance. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02319180

HAL Id: dumas-02319180

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02319180v1

Submitted on 17 Oct 2019

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

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

UNIVERSITÉ de CAEN - NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019

THÈSE POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 26 JUIN 2019

par

M. François Compagnon

Né le 25 Octobre 1984 à Cherbourg (Manche)

Et

M. Axel Peschet

Né le 01 février 1989 à Falaise (Calvados)

TITRE DE LA THÈSE :

EFFETS INDÉSIRABLES DES Z-DRUGS : ANALYSE DES CAS NOTIFIÉS PAR LES MÉDECINS GÉNÉRALISTES DANS LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Présidente : **Madame le Professeur BRAZO Perrine**

Membres : Monsieur le Docteur HUMBERT Xavier (Directeur de thèse)

Monsieur le Docteur SAINMONT Nicolas

Monsieur le Docteur ALEXANDRE Joachim

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR DE SANTE – FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2018/2019

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**AGOSTINI Denis**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**AIDE Nicolas**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**ALLOUCHE Stéphane**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**ALVES Arnaud**	Chirurgie digestive
M.	**AOUBA Achille**	Médecine interne
M.	**BABIN Emmanuel**	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**BÉNATEAU Hervé**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	**BENOIST Guillaume**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**BERGER Ludovic**	Chirurgie vasculaire
M.	**BERGOT Emmanuel**	Pneumologie
M.	**BIBEAU Frédéric**	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	**BRAZO Perrine**	Psychiatrie d'adultes
M.	**BROUARD Jacques**	Pédiatrie
M.	**BUSTANY Pierre**	Pharmacologie
Mme	**CHAPON Françoise**	Histologie, Embryologie
Mme	**CLIN-GODARD Bénédicte**	Médecine et santé au travail
M.	**COQUEREL Antoine**	Pharmacologie
M.	**DAO Manh Thông**	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	**DAMAJ Ghandi Laurent**	Hématologie
M.	**DEFER Gilles**	Neurologie
M.	**DELAMILLIEURE Pascal**	Psychiatrie d'adultes
M.	**DENISE Pierre**	Physiologie
M.	**DERLON Jean-Michel** **Éméritat jusqu'au 31/08/2020**	Neurochirurgie
Mme	**DOLLFUS Sonia**	Psychiatrie d'adultes
M.	**DREYFUS Michel**	Gynécologie - Obstétrique

M.	**DU CHEYRON Damien**	Réanimation médicale
Mme	**ÉMERY Evelyne**	Neurochirurgie
M.	**ESMAIL-BEYGUI Farzin**	Cardiologie
Mme	**FAUVET Raffaèle**	Gynécologie – Obstétrique
M.	**FISCHER Marc-Olivier**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GÉRARD Jean-Louis**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GUILLOIS Bernard**	Pédiatrie
Mme	**GUITTET-BAUD Lydia**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**HABRAND Jean-Louis**	Cancérologie option Radiothérapie
M.	**HAMON Martial**	Cardiologie
Mme	**HAMON Michèle**	Radiologie et imagerie médicale
M.	**HANOUZ Jean-Luc**	Anesthésiologie et réa. médecine péri-opératoire
M.	**HULET Christophe**	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	**HURAULT de LIGNY Bruno** **Éméritat jusqu'au 31/01/2020**	Néphrologie
M.	**ICARD Philippe**	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	**JOIN-LAMBERT Olivier**	Bactériologie - Virologie
Mme	**JOLY-LOBBEDEZ Florence**	Cancérologie
M.	**JOUBERT Michael**	Endocrinologie
Mme	**KOTTLER Marie-Laure**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**LAUNOY Guy**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LE COUTOUR Xavier**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LE HELLO Simon**	Bactériologie-Virologie
Mme	**LE MAUFF Brigitte**	Immunologie
M.	**LEPORRIER Michel** **Éméritat jusqu'au 31/08/2020**	Hématologie
M.	**LEROY François**	Rééducation fonctionnelle
M.	**LOBBEDEZ Thierry**	Néphrologie
M.	**MANRIQUE Alain**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**MARCÉLLI Christian**	Rhumatologie
M.	**MARTINAUD Olivier**	Neurologie
M.	**MAUREL Jean**	Chirurgie générale
M.	**MILLIEZ Paul**	Cardiologie
M.	**MOREAU Sylvain**	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**MOUTEL Grégoire**	Médecine légale et droit de la santé
M.	**NORMAND Hervé**	Physiologie
M.	**PARIENTI Jean-Jacques**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	**PELAGE Jean-Pierre**	Radiologie et imagerie médicale
Mme	**PIQUET Marie-Astrid**	Nutrition
M.	**QUINTYN Jean-Claude**	Ophtalmologie
M.	**RAVASSE Philippe**	Chirurgie infantile
M.	**REZNIK Yves**	Endocrinologie
M.	**ROD Julien**	Chirurgie infantile
M.	**ROUPIE Eric**	Médecine d'urgence

Mme	**THARIAT Juliette**	Radiothérapie
M.	**TILLOU Xavier**	Urologie
M.	**TOUZÉ Emmanuel**	Neurologie
M.	**TROUSSARD Xavier**	Hématologie
Mme	**VABRET Astrid**	Bactériologie – Virologie
M.	**VERDON Renaud**	Maladies infectieuses
Mme	**VERNEUIL Laurence**	Dermatologie
M.	**VIADER Fausto**	Neurologie
M.	**VIVIEN Denis**	Biologie cellulaire

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M.	**VABRET François**	Addictologie

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	**de la SAYETTE Vincent**	Neurologie
Mme	**DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne**	Dermatologie
Mme	**LESCURE Pascale**	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	**SABATIER Rémi**	Cardiologie

PRCE

Mme	**LELEU Solveig**	Anglais

Année Universitaire 2018 / 2019

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**ALEXANDRE Joachim**	Pharmacologie clinique
Mme	**BENHAÏM Annie**	Biologie cellulaire
M.	**BESNARD Stéphane**	Physiologie
Mme	**BONHOMME Julie**	Parasitologie et mycologie
M.	**BOUVIER Nicolas**	Néphrologie
M.	**COULBAULT Laurent**	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	**CREVEUIL Christian**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	**DE BOYSSON Hubert**	Médecine interne
Mme	**DEBRUYNE Danièle** **Éméritat jusqu'au 31/08/2019**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**DERLON-BOREL Annie** **Éméritat jusqu'au 31/08/2020**	Hématologie
Mme	**DINA Julia**	Bactériologie - Virologie
Mme	**DUPONT Claire**	Pédiatrie
M.	**ÉTARD Olivier**	Physiologie
M.	**GABEREL Thomas**	Neurochirurgie
M.	**GRUCHY Nicolas**	Génétique
M.	**GUÉNOLÉ Fabian**	Pédopsychiatrie
M.	**HITIER Martin**	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	**ISNARD Christophe**	Bactériologie Virologie
M.	**LEGALLOIS Damien**	Cardiologie
Mme	**LELONG-BOULOUARD Véronique**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**LEPORRIER Nathalie** **Éméritat jusqu'au 31/10/2020**	Génétique
Mme	**LEVALLET Guénaëlle**	Cytologie et Histologie
M.	**LUBRANO Jean**	Chirurgie générale

M.	**MITTRE Hervé**	Biologie cellulaire
M.	**REPESSÉ Yohann**	Hématologie
M.	**SESBOÜÉ Bruno**	Physiologie
M.	**TOUTIRAIS Olivier**	Immunologie
M.	**VEYSSIERE Alexis**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	**ABBATE-LERAY Pascale**	Médecine générale
M.	**COUETTE Pierre-André** (fin 31/08/19)	Médecine générale
Mme	**DE JAEGHER-NOEL Sophie** (fin 31/08/2021)	Médecine générale
M.	**LE BAS François** (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	**SAINMONT Nicolas** (fin 31/08/19)	Médecine générale

Remerciements

A Madame la Présidente de jury

A Madame la Professeur Perrine Brazo. Merci de nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Veuillez trouver dans notre travail la marque de notre profond respect.

A notre directeur de thèse et membre du jury

A Monsieur le Docteur Xavier Humbert. Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, pour votre dévouement et votre disponibilité.

A Messieurs les membres du jury

A Messieurs les Docteurs Nicolas Sainmont et Joachim Alexandre. Pour avoir accepté d'évaluer notre travail, veuillez agréer notre gratitude.

A nos compagnes, nos familles, nos amis

Merci pour votre soutien infaillible.

A la Team

Bien sûr.

Abréviations

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

AUC : Area Under the Curve

BMI : Body Mass Index

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

BZD : Benzodiazépines

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

CSP : Code de Santé Publique

EI : Effets Indésirables

FDA : Food and Drug Administration

HLGT : High-Level Group Terms

HLT : High-Level Terms

IMV : Intoxication Médicamenteuse Volontaire

IRS : Inhibiteur sélectif de la Recapture de la Sérotonine

LLT : Lower Level Terms

MG : Médecin Généraliste

MedRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

PT : Preferred Terms

SNC : Système Nerveux Central

SOC : System Organ Class

Index : tableaux

Tableau 1 : description de la population générale 8
Tableau 2 : cas d'intoxications médicamenteuses volontaires 10
Tableau 3: analyse selon la gravité 14
Tableau 4: analyse selon le genre 21

Table des matières

Introduction 1
Méthode 3
1. Objectifs de recherche 3
2. Schéma d'étude 3
3. Population étudiée 3
4. Recueil de données 3
a. Récupération des déclarations 3
b. Classification des effets indésirables : dictionnaire MedRA 3
c. Données recueillies 3
5. Analyse des données 5
a. Analyse selon la gravité 5
b. Analyse selon le genre 5
c. Tests statistiques 5
Résultats 6
1. Description de la population 6
a. Caractéristiques générales 6
b. SOC et PT 7
c. Médicaments associés 7
Tableau 1 : description de la population générale 8
Tableau 2 : cas d'intoxications médicamenteuses volontaires 10
2. Analyse selon la gravité 11
a. Caractéristiques générales 11
b. SOC et PT 12
c. Médicaments associés 14
Tableau 3: analyse selon la gravité 14
3. Analyse selon le genre 18
a. Caractéristiques générales 18
b. SOC et PT 19
c. Médicaments associés 20
Tableau 4: analyse selon le genre 21
Discussion 25
1. Analyse des résultats 25
a. Population générale : résultats de l'étude et comparaison à la littérature 25
b. Gravité : résultats de l'étude et comparaison à la littérature 28

c. Genre : résultats de l'étude et comparaison à la littérature 30
2. Limites et biais 32
a. Faible niveau preuve 32
b. Analyse statistique basée sur des données déclaratives 32
c. Sous-notification 32
d. Imputabilité 32
Conclusion 33
Bibliographie 34

Introduction

On estime qu'à l'âge de 75 ans, une personne aura passé 25 ans de sa vie à dormir (1). Il n'est donc pas surprenant que le sommeil apparaisse comme une préoccupation majeure de la population, d'autant plus que les effets d'un manque chronique de sommeil commencent à être bien étudiés. La privation chronique de sommeil pourrait être liée à des pathologies comme le diabète, les troubles de l'humeur, les maladies cardiovasculaires ou encore les troubles respiratoires pour n'en citer que quelques-unes (2). On comprend dès lors que ce problème soit considéré comme un véritable enjeu de santé publique.

Selon une enquête réalisée en 2015, un tiers des français déclarait souffrir de troubles du sommeil et 16% d'insomnie (3). Face à ce problème, le médecin généraliste (MG) est le premier professionnel de santé consulté. C'est à lui que le patient va adresser sa plainte et en attendre une réponse rapide et durable. Cette demande est rarement l'objet principal de la consultation, et survient souvent à la fin de celle-ci, à un moment où le médecin a peu de temps à y consacrer.

La réponse la plus simple et la plus rapide, fréquemment sollicitée par les patients eux-mêmes, est la prescription médicamenteuse. Les benzodiazépines (BZDs) ont été prescrites depuis les années 1960 à ces fins, mais posent des problèmes de tolérance et d'accoutumance. Puis à partir des années 1980, les hypnotiques sont apparus, présentés comme la meilleure réponse aux troubles du sommeil, avec la promesse d'une demi-vie plus courte, de moins d'effets indésirables (EIs) et d'une action plus spécifique sur le sommeil (4–6).

Le succès de ces molécules est incontestable. 4 millions de personnes avaient été exposées aux BZDs hypnotiques et apparentés en France en 2014, ce qui plaçait la France parmi les plus grands consommateurs européens (7). Selon l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), 46,1 millions de boîtes d'hypnotiques avaient été vendues en 2015 dans notre pays (8). Dans 80% des cas, les prescriptions émanaient de MGs (9).

Les hypnotiques non BZD sont représentés en France par le zolpidem et le zopiclone. Ces molécules appartiennent respectivement à la classe des imadazopyridines et des cyclopyrrolones. Elles sont parfois appelées Z-drugs. Elles sont indiquées pour traiter les troubles sévères du sommeil en cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire (10,11).

Comme les BZDs, elles agissent en tant qu'agonistes GABA (12,13). Le GABA étant le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (SNC) (14). Il existe plusieurs types de récepteurs GABA, nommés GABA-A, GABA-B et GABA-C (15). Le récepteur GABA qui nous intéresse ici est le récepteur GABA-A. Il est composé de cinq sous unités glycoprotéiques différentes, dont chacune peut prendre plusieurs formes. Ainsi, des combinaisons différentes rendent possible l'existence d'une grande variété de récepteurs GABA-A, ayant chacun des propriétés différentes et un impact différent au niveau du SNC (16). La fixation de deux molécules de GABA sur son récepteur est nécessaire à l'ouverture d'un canal ionique, responsable d'une hyperpolarisation de la cellule et de l'effet inhibiteur (14). Le GABA n'est pas la seule molécule pouvant se lier à son récepteur, mais c'est la seule permettant l'ouverture du canal ionique. Il existe des sites de fixation spécifiques pour les BZDs, les hypnotiques, mais aussi les barbituriques, ou encore l'alcool (17,18). Lorsque ces molécules se fixent au récepteur GABA-A, celui-ci change de conformation et son affinité pour le GABA augmente, facilitant les liaisons des molécules de GABA et entraînant une majoration de son effet inhibiteur sur le SNC (14).

Les BZDs ont la capacité de se lier avec la majorité des types de récepteurs GABA-A (19,20). Elles sont donc responsables d'un effet dépresseur assez global au niveau du SNC, avec un profil d'EIs bien connu.

Des propriétés pharmacologiques sont communes à l'ensemble de la classe thérapeutique : anxiolytique, sédative, amnésiante, myorelaxante, anticonvulsivante et orexigène. Elles sont responsables de nombreux EIs : troubles mnésiques, tolérance et dépendance avec risque de syndrome de sevrage à l'arrêt, troubles du comportement (21).

En revanche, des études menées sur les Z-drugs montraient une affinité plus sélective avec certains récepteurs GABA-A, avec un spectre d'effets plus étroit. Cette plus forte sélectivité permettrait de diminuer les EIs de ces molécules (12,20).

Néanmoins, les études sur la sélectivité des Z-drugs restent discordantes et leur profil d'EIs se rapprocherait plutôt de celui des BZDs à demi-vie courte (22–24).

Les EIs les plus communs de ces molécules sont entre autres : sédation, somnolence, amnésie, pharmacodépendance, troubles de la coordination (25).

Les données concernant la tolérance des médicaments mis sur le marché et leurs EIs proviennent en partie des bases de pharmacovigilance. Les MGs, comme les autres professionnels de santé, sont tenus d'alimenter ces bases de pharmacovigilance en signalant les cas d'EIs. En effet, le Code de Santé Publique (CSP) précise que « les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens ont l'obligation de déclarer immédiatement tout EI suspecté d'être dû à un médicament, dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent » (26).

Ainsi, nous avons décidé de nous intéresser aux EIs déclarés dans la base française de pharmacovigilance pour les Z-drugs, et ce en trois parties. Dans un premier temps en décrivant la totalité des EIs déclarés. Dans un deuxième temps, en analysant ces EIs selon leur gravité. Enfin, dans un troisième temps, nous les avons analysés en fonction du genre.

Méthode

1. Objectifs de recherche

Il s'agissait de déterminer le profil d'EIs des patients sous Z-drugs à partir des déclarations des MGs dans la base française de pharmacovigilance.

2. Schéma d'étude

Nous avons réalisé une étude épidémiologique, descriptive, rétrospective et multicentrique. Les données utilisées provenaient des déclarations de pharmacovigilance faites par les MGs français auprès des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPVs) depuis 1987.

3. Population étudiée

Tous les patients ayant présenté des EIs après un traitement par zolpidem ou zopiclone ont été inclus dans ce travail.

4. Recueil de données

a. Récupération des déclarations

Nos données proviennent de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), à la suite d'une demande faite auprès de l'ANSM le 23/04/2018.

b. Classification des effets indésirables : dictionnaire MedRA

Les EIs sont enregistrés dans la BNPV en utilisant le Medical Dictionary for Regulatory Activities (dictionnaire MedRA). Il s'agit d'une terminologie médicale standardisée au niveau international (27).

Le dictionnaire MedRA est d'abord organisé par disciplines médicales, les SOC (System Organ Class), puis ceux-ci sont divisés en :

- groupes de termes de haut niveau : HLGT (High-Level Group Terms)

- termes de haut niveau : HLT (High-Level Terms)

- termes préférentiels : PT (Preferred Terms)

- termes de plus bas niveau : LLT (Lower Level Terms)

Nous avons utilisé pour notre étude les catégories SOC et PT.

c. Données recueillies

Les données suivantes ont été sélectionnées pour chaque cas enregistré dans la BNPV :

i. Caractéristiques épidémiologiques

Les caractéristiques épidémiologiques retenues pour notre population étaient :

- le genre ;

- l'âge (en années) ;

-des données anthropométriques (taille en centimètres, poids en kilogrammes, Body Mass index (BMI) en kg/m²).

ii. Caractéristiques pharmacologiques

Nous avions retenu plusieurs caractéristiques pharmacologiques :

- la molécule administrée : zolpidem ou zopiclone ;

- la posologie, exprimée en milligrammes ;

- la durée de traitement, exprimée en jours (par simplification, un mois correspondant à 30 jours et une année à 365 jours).

iii. Gravité

Selon l'article R5121-152 du CSP, un EI est dit « grave » quand il répond à l'un des critères suivants (définition ICH-E2A) (28):

- a entrainé une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation ;

- a entrainé une anomalie ou une malformation congénitale ;

- a entrainé une invalidité ou une incapacité importante ou durable ;

- a entrainé un décès ;

- est susceptible de mettre la vie en danger ;

- est jugé comme tel par le professionnel de santé mais ne rentrant pas dans le cadre de cette définition réglementaire.

iv. Conséquences

Les données concernant les conséquences de l'EI comprennent :

- la nécessité ou non d'une hospitalisation ;

- l'évolution (guérison sans séquelles, guérison en cours, guérison avec séquelles, sujet non encore rétabli ou décès).

v. Imputabilité

L'imputabilité vise à analyser, au cas par cas, le lien de causalité entre la prise d'un médicament et l'apparition d'un EI. Elle a été élaborée en 1978 par Dangoumau et al. (29) puis actualisée par Bégaud et al. en 1985 (30) puis en 2011 par le cercle de réflexion sur l'imputabilité (31). Elle est utilisée dans tous les CRPV.

La méthode repose sur la notion d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque. L'imputabilité intrinsèque utilise des critères chronologiques et sémiologiques pour établir une relation de cause à effet entre chaque médicament et la survenue d'un EI. Trois critères chronologiques ont été retenus (délai d'apparition de l'effet, évolution de l'effet, réapparition de l'effet en cas de ré-administration éventuelle du médicament) et quatre critères sémiologiques (autres causes non médicamenteuses, symptomatologie clinico-biologique évocatrice, facteurs favorisants, tests spécifiques fiables en faveur du médicament).

La mise en commun des scores chronologique et sémiologique abouti au score d'imputabilité intrinsèque, définissant cinq classes :

- I0 : imputabilité exclue ;

- I1 : imputabilité douteuse ;

- I2 : imputabilité plausible ;

- I3 : imputabilité vraisemblable ;

- I4 : imputabilité très vraisemblable.

L'imputabilité extrinsèque repose sur des critères bibliographiques (littérature, ouvrages de références, etc.) et permet d'établir un score bibliographique.

Pour certains cas de notre étude, l'imputabilité apparaît comme « non établie ».

vi. SOC et PT

Les EIs ont été présentés en utilisant la classification SOC, puis la classification PT lorsque des analyses plus précises nous paraissaient nécessaires, par exemple pour les SOC avec les effectifs les plus importants ou ceux où l'on retrouvait des différences significatives.

Une déclaration d'EIs peut faire référence à plusieurs SOC. Le nombre total de SOC déclarés est donc supérieur à l'effectif de l'étude.

vii. Médicaments associés

Le nombre total de médicaments associés à la prise de zolpidem ou zopiclone a été relevé pour chaque cas.

5. Analyse des données

a. Analyse selon la gravité

Les données ont été, d'une part, analysées en fonction de leur gravité. Les données concernant les cas d'EIs définis comme graves ont été comparés à ceux définis comme non graves.

b. Analyse selon le genre

Une seconde analyse a été faite en fonction du genre. Les données concernant les cas d'EIs survenus chez les hommes ont été comparés à ceux survenus chez les femmes.

c. Tests statistiques

Les données ont été recueillies sous la forme d'un tableau Excel®. Elles ont été recodées afin de permettre leur analyse statistique. Les analyses ont été faites en utilisant le logiciel en ligne BiostaTGV®.

i. Données quantitatives

Les données quantitatives sont exprimées en moyennes. Nous avons utilisé le test de Student pour comparer la distribution entre nos deux groupes (gravité, genre).

ii. Données qualitatives

Les données qualitatives sont exprimées en effectifs et en pourcentages. Nous avons utilisé le test de Khi-2 pour les analyser. Lorsque le nombre de cas n'était pas assez élevé, les conditions de validité n'étaient pas remplies pour réaliser un test de Khi-2, nous avons alors utilisé le test exact de Fisher.

iii. Seuil de significativité

Les résultats étaient considérés comme significatifs pour une valeur de $p < 0.05$.

Résultats

1. Description de la population

a. Caractéristiques générales

i. Caractéristiques épidémiologiques

1. Effectifs

Au sein de la BNPV, 758 cas d'EIs ont été déclarés par les MGs chez des patients traités par zolpidem ou zopiclone, de 1987 à 2018.

2. Sexe

Sur ces 758 cas, 37.5% étaient des hommes (284/758) et 62.1% étaient des femmes (471/758). Le sex-ratio était de 0.6. Le sexe était inconnu dans 0.4% des cas (3/758).

3. Âge

L'âge moyen des patients était de 55.4 ans (médiane de 55.5, écart type 20.2). L'âge n'était pas précisé dans 2.4% des cas (18/758).

4. BMI

Le BMI moyen était de 24.6 kg/m² (médiane 24, écart type 5.5). Le BMI n'était pas renseigné dans 77.9% des cas (590/758).

ii. Caractéristiques pharmacologiques

1. Molécule

Sur la période de suivi, 62.3% des patients ayant présentés des EIs sous Z-drugs étaient traités par zolpidem (472/758) et 37.7% par zopiclone (286/758).

2. Posologie

La posologie pour le zolpidem était en moyenne de 17.5 mg (médiane 10, écart type 45.3) et la posologie pour le zopiclone de 12.5 mg (médiane 7.5, écart type 28.3).

3. Durée de traitement

La durée moyenne de traitement était de 172 jours (médiane 8, écart type 652.2). Dans 42.6% des cas (323/758), la durée de traitement n'était pas connue. La durée moyenne de traitement par Zolpidem était de 140.8 jours (médiane 5, écart type 397.4) et elle était de 228.2 jours pour le Zopiclone (médiane 15, écart type 952.7).

iii. Gravité

A partir des déclarations de la BNPV, 52.1% des cas d'EIs étaient considérés comme graves (395/758) alors que 47.9% étaient considérés comme non graves (363/758).

iv. Conséquences

1. Hospitalisation

Les données concernant une éventuelle hospitalisation étaient disponibles pour 38% des cas (288/758). Une hospitalisation survenait alors dans 43.4% des cas (125/288).

2. Evolution

L'évolution était connue pour 88.2% des cas (669/758) de l'échantillon. La répartition était la suivante : 67.1% de guérison sans séquelle (509/758), 1.7% de guérison en cours (13/758), 1.3% de guérison avec séquelles (10/758), 15.3% de sujets non encore rétablis (116/758) et 2.8% de décès (21/758).

v. Imputabilité

L'imputabilité n'était exclue dans aucun cas (0/758). Elle était douteuse dans 60.9% des cas (462/758), plausible dans 21.2% des cas (161/758), vraisemblable dans 14.5% des cas (110/758), très vraisemblable dans 0.7% des cas (5/758) et non établie dans 2.6% des cas (20/758).

b. SOC et PT

Le nombre total de SOC déclarés était de 1100.

Pour les SOC majoritaires, l'analyse a été affinée par la détermination des PT les plus rencontrés.

Les quatre types d'affections les plus fréquents par ordre décroissant étaient :

-les affections psychiatriques (23.7%, 261/1100), avec les hallucinations (visuelles et auditives) (31,4%, 82/261), les états confusionnels (23,4%, 61/261), les agitations (14,9%, 39/261), les états de dépendance (7,7%, 20/261), et les phénomènes de somnambulisme (5,4%, 14/261) ;

-les affections du système nerveux (21.7%, 239/1100), avec les amnésies (35,6%, 85/239), les épisodes de somnolence (17,6%, 42/239), les céphalées (6,7%, 16/239), les comas (5%, 12/239) ;

-les affections gastro-intestinales (5,5%, 60/1100), avec les nausées (26,7%, 16/60), les douleurs abdominales (16,7%, 10/60), les sensations de sécheresses buccales (10%, 6/60), les diarrhées (13,3%, 8/60) ;

-les affections de la peau et du tissu sous-cutané, (7,9%, 87/1100), avec les prurits (20,7%, 18/87), l'urticaire (17,2%, 15/87), les photosensibilisations (5,7%, 5/87), et les angio-œdèmes (8%, 7/87).

c. Médicaments associés

En moyenne, 2.3 médicaments étaient associés à la prescription de zolpidem ou zopiclone (médiane 2).

Les médicaments les plus prescrits étaient les BZDs (15.3%, 194/1268), les antidépresseurs IRS (7.3%, 92/1268) les neuroleptiques (6.4%, 81/1268) et les bétabloquants (6.1%, 77/1268) (tableau 1).

Tableau 1 : description de la population générale	
Caractéristiques	Population générale n=758
Age	Moyenne 55.4 ans, médiane 55.5, écart type 20.2
Sexe	284/758 hommes (37.5 %) et 471/758 femmes (62.1 %), inconnu 3/758 (0.4 %)
BMI	Moyenne 24.6 kg/m², médiane 24, écart type 5.5
Grave	395/758 graves (52.1 %) et 363/758 non graves (47.9 %)
Hospitalisation	125/288 (43.4%)
Zolpidem	472/758 (62.3 %)
Zopiclone	286/758 (37.7 %)
Durée	Moyenne 172 jours, médiane 8, écart type 652.2
Imputabilité	
Imputabilité exclue I0	0/758 (0 %)
Imputabilité douteuse I1	462/758 (60.9 %)
Imputabilité plausible I2	161/758 (21.2 %)
Imputabilité vraisemblable I3	110/758 (14.5 %)
Imputabilité très vraisemblable I4	5/758 (0.7 %)
Imputabilité non établie	20/758 (2.6 %)
Dose	
Zolpidem dose	Moyenne 17.5 mg, médiane 10, écart type 45.3
Zopiclone dose	Moyenne 12.5 mg, médiane 7.5, écart type 28.3
Evolution	
Guérison sans séquelle	509/758 (67.1 %)
Guérison en cours	13/758 (1.7 %)
Guérison avec séquelles	10/758 (1.3 %)
Sujet non encore rétabli	116/758 (15.3 %)
Décès (sans rapport avec l'effet + en rapport avec l'effet + effet pouvant entrainer le décès + fatal + décès)	21/758 (2.8 %)
Inconnu (inconnu + non renseigné)	89/758 (11.7 %)
SOC	
SOC Infections et infestations	6/1100 (0.5 %)
SOC Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclues kystes et polypes)	0/1100 (0 %)
SOC Affections hématologiques et du système lymphatique	26/1100 (2.4 %)
SOC Affections du système immunitaire	3/1100 (0.3%)
SOC Affections endocriniennes	6/1100 (0.5 %)
SOC Troubles du métabolisme et de la nutrition	20/1100 (1.8 %)
SOC Affections psychiatriques	**261/1100 (23.7 %)**
-Etat confusionnel	61/261 (23.4%)
-Hallucinations (+visuelles et auditives)	82/261 (31.4%)
-Agitation	39/261 (14.9%)
-Pharmacodépendance (+dépendance)	20/261 (7.7%)
-Somnambulisme	14/261 (5.4%)

SOC Affections du système nerveux	**239/1100 (21.7 %)**
-Amnésie	85/239 (35.6%)
-Somnolence	42/239 (17.6%)
-Céphalée	16/239 (6.7%)
-Coma	12/239 (5%)
SOC Affections oculaires	33/1100 (3 %)
SOC Affections de l'oreille et du labyrinthe	20/1100 (1.8 %)
SOC Affections cardiaques	17/1100 (1.5 %)
SOC Affections vasculaires	16/1100 (1.5%)
SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	23/1100 (2.1 %)
SOC Affections gastro-intestinales	**60/1100 (5.5 %)**
-Douleur abdominale (+haute et basse)	10/60 (16.7%)
-Nausée	16/60 (26.7%)
-Bouche sèche	6/60 (10%)
-Diarrhée	8/60 (13.3%)
SOC Affections hépatobiliaires	28/1100 (2.5 %)
SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané	**87/1100 (7.9 %)**
-Prurit	18/87 (20.7%)
-Urticaire	15/87 (17.2%)
-Photosensibilité	5/87 (5.7%)
-Angio-œdème	7/87 (8%)
SOC Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	30/1100 (2.7%)
SOC Affections du rein et des voies urinaires	10/1100 (0.9%)
SOC Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	4/1100 (0.4%)
SOC Affections des organes de reproduction et du sein	19/1100 (1.7 %)
SOC Affections congénitales, familiales et génétiques	3/1100 (0.3 %)
SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration	86/1100 (7.8 %)
SOC Investigations	40/1100 (3.6%)
SOC Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	46/1100 (4.2 %)
SOC Actes médicaux et chirurgicaux	0/1100 (0 %)
SOC Caractéristiques socio-environnementales	2/1100 (0.2 %)
SOC Problèmes de produit	15/1100 (1.4 %)
Médicaments associés	
Nombres de médicaments associés	Moyenne 2.3, médiane 2, écart type 2.5
Statines	42/1268 (3.3%)
Antibiotiques	39/1268 (3.1%)
IEC	30/1268 (2.4%)
Sartans	22/1268 (1.7%)
Bétabloquants	**77/1268 (6.1%)**
Inhibiteurs calciques	32/1268 (2.5%)
Diurétiques	46/1268 (3.6%)
Autres anti-hypertenseurs	13/1268 (1.0%)

Anti-agrégants plaquettaires	38/1268 (3.0%)
Héparine	15/1268 (1.2%)
NACO	1/1268 (0.1%)
Autres anticoagulants	19/1268 (1.5%)
IRS	**92/1268 (7.3%)**
IMAO	3/1268 (0.2%)
ATC	50/1268 (3.9%)
IRSN	30/1268 (2.4%)
Autres anti-dépresseurs	44/1268 (3.5%)
Benzodiazépines	**194/1268 (15.3%)**
Antihistaminiques sédatifs	32/1268 (2.5%)
Neuroleptiques	**81/1268 (6.4%)**
Autres	368/1268 (29.0%)

d. Intoxications médicamenteuses volontaires (IMVs)

Nous avons recensé 11 cas d'IMVs dans notre étude. L'âge moyen était de 40.3 ans, médiane 42 et écart type 12.6. Il y avait 45.4% (5/11) d'hommes et 54.6% (6/11) de femmes. Aucun décès n'a été enregistré (0/11). 63.6% (7/11) des patients avaient absorbé du zolpidem et 36.4% (4/11) du zopiclone. La dose moyenne de zolpidem était de 165.7 mg (médiane 100, écart type 195.9). La dose moyenne de zopiclone était de 168.7 mg, médiane 161.5, écart type 114 (Tableau 2).

Tableau 2 : cas d'intoxications médicamenteuses volontaires	
Effectif	n=11
Age	Moyenne 40.3 ans, médiane 42, écart type 12.6
Sexe	5/11 hommes (45.4 %) et 6/11 femmes (54.6 %)
Grave	11/11 (100 %)
Décès	0/11 (0%)
Zolpidem	7/11 (63.6 %)
Zopiclone	4/11 (36.4 %)
Dose	
Zolpidem	Moyenne 165.7 mg, médiane 100, écart type 195.9
Zopiclone	Moyenne 168.7 mg, médiane 161.5, écart type 114

2. Analyse selon la gravité

a. Caractéristiques générales

i. Caractéristiques épidémiologiques

1. Age

La moyenne d'âge des personnes ayant présenté des EIs graves était de 55.7 ans (médiane 56, écart type 21.9) et elle était de 55.1 ans (médiane 55, écart type 18.3) pour les cas non graves, sans différence significative (p=0.74).

2. BMI

Le BMI était renseigné dans 13.7% (54/395) dans le groupe des cas graves et 31.4% (114/363) dans les cas non graves.

Sa moyenne s'élevait à 24.1 kg/m² (médiane 23.5, écart type 5.6) lorsque les cas étaient graves versus 24.8 kg/m² (médiane 24, écart type 5.4) chez les cas non graves, sans différence significative (p=0.45).

3. Sexe

Dans le groupe des cas graves, les hommes représentaient 37% des effectifs (146/395), les femmes 62.5% (247/395) et les cas dont le sexe était inconnu 0.5% (2/395).

Dans les cas non graves, les hommes représentaient 38% des effectifs (138/363), les femmes 61.7% (224/363) et les cas dont le sexe était inconnu 0.3% (1/363).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le sexe (p=0.84).

ii. Caractéristiques pharmacologiques

1. Molécule

Concernant la z-drug, 62.8% des cas graves avaient reçu du zolpidem (248/395) et 37.2% (147/395) du zopiclone. Pour les cas non grave, 61.7% avaient reçu du zolpidem (224/363) et 38.3% (139/363) du zopiclone.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la molécule reçue (62,8% versus 37,2%, p=0.81).

2. Posologie

Dans le groupe des cas graves, la posologie moyenne de zolpidem était de 17.8 mg (médiane 10, écart type 45.3) versus 17.1 mg (médiane 10, écart type 45.5) dans le groupe des cas non graves, sans différence significative entre les groupes (p=0.88).

Dans le groupe des cas graves, la posologie moyenne de zopiclone était de 15.8 mg (médiane 7.5, écart type 38.2) versus 9.45 mg (médiane 7.5, écart type 7.8) dans le groupe des cas non graves, sans différence significative entre les groupes (p=0.09).

3. Durée de traitement

La durée de traitement était en moyenne de 163.4 jours (médiane 7, écart type 739.9) pour les cas graves, versus 185 jours (médiane 8.5, écart type 490.3) pour les cas non graves, sans différence significative (p=0.71).

iii. Conséquences

1. Hospitalisation

Les patients étaient hospitalisés dans 79.1% des cas graves (125/158) alors qu'aucune hospitalisation n'était recensée dans les cas non graves (0/130).

Les hospitalisations étaient significativement plus fréquentes dans le groupe des cas graves (79,1% versus 0%, p<0.0001).

2. Evolution

L'évolution était connue pour 93.2% des cas graves (368/395) et pour 82.9% des cas non graves (301/363). Il existait une différence significative (p<0.0001).

La guérison sans séquelle survenait pour 72.2% des cas graves (285/395) versus 61.7% des cas non graves (224/363). La guérison sans séquelle était plus fréquente dans le groupe des cas graves.

La guérison était en cours pour 2.8% des cas graves (11/395) versus 0.5% des cas non graves (2/363). La guérison était plus fréquemment en cours dans le groupe des cas graves.

La guérison avec séquelles était obtenue pour 2.3% des cas graves (9/395) versus 0.3% des cas non graves (1/363). La guérison avec séquelles était plus fréquente dans le groupe des cas graves.

Les sujets étaient non encore rétablis pour 10.6% des cas graves (42/395) versus 20.4% des cas non graves (74/363). Les sujets non encore rétablis étaient plus nombreux dans le groupe des cas non graves.

Un décès survenait pour 5.3% des cas graves (21/395) versus aucun cas dans le groupe des cas non graves. Les décès étaient plus nombreux dans le groupe des cas graves.

iv. Imputabilité

L'imputabilité était douteuse pour 57.5% des cas graves (227/395) versus 64.7% pour les cas non graves (235/363).

Elle était plausible pour 22.8% des cas graves (90/395) versus 19.6% pour les cas non graves (71/363), vraisemblable pour 16.5% des cas graves (65/395) versus 12.5% pour les cas non graves (45/363). L'imputabilité était qualifiée de très vraisemblable pour 0.5% des cas graves (2/395) versus 0.8% des cas non graves (3/363) et enfin, elle était non établie pour 2.8% des cas graves (11/395) versus 2.5% pour les cas non graves (9/363).

Il n'existait pas de différence significative (p=0.28)

b. SOC et PT

i. Analyse selon les SOC

Le nombre total de SOC déclarés dans le groupe des cas graves était de 590 et il était de 510 dans le groupe des cas non graves.

Les résultats concernant les quatre SOC retrouvés de façon majoritaire dans la population totale de notre étude montraient que :

-les affections psychiatriques représentaient 21.5% des SOC dans le groupe des cas graves (127/590) versus 26.2% dans le groupe des cas non graves (134/510). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes (p=0.08) ;

-les affections du système nerveux représentaient 24.7% des SOC dans le groupe des cas graves (146/590) versus 18.2% dans le groupe des cas non graves (93/510). Le groupe des cas graves présentait significativement plus d'affection du système nerveux (p=0.01) ;

-les affections gastro-intestinales représentaient 5.4% des SOC dans le groupe des cas graves (32/590) versus 5.5% dans le groupe des cas non graves (28/510). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes (p=1) ;

- les affections de la peau et du tissu sous-cutané représentaient 5.9% des SOC dans le groupe des cas graves (35/590) versus 10.2% dans le groupe des cas non graves (52/510). Le groupe des cas non graves présentait significativement plus d'affections de la peau et du tissu sous-cutané (p=0.01).

Les résultats concernant les SOC non majoritaires montraient que :

-les troubles du métabolisme et de la nutrition représentaient 2.9% des SOC dans le groupe des cas graves (17/590) versus 0.6% des SOC dans le groupe des cas non graves (3/510). Le groupe des cas graves présentait significativement plus de troubles du métabolisme et de la nutrition (p=0.005) ;

-les affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif représentaient 1.5% des SOC dans le groupe des cas graves (9/590) versus 4.1% dans le groupe des cas non graves (21/510). Le groupe des cas non graves présentait significativement plus d'affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (p=0.01) ;

-les problèmes de produit représentaient 0.5% des SOC dans le groupe des cas graves (3/590) versus 2.3% dans le groupe des cas non graves (12/510). Le groupe des cas non graves présentait significativement plus de problèmes de produit (p=0.02).

ii. Analyse selon les PT

Les analyses basées sur les PT montraient les résultats suivants :

-dans le SOC des affections psychiatriques, il n'existait pas de différence significative entre le groupe des cas graves et le groupe des cas non graves concernant les états confusionnels (27,6% versus 19,4%, p=0,15), les hallucinations (33,1% versus 29,1%, p=0,58), les agitations (17,3% versus 12,7%, p=0,38), les cas de pharmacodépendance (6,3% versus 9%, p=0,57) et les cas de somnambulisme (4% versus 6,7%, p=0,47).

- les affections du système nerveux étaient composées de 8.2% de comas dans les cas graves (12/146) versus 0% dans les cas non graves (0/93). Dans le SOC des affections du système nerveux, les comas étaient significativement plus nombreux dans le groupe des cas graves (8,2% versus 0%, p=0.004) ;

Il n'existait pas de différence significative entre le groupe des cas graves et le groupe des cas non graves concernant les amnésies (38,3% versus 31,2%, p=0.32), la somnolence (15,8% versus 20,4%, p=0.57) et les céphalées (4,8% versus 9,7%, p=0.23) ;

-dans le SOC des affections de la peau et du tissu sous-cutané, il n'existait pas de différence significative entre le groupe des cas graves et le groupe des cas non graves concernant le prurit (22,9% versus 19,2%, p=1), l'urticaire (17,1% versus 17,3%, p=0.44), la photosensibilité (2,9% versus 7,7%, p=0.64) et les angio-œdèmes (11,4% versus 5,8%, p=0.43) ;

-dans le SOC des troubles du métabolisme et de la nutrition, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'hyponatrémie (35,3% versus 66,7%, p=0.54), la déshydratation (23,5% versus 0%, p=1) et l'appétit diminué (11,8% versus 33,3%, p=0.4) ;

-dans le SOC des affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les myalgies (% versus 38,1%, p=1), l'augmentation des CPK (11,1% versus 9,5%, p=1), les arthralgies (11,1% versus 9,5%, p=1) et les faiblesses musculaires (0% versus 14,3%, p=0.53) ;

-dans le SOC des problèmes de produit, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les problèmes de substitution (100% versus 100%, p=1).

c. Médicaments associés

Dans le groupe des cas graves, il y avait en moyenne 2.3 médicaments associés par cas (médiane 2, écart type 2.6), contre 2.2 médicaments associés dans le groupe des cas non graves (médiane 2, écart type 2.4), sans différence significative entre les groupes (p=0.26).

Les résultats concernant les médicaments associés les plus prescrits montraient que :

- la catégorie des BZDs représentait 15 % des médicaments associés dans le groupe des cas graves (103/686) versus 15.6% dans le groupe des cas non graves (91/582), sans différence significative entre les deux groupes (p=0.82),

-la catégorie des antidépresseurs IRS représentait 6.9% des médicaments associés dans le groupe des cas graves (47/686) versus 7.7% dans le groupe des cas non graves (45/582), sans différence significative entre les deux groupes (p=0.62),

-la catégorie des neuroleptiques représentait 7.1% des médicaments associés dans le groupe des cas graves (49/686) versus 5.5% dans le groupe des cas non graves (32/582), sans différence significative entre les deux groupes (p=0.28),

-la catégorie des bétabloquants représentait 6.7% des médicaments associés dans le groupe des cas graves (46/686) versus 5.3% dans le groupe des cas non graves (31/582), sans différence significative entre les deux groupes (p=0.36).

Par ailleurs, la catégorie « autres anticoagulants » représentait 2.2% des médicaments associés dans le groupe des cas graves (15/679) versus 0.7% dans le groupe des cas non graves (4/577). Cette catégorie comprenait les médicaments suivants : fluindione, warfarine, acénocoumarol et phénindione.

Ces médicaments étaient significativement plus souvent retrouvés dans le groupe des cas graves (p=0.04). Mais pris individuellement, aucun de ces médicaments ne montrait de corrélation significative (p=0.07 pour la fluindione, p=0.63 pour la warfarine, p=1 pour l'acénocoumarol et la phénindione).

Tableau 3: analyse selon la gravité

Gravité	**Grave**	**Non grave**	**p value**
Effectif	N=395 (52.1%)	N=363 (47.9%)	
Age	Moyenne 55.7 ans, médiane 56, écart type 21.9	Moyenne 55.1 ans, médiane 55, écart type 18.3	p=0.72
Sexe	Hommes 146/395 (37%) Femmes 247/395 (62.5%) Non précisé 2/395 (0.5%)	Hommes 138/363 (38%) Femmes 224/363 (61.7%) Non précisé 1/363 (0.3%)	p =0.84
BMI	Moyenne 24.1 kg/m², médiane 23.5, écart type 5.6	Moyenne 24.8 kg/m², médiane 24, écart type 5.4	p =0.45
Hospitalisation	125/158 (79.1%)	0/130 (0%)	**p<0.0001**
Zolpidem	248/395 (62.8%)	224/363 (61.7%)	p =0.81
Zopiclone	147/395 (37.2%)	139/363 (38.3%)	

Durée	Moyenne 163.4 jours, médiane 7, écart type 739.9	Moyenne 185 jours, médiane 8.5, écart type 490.3	p =0.71
Imputabilité			p =0.28
Imputabilité exclue I0	0/395 (0%)	0/363 (0%)	
Imputabilité douteuse I1	227/395 (57.5%)	235/363 (64.7%)	
Imputabilité plausible I2	90/395 (22.8%)	71/363 (19.6%)	
Imputabilité vraisemblable I3	65/395 (16.5%)	45/363 (12.4%)	
Imputabilité très vraisemblable I4	2/395 (0.5%)	3/363 (0.8%)	
Imputabilité non établie	11/395 (2.8%)	9/363 (2.5%)	
Dose			
Zolpidem dose	Moyenne 17.8 mg, médiane 10, écart type 45.3	Moyenne 17.1 mg, médiane 10, écart type 45.5	p =0.88
Zopiclone dose	Moyenne 15.8 mg, médiane 7.5, écart type 38.2	Moyenne 9.45 mg, médiane 7.5, écart type 7.8	p =0.09
Evolution			**p<0.0001**
Guérison sans séquelle	285/395 (72.2%)	224/363 (61.7%)	
Guérison en cours	11/395 (2.8%)	2/363 (0.5%)	
Guérison avec séquelles	9/395 (2.3%)	1/363 (0.3%)	
Sujet non encore rétabli	42/395 (10.6%)	74/363 (20.4%)	
Décès (sans rapport avec l'effet + en rapport avec l'effet + effet pouvant entrainer le décès + fatal + décès)	21/395 (5.3%)	0/363 (0%)	
Inconnu (inconnu + vide)	27/395 (6.8%)	62/363 (17.1%)	
SOC	**Total 590**	**Total 510**	
SOC Infections et infestations	3/590 (0.5%)	3/510 (0.6%)	p =1
SOC Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclues kystes et polypes)	0/590 (0%)	0/510 (0%)	Non calculable
SOC Affections hématologiques et du système lymphatique	12/590 (2%)	14/510 (2.7%)	p=0.57
SOC Affections du système immunitaire	2/590 (0.3%)	1/510 (0.2%)	p=1
SOC Affections endocriniennes	4/590 (0.7%)	2/510 (0.4%)	p=0.69
SOC Troubles du métabolisme et de la nutrition	17/590 (2.9%)	3/510 (0.6%)	**p=0.005**
-PT hyponatrémie	6/17(35.3%)	2/3 (66.7%)	p=0.54
-PT déshydratation	4/17 (23.5%)	0/3 (0%)	p=1

-PT appétit diminué	2/17 (11.8%)	1/3 (33.3%)	p=0.4
SOC Affections psychiatriques	127/590 (21.5%)	134/510 (26.2%)	p=0.08
-PT état confusionnel	35/127 (27.6%)	26/134 (19.4%)	p=0.15
-PT hallucinations (+visuelles et auditives)	42/127 (33.1%)	39/134 (29.1%)	p=0.58
-PT agitation	22/127 (17.3%)	17/134 (12.7%)	p=0.38
-PT pharmacodépendance (+dépendance)	8/127 (6.3%)	12/134 (9%)	p=0.57
-PT somnambulisme	5/127 (4%)	9/134 (6.7%)	p=0.47
SOC Affections du système nerveux	146/590 (24.7%)	93/510 (18.2%)	**p=0.01**
-PT amnésie	56/146 (38.3%)	29/93 (31.2%)	p=0.32
-PT somnolence	23/146 (15.8%)	19/93 (20.4%)	p=0.57
-PT céphalée	7/146 (4.8%)	9/93 (9.7%)	p=0.23
-PT coma	12/146 (8.2%)	0/93 (0%)	p=0.004
SOC Affections oculaires	19/590 (3.2%)	14/510 (2.7%)	p=0.77
SOC Affections de l'oreille et du labyrinthe	14/590 (2.4%)	6/510 (1.2%)	p=0.21
SOC Affections cardiaques	12/590 (2%)	5/510 (1%)	p=0.24
SOC Affections vasculaires	7/590 (1.2%)	9/510 (1.8%)	p=0.59
SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	16/590 (2.7%)	7/510 (1.4%)	p=0.18
SOC Affections gastro-intestinales	32/590 (5.4%)	28/510 (5.5%)	p=1
-PT douleur abdominale (+haute et basse)	4/32 (12.5%)	6/28 (21.4%)	p=0.49
-PT nausée	10/32 (31.2%)	6/28 (21.4%)	p=0.57
-PT bouche sèche	3/32 (9.4%)	3/28 (10.7%)	p=1
-PT diarrhée	7/32 (21.9%)	1/28 (3.6%)	p=0.06
SOC Affections hépatobiliaires	20/590 (3.4%)	8/510 (1.6%)	p=0.08
SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané	35/590 (5.9%)	52/510 (10.2%)	**p=0.01**
-PT prurit	8/35 (22.9%)	10/52 (19.2%)	p=1
-PT urticaire	6/35 (17.1%)	9/52 (17.3%)	p=0.44
-PT photosensibilité	1/35 (2.9%)	4/52 (7.7%)	p=0.64
-PT angio-oedème	4/35 (11.4%)	3/52 (5.8%)	p=0.43
SOC Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	9/590 (1.5%)	21/510 (4.1%)	**p=0.01**
-PT myalgies	4/9 (44.4%)	8/21 (38.1%)	p=1
-PT augmentation des CPK	1/9 (11.1%)	2/21 (9.5%)	p=1

-PT arthralgies	1/9 (11.1%)	2/21 (9.5%)	p=1
-PT faiblesse musculaire	0/9 (0%)	3/21 (14.3%)	p=0.53
-PT contractures musculaires	0/9 (0%)	2/21 (9.5%)	p=1
-PT tendinite	0/9 (0%)	2/21 (9.5%)	p=1
-PT rigidité musculaire	0/9 (0%)	2/21 (9.5%)	p=1
SOC Affections du rein et des voies urinaires	8/590 (1.4%)	2/510 (0.4%)	p=0.12
SOC Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	4/590 (0.7%)	0/510 (0%)	p=0.13
SOC Affections des organes de reproduction et du sein	7/590 (1.2%)	12/510 (2.3%)	p=0.21
SOC Affections congénitales, familiales et génétiques	2/590 (0.3%)	1/510 (0.2%)	p=1
SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration	45/590 (7.6%)	41/510 (8%)	p=0.89
SOC Investigations	16/590 (2.7%)	24/510 (4.7%)	p=0.11
SOC Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	29/590 (4.9%)	17/510 (3.3%)	p=0.24
SOC Actes médicaux et chirurgicaux	0/590 (0%)	0/510 (0%)	Non calculable
SOC Caractéristiques socio-environnementales	1/590 (0.2%)	2/510 (0.4%)	p=0.6
SOC Problèmes de produit	3/590 (0.5%)	12/510 (2.3%)	**p=0.02**
-PT problème de substitution	3/3 (100%)	12/12 (100%)	p=1
Médicaments associés	**Total 686**	**Total 582**	
Nombres de médicaments associés	Moyenne 2.3, médiane 2, écart type 2.6	Moyenne 2.2, médiane 2, écart type 2.4	p=0.26
Statines	20/686 (2.9%)	22/582 (3.8%)	p=0.49
Antibiotiques	24/686 (3.5%)	15/582 (2.6%)	p=0.43
IEC	16/686 (2.3%)	14/582 (2.4%)	p=0.99
Sartans	10/686 (1.5%)	12/582 (2.1%)	p=0.55
Bétabloquants	46/686 (6.7%)	31/582 (5.3%)	p=0.36
Inhibiteurs calciques	20/686 (2.9%)	12/582 (2.1%)	p=0.43
Diurétiques	23/686 (3.4%)	23/582 (4%)	p=0.67
Autres anti-hypertenseurs	8/686 (1.2%)	5/582 (0.9%)	p=0.78
Anti-agrégants plaquettaires	15/686 (2.2%)	23/582 (4%)	p=0.09
Héparine	10/686 (1.5%)	5/582 (0.9%)	p=0.47
NACO	1/686 (0.1%)	0/582 (0%)	p=1

Autres anticoagulants	15/686 (2.2%)	4/582 (0.7%)	**p=0.03**
Fluindione	9/686 (1.3%)	2/582 (0.3%)	p=0.07
Warfarine	3/686 (0.4%)	1/582 (0.2%)	p=0.63
Acénocoumarol	2/686 (0.3%)	1/582 (0.2%)	p=1
Phénindione	1/686 (0.1%)	0/582 (0 %)	p=1
IRS	47/686 (6.9%)	45/582 (7.7%)	p=0.62
IMAO	2/686 (0.3%)	1/582 (0.2%)	p=1
ATC	30/686 (4.4%)	20/582 (3.4%)	p=0.47
IRSN	11/686 (1.6%)	19/582 (3.3%)	p=0.08
Autres anti-dépresseurs	26/686 (3.8%)	18/582 (3.1%)	p=0.60
Benzodiazépines	103/686 (15%)	91/582 (15.6%)	p=0.82
Antihistaminiques sédatifs	18/686 (2.6%)	14/582 (2.4%)	p=0.94
Neuroleptiques	49/686 (7.1%)	32/582 (5.5%)	p=0.28
Autres	192/686 (28%)	176/582 (30.2%)	p=0.42

3. Analyse selon le genre

a. Caractéristiques générales

i. Caractéristiques épidémiologiques

1. Effectif

Il y avait 284 hommes et 471 femmes dans notre étude. Pour 3 cas, le sexe était inconnu. Nous les excluons pour les analyses de genre ce qui donne un effectif total de 755. Les hommes représentaient donc 37,6% de l'effectif total et les femmes 62,4%.

2. Âge

Pour les hommes l'âge moyen était de 56 ans, la médiane 55, écart type 18.5. Pour les femmes, l'âge moyen était de 55,4 ans, la médiane 55,5, écart type 21.2. Il n'y avait pas de différence significative (p=0,49).

3. BMI

Pour les hommes, le BMI était indiqué pour 58 cas sur 284 (20,4%). Le BMI moyen était de 23,7 kg/m^2, la médiane 23, écart type 4. Pour les femmes, le BMI était indiqué pour 111 cas sur 471 (23,6%). Le BMI moyen était de 25 kg/m^2, la médiane 25, écart type 6. Il n'y avait pas de différence significative (p=0,11).

ii. Caractéristiques pharmacologiques

1. Molécule

Pour les hommes, 60,6% avaient reçu du zolpidem (172 sur 284) et 39,4% du zopiclone (112 sur 284). Pour les femmes, 63,7% avaient reçu du zolpidem (300 sur 471) et 36,3% du zopiclone (171 sur 471). Il n'y avait pas de différence dans le type de molécule selon le genre (p=0,43).

2. Posologie

Pour les hommes, la posologie moyenne de zolpidem était de 16,2 mg, la médiane 10, écart type 22.9. La posologie moyenne de zopiclone était de 15,7 mg, la médiane 7,5, écart type 36.4. Pour les femmes, la posologie moyenne de zolpidem était de 18,2 mg, la médiane 10, écart type 54.1.
La posologie moyenne de zopiclone était de 10,7 mg, la médiane 7,5, écart type 20.7.
Il n'y avait pas de différence significative, ni pour le zolpidem (p=0,62) ni pour le zopiclone (p=0,26).

3. Durée de traitement

Pour les hommes, la durée de traitement moyenne était de 147,5 jours, la médiane 5, écart type 438.9. Pour les femmes, la durée de traitement moyenne était de 265,5 jours, la médiane 8, écart type 754.1. Il n'y avait pas de différence significative (p=0,49).

iii. Gravité

Pour les hommes, 51,4% des cas étaient considérés comme graves (146/284) et 48,6% des cas étaient considérés comme non-graves (138/284). Pour les femmes, 52,4% des cas étaient considérés comme graves (247/471) et 47,6% des cas étaient considérés comme non-graves (224/471). Il n'y avait pas de différence significative de gravité selon le genre (p=0,84).

iv. Conséquences :

1. Hospitalisation

Pour les hommes, 49,5% des cas renseignés avaient nécessité une hospitalisation (52/105). Pour les femmes, 39,9% des cas renseignés avaient nécessité une hospitalisation (73/183). Il n'y avait pas de différence significative dans la survenue d'une hospitalisation selon le genre (p=0,14).

2. Evolution

Pour les hommes, l'évolution était connue pour 87,7% des cas (249/284). Pour les femmes, l'évolution était connue pour 89% des cas (419/471). 65,1% des hommes avaient eu une guérison sans séquelle (185/284) versus 68,6% chez les femmes (323/471). 2,5% des hommes étaient en cours de guérison (7 cas sur 284) versus 1,3% des femmes (6/471). 0,7% des hommes avaient gardé des séquelles (2 cas sur 284) versus 1,7% des femmes (8/471). 16,2% des hommes n'étaient pas encore rétablis (46 cas sur 284), versus 15% des femmes (70/471). 3.16% des hommes étaient décédés (9/284), versus 2.55% des femmes (12/471). Nous ne trouvions pas de différence significative dans l'évolution selon le genre (p=0,59).

v. Imputabilité

Pour les hommes comme pour les femmes, il n'y avait aucun cas où l'imputabilité était exclue I0 (0%). Pour 58,5% des hommes l'imputabilité était douteuse I1 (166/284) versus 64% des femmes (295/471). Pour 23,6% des hommes, l'imputabilité était plausible I2 (67/284) versus 20,2% des femmes (93/471). Pour 14,4% des hommes, l'imputabilité était vraisemblable I3 (41/284) versus 15% des femmes (69/471). Pour 0,4% des hommes, l'imputabilité était très vraisemblable I4 (1/284) versus 0,9% des femmes (4/471). Enfin, pour 3,2% des hommes, l'imputabilité était non établie (9/284) versus 2,2% des femmes (10/471). Nous ne trouvions pas de différence significative d'imputabilité selon le genre (p=0,55).

b. SOC et PT

i. Analyse selon les SOC

Le nombre total de SOC enregistrés pour les hommes étaient de 404. Pour les femmes, il était de 683.

Les résultats concernant les quatre SOC majoritairement retrouvés montraient que :

-Les affections psychiatriques étaient le SOC le plus retrouvé, et ce dans les 2 sexes. 25% des SOC chez les hommes étaient des affections psychiatriques (101/404) versus 23,5% des SOC chez les femmes (160/683). Il n'y avait pas de différence significative (p=0,6) ;

-Les affections du système nerveux représentaient 21,3% des SOC chez les hommes (86/404) versus 22,1% chez les femmes (151/683). Il n'y avait pas de différence significative (p=0,81) ;

-Les affections gastro-intestinales représentaient 4,5% des SOC chez les hommes (18/404) versus 5,9% des SOC chez les femmes (40/683). Il n'y avait pas de différence significative (p=0,68).

-Les affections de la peau et des tissus sous-cutanés représentaient 8,7% des SOC chez les hommes (35/404) versus 7,5% des SOC chez les femmes (51/684). Il n'y avait pas de différence significative (p=0,56).

Dans les SOC moins retrouvés, nous pouvons tout de même noter que :

-Les affections endocriniennes représentaient 0% des SOC chez les hommes (0/404) alors qu'ils représentaient 0,9% des cas chez les femmes (6/684). La différence n'était pas significative (p=0,09) ;

-Les affections oculaires représentaient 1,5% des SOC chez les hommes (6/404) versus 4% des SOC chez les femmes (27/684). La différence entre les deux groupes était significative (p=0,04).

ii. Analyse selon les PT

Les analyses basées sur les PT montraient les résultats suivants :

-Les SOC affections psychiatriques étaient composés à 29,7% d'état confusionnel (30/101) chez les hommes versus 19,4% chez les femmes (31/160). La différence n'était pas significative (p=0,08).
Il n'existait pas de différence significative selon le genre concernant les autres PT, à savoir les hallucinations (27,7% versus 33% p=0,43), la survenue d'une agitation (18,8% versus 12,5% p=0,22), la pharmacodépendance (9,9% versus 6,25% p=0,4) et le somnambulisme (5% versus 5,6% p=1).

-Les SOC concernant les affections du système nerveux étaient composés majoritairement d'amnésie. 32,6 % des PT de cette catégorie étaient une amnésie chez les hommes (28/86) versus 37,7% chez les femmes (57/151). Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes (p=0,51).
Il n'existait pas de différence significative entre les deux sexes concernant les autres PT, à savoir la somnolence (25% versus 18,5% p=0,79), les céphalées (4,7% versus 7,9% p=0,43) et le coma (8,1% versus 3,3% p=0,19).

-Les PT concernant les SOC affections gastro-intestinales ne montraient pas de différence significative : douleur abdominale (16,7% versus 17,5% p=1), nausée (27,8% versus 27,5% p=1), bouche sèche (11,1% versus 7,5% p=0,64) et diarrhée (11,1% versus 15% p=1).

-Dans le SOC affection endocrinienne, les 6 cas retrouvés chez les femmes correspondaient à 6 cas de galactorrhée/hyperprolactinémie. Il n'y avait aucun cas chez les hommes (0% versus 100% p=1).

Enfin dans la catégorie de SOC affections oculaires, le PT le plus représenté était la diplopie. 50% des PT qui étaient une diplopie chez les hommes (3/6) versus 55,6% chez les femmes (15/27), sans différence significative (p=1).

c. Médicaments associés

Chez les hommes, il y avait en moyenne 2,27 médicaments associés (médiane 2, écart type 2.6) avec le zolpidem ou le zopiclone. Le nombre total médicaments associés étaient de 466. Chez les femmes, il y avait en moyenne 2,35 médicaments associés (médiane 2, écart type 2.4). Le nombre total de médicaments associés était de 800.

Les résultats concernant les médicaments associés les plus souvent retrouvés montraient que :

-Les BZD étaient les molécules les plus représentées. 13,7% des médicaments associés étaient des BZD chez les hommes (64/466), versus 16, 1% chez les femmes (129/800). Il n'y avait pas de différence significative (p=0,29).

-La catégorie des neuroleptiques représentait 7,1% des médicaments associés chez les hommes (33/466) versus 6% chez les femmes (48/800). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (p=0,52).

-La catégorie des inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) représentait 6,7% des médicaments associés chez les hommes (31/466) versus 7,6% chez les femmes (61/800). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (p=0,6).

-La catégorie des bêtabloquants représentait 6% des médicaments associés chez les hommes (28/466) versus 6,1% chez les femmes (49/800). Il n'y avait pas de différence significative (p=1).

Par ailleurs, on peut noter une différence concernant les anti-agrégants plaquettaires. Chez les hommes, cette catégorie représentait 4,3% des médicaments associés (20/466) versus 2,3% chez les femmes (18/800). Cette différence n'était pas significative (p=0,06).

Tableau 4: analyse selon le genre			
Sexe	**Hommes**	**Femmes**	**P-value**
Effectif	284/755 (37,6%)	471/755 (62,4%)	
Age	Moyenne 56 ans, médiane 55, écart type 18.5	Moyenne 55.4 ans, médiane 55.5, écart type 21.2	p=0.49
BMI	Moyenne 23.7 kg/m², médiane 23, écart type 4	Moyenne 25 kg/m², médiane 25, écart type 6	p=0.11
Gravité	146/284 graves (51,4%)	247/471 graves (52,4%)	p=0.84
Hospitalisation	52/105 (49,5 %)	73/183 (39,9 %)	p=0,14
Zolpidem	172/284 (60,6%)	300/471 (63,7%)	p=0,43
Zopiclone	112/284 (39,4%)	171/471 (36,3%)	
Durée	Moyenne 147,5 jours, médiane 5, écart type 438.9	Moyenne 187 jours, médiane 8, écart type 754.1	p=0.49
Imputabilité			p=0.55
Imputabilité exclue I0	0/284 (0 %)	0/471 (0 %)	
Imputabilité douteuse I1	166/284 (58,5%)	295/471 (64%)	
Imputabilité plausible I2	67/284 (23,6%)	93/471 (20,2%)	
Imputabilité vraisemblable I3	41/284 (14,4 %)	69/471 (15%)	
Imputabilité très vraisemblable I4	1/284 (0,4%)	4/471 (0,9%)	
Imputabilité non établie	9/284 (3,2 %)	10/471 (2,2 %)	
Dose			
Zolpidem dose	Moyenne 16,2 mg, médiane 10, écart type 22.9	Moyenne 18,2 mg, médiane 10, écart type 54.1	p=0.62

Zopiclone dose	Moyenne 15,7 mg, médiane 7.5, écart type 36.4	Moyenne 10,7 mg, médiane 7.5, écart type 20.7	p=0.26
Evolution			p=0.59
Guérison sans séquelle	185/284 (65,1%)	323/471 (68,6%)	
Guérison en cours	7/284 (2,5%)	6/471 (1,3%)	
Guérison avec séquelles	2/284 (0,7%)	8/471 (1,7%)	
Sujet non encore rétabli	46/284 (16,2%)	70/471 (15%)	
Décès (sans rapport avec l'effet + en rapport avec l'effet + effet pouvant entrainer le décès + fatal + décès)	9/284 (3,16%)	12/471 (2,55%)	
Inconnu (inconnu + vide)	35/284 (12,3%)	52/471 (11%)	
SOC	Total : 404	Total : 683	
SOC Infections et infestations	3/404 (0,7%)	3/683 (0,4%)	p=0,68
SOC Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclues kystes et polypes)	0/404 (0 %)	0/683 (0 %)	p=1
SOC Affections hématologiques et du système lymphatique	9/404 (2,2 %)	17/683 (2,5%)	p=0,95
SOC Affections du système immunitaire	2/404 (0,5%)	1/683 (0,2%)	p=0,56
SOC Affections endocriniennes	0/404 (0 %)	6/683 (0,9 %)	p=0,09
-Galactorrhée/ Hyperprolactinémie	0/0 (0%)	6/6 (100%)	p=1
SOC Troubles du métabolisme et de la nutrition	8/404 (2 %)	12/683 (1,8%)	p=0,98
SOC Affections psychiatriques	101/404 (25%)	160/683 (23,5%)	p=0,60
-Etat confusionnel	30/101 (29,7%)	31/160 (19,4%)	p=0,08
-Hallucinations (+visuelles et auditives)	28/101 (27,7%)	53/160 (33%)	p=0,43
-Agitation	19/101 (18,8%)	20/160 (12,5%)	p=0,22
-Pharmacodépendance (+ dépendance)	10/101 (9,9%)	10/160 (6,25%)	p=0,4
-Somnambulisme	5/101 (5%)	9/160 (5,6%)	p=1
SOC Affections du système nerveux	86/404 (21,3 %)	151/683 (22,1%)	p=0,81
-Amnésie	28/86 (32,6%)	57/151 (37,7%)	p=0,51
-Somnolence	14/86 (25%)	28/151 (18,5%)	p=0,79
-Céphalée	4/86 (4,7%)	12/151 (7,9%)	p=0,43
-Coma	7/86 (8,1%)	5/151 (3,3%)	p=0,19
SOC Affections oculaires	6/404 (1,5%)	27/683 (4%)	**p=0,04**
-Diplopie	3/6 (50%)	15/27 (55,6%)	p=1

SOC Affections de l'oreille et du labyrinthe	9/404 (2,2%)	11/683 (1,6%)	p=0,62
SOC Affections cardiaques	8/404 (2%)	9/683 (1,3%)	p=0,55
SOC Affections vasculaires	4/404 (1%)	12/683 (1,8%)	p=0,44
SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	10/404 (2,5%)	13/683 (1,9%)	p=0,68
SOC Affections gastro-intestinales	18/404 (4,5%)	40/683 (5,9%)	p=0,68
-Douleur abdominale (+haute et basse)	3/18 (16,7%)	7/40 (17,5%)	p=1
-Nausée	5/18 (27,8%)	11/40 (27,5%)	p=1
-Bouche sèche	2/18 (11,1%)	3/40 (7,5%)	p=0,64
-Diarrhée	2/18 (11,1%)	6/40 (15%)	p=1
SOC Affections hépatobiliaires	9/404 (2,2%)	19/683 (2,8%)	p=0,72
SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané	35/404 (8,7%)	51/683 (7,5%)	p=0,56
-Prurit	7/35 (20%)	11/51 (21,6%)	p=1
-Urticaire	4/35 (11,4%)	10/51 (19,6%)	p=0,38
-Photosensibilité	3/35 (8,6%)	2/51 (3,9%)	p=0,39
-Angio-oedème	4/35 (11,4%)	3/51 (5,9%)	p=0,44
SOC Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	13/404 (3,2%)	17/683 (2,5%)	p=0,60
SOC Affections du rein et des voies urinaires	4/404 (1%)	6/683 (0,9%)	p=1
SOC Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	0/404 (0 %)	0/683 (0 %)	p=1
SOC Affections des organes de reproduction et du sein	10/404 (2,5%)	9/683 (1,3%)	p=0,24
SOC Affections congénitales, familiales et génétiques	0/404 (0 %)	0/683 (0 %)	p=1
SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration	24/404 (5,9%)	61/683 (8,9%)	p=0,1
SOC Investigations	16/404 (4%)	24/683 (3,5%)	p=0,83
SOC Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	20/404 (5%)	26/683 (3,8%)	p=0,45
SOC Actes médicaux et chirurgicaux	0/404 (0 %)	0/683 (0 %)	p=1
SOC Caractéristiques socio-environnementales	2/404 (0,5%)	0/683 (0%)	p=0,14
SOC Problèmes de produit	7/404 (1,7%)	8/683 (1,2%)	p=0,62
Médicaments associés	Total : 466	Total : 800	
Nombres de médicaments associés	Moyenne : 2,27 médicaments, médiane 2, écart type 2.6	Moyenne : 2,35 médicaments, médiane 2, écart type2.4	p=0.67
Statines	14/466 (3%)	28/800 (3,5%)	p=0,75

Antibiotiques	15/466 (3,22%)	24/800 (3%)	p=0,96
IEC	15/466 (3,22%)	15/800 (1,9%)	p=0,19
Sartans	7/466 (1,5%)	15/800 (1,9%)	p=0,79
Bétabloquants	28/466 (6%)	49/800 (6,1%)	p=1
Inhibiteurs calciques	10/466 (2,2%)	22/800 (2,8%)	p=0,63
Diurétiques	18/466 (3,86%)	28/800 (3,5%)	p=0,86
Autres anti-hypertenseurs	3/466 (0,64%)	10/800 (1,3%)	p=0,39
Anti-agrégants plaquettaires	20/466 (4,3%)	18/800 (2,3%)	p=0,06
Héparine	6/466 (1,29%)	9/800 (1,1%)	p=1
NACO	0/466 (0%)	1/800 (0,1%)	p=1
Autres anticoagulants	8/466 (1,7%)	11/800 (1,4%)	p=0,8
IRS	31/466 (6,7%)	61/800 (7,6%)	p=0,6
IMAO	0/466 (0%)	3/800 (0,4%)	p=0,3
ATC	16/466 (3,4%)	34/800 (4,3%)	p=0,57
IRSN	10/466 (2,2%)	20/800 (2,5%)	p=0,84
Autres anti-dépresseurs	21/466 (4,5%)	23/800 (2,9%)	p=0,17
Benzodiazépines	64/466 (13,7%)	129/800 (16,1%)	p=0,29
Antihistaminiques sédatifs	14/466 (3%)	18/800 (2,25%)	p=0,52
Neuroleptiques	33/466 (7,1%)	48/800 (6%)	p=0,52
Autres	133/466 (28,5%)	234/800 (29,3%)	p=0,8

Discussion

Dans notre étude, les EIs les plus déclarés par les MGs avec les Z-drugs étaient les effets psychiatriques et neurologiques. Concernant les cas graves, il y avait plus d'EIs neurologiques (comas), comparé au groupe des cas non-graves. Enfin, nous retrouvions significativement plus d'EIs oculaires chez les femmes que chez les hommes.

1. Analyse des résultats

a. Population générale : résultats de l'étude et comparaison à la littérature

a. Caractéristiques générales

1. Caractéristiques épidémiologiques

L'effectif de notre étude était de 758 cas reportés, sur une période allant de 1987 à 2018.

Dans notre étude, le sex-ratio était de 0,6 avec une majorité de femmes. Cela correspond à la littérature puisque la consommation d'hypnotiques est plus importante chez les femmes (32). Il paraît donc logique qu'il y ait proportionnellement plus d'EIs chez les femmes. Ces résultats sont cohérents, sachant que la prévalence de l'insomnie est plus importante chez les femmes que chez les hommes (33,34).

Dans notre étude, l'âge médian des patients était de 55,5 ans. Selon l'ANSM « les utilisateurs prévalent d'hypnotiques ont un âge médian de 60 ans » (35). Nos données correspondent donc globalement à ce qui était attendu. Il est possible que notre âge médian soit abaissé par rapport à la population générale à cause des cas d'IMV recensés. En effet, dans notre étude, l'âge moyen des patients victimes d'une IMV était de 40.3 ans, avec une médiane de 42 ans. Cela correspond à la littérature comme le montre un travail réalisé sur 2 218 patients qui retrouvait un âge médian de 41 ans chez les patients ayant fait une IMV (avec 63.2% de femmes) (36). Ces données sont confirmées par une autre étude réalisée sur 874 patients, qui retrouvait un âge médian de 39 ans (avec 61% de femmes) (37).

2. Caractéristiques pharmacologiques

La majorité des patients de notre échantillon prenait du zolpidem (62,3%). Cela correspond à la réalité de la prescription puisque le zolpidem était l'hypnotique majoritaire. En effet, en 2015, 328 millions d'unités standards de zolpidem avaient été consommées contre 238 millions pour le zopiclone (35). On ne peut donc pas conclure simplement sur cette plus forte prévalence dans notre étude que le zolpidem soit plus pourvoyeur d'EIs que le zopiclone, puisqu'il est aussi le plus prescrit. Au contraire, une étude a même montré en 2001 qu'il était décrit significativement moins d'EIs avec le zolpidem qu'avec le zopiclone, (31% versus 45%, p=0.004) avec un profil d'EIs globalement similaire (38).

En ce qui concerne la posologie, les doses moyennes relevées étaient supérieures aux recommandations et ce pour les deux molécules. Pour le zolpidem, la dose maximum recommandée est de 10 mg (10). La dose moyenne dans notre étude était de 17,5 mg. Pour le zopiclone, la dose maximum recommandée est de 7,5 mg (11).

Le zolpidem présente une biodisponibilité d'environ 70% lorsqu'il est pris par voie orale. Après la prise d'une dose unique, la concentration plasmatique maximale Tmax est obtenue après 1.4 heure et la demi-vie d'élimination t1/2 est de 2.1 heures (24). Chez la personne âgée, on note une augmentation de la concentration maximale Cmax et de l'aire sous la courbe (AUC), donc avec la nécessité de diminuer la posologie (20).
Le zopiclone présente lui une biodisponibilité d'environ 75% après une prise par voie orale. La concentration plasmatique maximale Tmax est obtenue après 1.6 heures et la demi-vie d'élimination t1/2 est de 3.4 heures. Chez la personne âgée, on note une augmentation de la biodisponibilité, de la t1/2 et l'AUC (20).

La dose moyenne dans notre étude était de 12,5 mg. D'une part, il est possible que la moyenne soit augmentée par la présence des cas d'IMV où les patients ont ingéré des doses importantes de zolpidem ou de zopiclone en une seule prise. En effet, nous avons vu que les patients victimes d'une IMV dans notre étude ont absorbé des doses moyennes de 165.7 mg de zolpidem et de 168.7 mg de zopiclone. D'autre part, l'étude ne s'intéressant qu'aux patients ayant présenté un EI, il peut paraître logique de retrouver une posologie moyenne supérieure aux recommandations. En effet, les EIs liés aux Z-drugs semblent être dose dépendants (6,16). Enfin, pour la durée de traitement, nous étions encore une fois au-delà des recommandations puisque la durée de traitement moyenne relevée dans notre étude était de 172 jours soit 5,7 mois, alors que les recommandations conseillent une durée de 28 jours maximum (10,11).

Cela correspond à la réalité puisque les durées de prescription pour les hypnotiques sont rarement respectées et peuvent s'allonger sur plusieurs années. En France, la durée moyenne d'exposition à ce genre de molécule est de 7 mois selon la HAS (39). De plus, comme nous l'avons vu, il y avait 20 cas de patients souffrant de pharmacodépendance. La durée moyenne de traitement pour ces patients était de 677 jours, ce qui allonge la durée moyenne de traitement de la population générale de notre étude.

Par ailleurs, on remarque que la durée moyenne de traitement par zopiclone (228.2 jours) est plus élevée que celle de zolpidem (140.8 jours). Cela tient en partie au fait que dans notre étude, il existait un cas où la durée de traitement par zopiclone était de 10585 jours, soit 29 ans. Toutefois, la médiane de durée de traitement par zopiclone restait plus élevée que celle de zolpidem (15 jours contre 5 jours).

3. Conséquences et imputabilité

Nous pouvons constater la gravité des EIs reportés dans notre étude puisque 16% des patients avaient été hospitalisés. Ce chiffre atteint même 38% si on ne tient compte que des patients pour lesquels cette information était renseignée. L'évolution a été fatale pour 2.8% des cas, avec 21 cas de décès dans notre étude et 1,3% des patients ont gardé des séquelles.

Les données issues de la littérature décrivent peu d'EIs graves.

Une étude menée en Suisse en 1995 sur 3 ans sur 1972 patients traités par zolpidem n'avait pas rapporté d'EIs « graves » (40). De même, dans une étude menée en Allemagne en 1998 auprès de 16 944 patients traités par zolpidem, 1.1% déclaraient un ou plusieurs EIs. Il s'agissait principalement de nausées, vertiges, malaise, cauchemars, agitation et céphalées. Un seul cas d'EI grave avait été rapporté et aucun décès (41). Enfin, une revue de la littérature de 2005 qualifiait les EIs graves de rares (24).

Plusieurs points expliquent cette différence.

Premièrement, seuls les EIs graves devaient obligatoirement être déclarés jusqu'en 2012 (42). Les EIs non graves sont donc probablement sous-déclarés dans notre étude, ce qui induit un biais de sélection.

Ensuite, les deux études de 1995 et 1998 citées précédemment sont des études post-marketing, faites chez des patients ayant une consommation respectant habituellement les posologies prescrites. Notre population est donc différente de celles de ces études, ce qui rend les comparaisons difficiles. De plus, les critères définissant la gravité d'un EI peuvent différer d'une étude à l'autre et sont potentiellement différents des nôtres. Ils sont d'ailleurs souvent mal définis dans la méthodologie des études. Enfin, notre étude retrouve une faible imputabilité des EIs déclarés pour les Z-drugs. Les EIs définis comme graves sont donc potentiellement liés à d'autres molécules. En effet, pour 36,4% au moins des patients, les hypnotiques semblaient bien être en cause dans les EIs déclarés avec une imputabilité allant de plausible à très vraisemblable.

b. SOC et PT

Les catégories d'affections les plus retrouvées dans notre étude étaient les affections psychiatriques et du système nerveux puis les affections de la peau et du tissu sous-cutané ainsi que les affections gastro-intestinales.

Ces résultats sont assez proches des données présentes dans la littérature. Selon une revue de la littérature de 2000, les principaux EIs rencontrés lors de la prise de zolpidem sont les vertiges, somnolence, céphalées, nausées et dyspepsie. Les affections psychiatriques (notamment épisodes psychotiques (43,44) et distorsions sensorielles (45)) et les affections à type de vomissements et confusion (6) sont plus rares. Cette même revue de la littérature décrivait surtout la présence d'un gout amer dans la bouche, une sécheresse buccale, des difficultés à se lever le matin, la fatigue et des cauchemars comme étant les principaux EIs liés à la prise de zopiclone.

Une étude post marketing portant sur 52 274 sujets montrait en 2005 que les principaux EIs survenant lors de la prise de zolpidem étaient liés à des affections neurologiques (céphalées, vertiges, somnolence) et gastro-intestinales (nausées et vomissements) (24).

Lors d'une seconde étude post marketing portant sur 30 043 sujets, 629 avait rapporté la survenue d'EIs lors de la prise de zolpidem (2.1%). Les principaux EIs décrits étaient des vertiges, hypotension, hypotension orthostatique, céphalées et nausées (24).

Sur les études ne s'intéressant qu'aux personnes âgées, le profil d'EIs est assez similaire, avec des EIs principalement d'ordre neurologique (céphalées, somnolence, cauchemars)(24). Enfin, dans l'étude de l'ANSM, nous retrouvons une majorité d'EIs neuropsychiatriques, notamment amnésie antérograde(46,47), altération des fonctions psychomotrices (47) et troubles du comportement. Des EIs graves, à type de comas et overdose, sont aussi décrits dans la littérature (48,49).

c. Médicaments associés

Les 3 classes de médicaments associés les plus retrouvées étaient les BZDs, les IRSs et les neuroleptiques. Il est logique de retrouver ces médicaments puisqu'ils sont indiqués pour traiter des pathologies également pourvoyeuses de troubles du sommeil : anxiété, syndrome dépressif, etc.

Il a par exemple été estimé que 90% des patients présentant un épisode dépressif majeur souffrent aussi de troubles du sommeil (50). De plus, l'insomnie est décrite comme un EI fréquent de la plupart des IRS (51). A contrario, leurs EIs peuvent s'ajouter (somnolence, sédation excessive) et conduire à la survenue d'une plus importante iatrogénie médicamenteuse.

Concernant les BZDs, une revue de la littérature a montré une augmentation des effets sédatifs, de courte durée, lors de la prise concomitante de zolpidem et diazepam ou lorazepam. Concernant les neuroleptiques, une légère diminution de la vigilance lors de la co-administration d'haloperidol et zolpidem chez des volontaires sains a été retrouvée. Cette revue décrit également une majoration des effets sédatifs lors de la prise concomitante d'alcool (52). Cependant, la prise d'alcool ne figurait pas toujours parmi les données disponibles à la réalisation de notre étude.

Par ailleurs, des interactions médicamenteuses ont été décrites avec les Z-drugs, notamment avec des molécules agissant sur le SNC. Le zolpidem et le zopiclone sont principalement dégradés en métabolites inactifs au niveau hépatique via le CYP3A4, puis éliminés par les urines, les fèces et la bile. L'administration concomitante d'autres médicaments agissant sur le CYP3A4 (qu'ils soient inducteurs ou inhibiteurs), peut être source d'interactions médicamenteuses(16). Une étude de 1998 a montré que l'association de zolpidem avec des IRS et des antidépresseurs tricycliques pouvait être responsable d'hallucinations (53).

Une revue de la littérature de Hesse et al. en 2003 s'était intéressée aux interactions médicamenteuses survenant lors de la prise de zolpidem et zopiclone (52). Concernant les antidépresseurs de la famille des IRSs, il n'avait pas été retrouvé d'interaction s'exprimant cliniquement entre zolpidem et fluoxetine ni entre zolpidem et sertraline. En revanche, pour cette dernière association, les auteurs précisent qu'il a été retrouvé chez la femme une augmentation de Cmax avec diminution de t1/2, qui pourrait sur le long cours s'exprimer cliniquement.

b. Gravité : résultats de l'étude et comparaison à la littérature

a. Caractéristiques générales

1. Caractéristiques épidémiologiques

La gravité des EIs liés aux Z-drugs peut être très diverse, allant d'un simple prurit à des troubles de la vigilance potentiellement graves. Nous avons voulu rechercher des facteurs prédictifs de gravité d'un EI.

Il n'y avait pas de différence d'âge entre nos deux groupes. Ce résultat est en désaccord avec les données du rapport de l'ANSM de 2017 qui précisait que pour les BZDs et apparentés, « les risques d'EIs graves sont accrus chez le sujet âgé » (8). Ils présentent du fait de leur âge plus de comorbidités et sont donc plus souvent polymédiqués. Le risque d'interactions est donc plus élevé. De plus, il existe chez le sujet âgé une diminution de la filtration glomérulaire(54), pouvant dans certains cas être responsable d'un phénomène d'accumulation de la molécule, avec potentiellement une majoration des EIs.

Comme nous l'avons vu plus haut, il est possible que les cas d'IMVs baissent la moyenne d'âge des cas graves. En effet, ces patients sont tous classés en EIs graves et ont une moyenne d'âge de 40,3 ans. De plus, la gravité des EIs n'était pas liée au sexe ni au BMI.

2. Caractéristiques pharmacologiques

Il n'y avait significativement pas plus d'EIs graves avec l'une ou l'autre des deux molécules. Entre nos deux groupes, graves et non graves, les posologies de zolpidem étaient très proches.

Cependant, une différence plus importante était présente concernant les posologies de zopiclone, mais elle restait non significative (15,8 mg versus 9,45 mg, p=0.09). La durée de traitement n'était pas significativement différente entre les 2 groupes.

3. Conséquences

Les conséquences de la survenue d'EIs différaient entre nos deux groupes, de façon significative. Ce résultat tient à la définition même de ceux-ci.

Certaines caractéristiques, comme la nécessité d'une hospitalisation, la survenue de séquelles ou le décès du patient servaient à définir la gravité d'un EI. Il y avait donc par définition plus de cas d'hospitalisation, plus de séquelles et de décès dans le groupe des cas graves. La cohérence interne de l'étude est donc respectée.

Les sujets sont plus souvent non encore rétablis dans le groupe des cas non graves. Les EIs étant déclarés par les MGs, ils ne sont pas tous déclarés au même moment de la prise en charge. Par exemple, un EI grave ayant nécessité une hospitalisation et des investigations complémentaires sera déclaré a posteriori, alors qu'un EI non grave pourra être déclaré immédiatement sans attendre la résolution du problème, et sans que l'on sache vraiment comment il évoluera.

Les guérisons sans séquelles étaient plus fréquentes dans le groupe des cas graves. Etant donné le type d'EIs déclaré dans la catégorie des cas non graves, on peut imaginer que dans le groupe des cas non

graves, un bon nombre de sujets non encore rétablis évolueraient ensuite dans la catégorie de guérison sans séquelles si la déclaration avait été faite plus tardivement.

Enfin, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'imputabilité des EIs.

b.SOC et PT

Notre étude retrouvait significativement plus d'affections du système nerveux dans le groupe des cas graves.

Les affections du système nerveux comprenaient principalement les cas d'amnésie, somnolence, céphalées et comas. Parmi ces EIs, les cas de coma ont le plus de poids statistique, car on les retrouve plus présents dans le groupe des cas graves, de façon très significative (8,2% versus 0%, p=0.004). Par définition, ces cas étaient graves.

Cependant, pour les cas d'amnésie (38,3% versus 31,2%, p=0,32), somnolence (15,8% versus 20,4%, p=0,57) et céphalées (4,8% versus 9,7%, p=0,23), aucune différence significative n'existait entre les deux groupes.

Là encore, ces résultats s'expliquent en partie par la définition de nos deux groupes et valident la cohérence interne de l'étude.

Les affections psychiatriques représentaient le deuxième SOC principal de notre population initiale, et ne différaient pas entre les deux groupes (21,5% versus 26,2%, p=0,08). Selon l'étude de l'ANSM de 2017, les affections psychiatriques représentent 17% des EIs graves des hypnotiques (8). Nos résultats sont proches avec 21.5%.

Il existait significativement plus de troubles du métabolisme et de la nutrition parmi les cas graves (2,9% versus 0,6%, p=0,05). Ces troubles comprenaient majoritairement des cas d'hyponatrémie et de déshydratation. L'hyponatrémie pouvant être responsable de symptômes neurologiques graves avec troubles de la vigilance, ces cas mènent logiquement à une hospitalisation. De plus, hyponatrémie et déshydratation peuvent être sous diagnostiquées dans les cas traités en ambulatoire et n'ayant pas bénéficié d'investigations biologiques.

Il existait deux types d'affections significativement plus retrouvées dans le groupe des cas non graves : les affections de la peau et du tissu sous-cutané (5,9% versus 10,2%, p=0,01) et les affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (1,5% versus 4,1%, p=0,01). Les affections de la peau et du tissu sous-cutané comprenaient notamment des cas de prurit, urticaire, angiœdème et photosensibilité. Ces EIs sont assez peu spécifiques des molécules étudiées. Hormis l'angio-œdème, ces EIs sont la plupart du temps bénins, rapidement résolutifs et ne nécessitent pas de prise en charge hospitalière.

A noter que sept cas d'angio-œdème ont été décrits dans notre étude. Cet EI est décrit dans la littérature, il fait partie des EIs découverts lors des études post marketing du zolpidem (16). Sur les sept cas de notre étude, six prenaient du zopiclone. Il est donc possible que cette molécule soit aussi pourvoyeuse de cet EI. D'autant plus que sur ces six patients, seulement un avait un IEC en association dans son traitement. Or, on sait que les IEC et les ARA II sont pourvoyeurs d'angio-œdèmes (55). Cela n'explique donc pas les cinq autres cas.

Les affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif comprenaient majoritairement des myalgies puis des sensations de faiblesse musculaire, des arthralgies et une augmentation des CPK. Dans une revue de la littérature de 2016, Schroeck et al. décrivaient les myalgies comme étant l'un des

principaux EIs associés à la prise de zolpidem (16) avec les céphalées, les nausées et les infections des voies aériennes supérieures.

c. Médicaments associés

Il n'y avait pas de différence significative dans le nombre moyen de médicaments pris en association avec les deux molécules (2,3 versus 2,2, p=0,26).

Parmi les classes thérapeutiques les plus fréquemment associées, il ressortait que la présence d'anticoagulants (parmi fluindione, warfarine, acénocoumarol et phénindione) était significativement plus importante dans le groupe des cas graves (2,2% versus 0,7%, p=0,03). En revanche, pour ces quatre molécules prises individuellement, aucun lien significatif n'était retrouvé : fluindione (1,3% vs 0,3% p=0,07), warfarine (0,4% versus 0,2% p= 0,63), acénocoumarol (0,3% versus 0,2%, p=1), et phénindione (0,1% versus 0%, p= 1). Dans la littérature, il a été montré que la warfarine n'avait pas d'effets sur la pharmacodynamie du zolpidem (24).

L'âge pourrait être une explication à cette différence. En effet, les patients traités par anticoagulants sont globalement plus âgés que la moyenne. Selon un rapport de l'ANSM de 2014, l'âge moyen des patients sous AVK en 2013 était de 73.7 ans (56), ce qui est supérieur à l'âge moyen de notre population d'étude, qui était de 55.4 ans.

Néanmoins, l'impact est faible dans notre étude, comme en témoigne l'absence de lien retrouvé entre la gravité des EIs et l'âge.

En ce qui concerne les médicaments associés, nous ne retrouvions pas de différence significative. Pourtant, la littérature atteste bien d'un lien entre la gravité des EIs et les associations médicamenteuses. Par exemple, des EIs plus graves sont décrits lorsque les Z-drugs sont associées (à des doses excédant les doses recommandées) à d'autres dépresseurs du SNC, pouvant être responsables de coma et de décès(16).

c. Genre : résultats de l'étude et comparaison à la littérature

a. Caractéristiques générales

1. Caractéristiques épidémiologiques

Les cas d'EIs reportés concernent en majorité des femmes (62,4%).

Comme nous l'avons déjà vu, cela s'explique en partie par la consommation plus importante d'hypnotiques chez les femmes. De plus, les différentes études sur les EIs des Z-drugs s'intéressent peu à l'impact du genre sur la survenue de ces EIs. Pourtant, des données pharmacologiques montrent que l'absorption d'une même quantité de Z-drugs entraîne chez les femmes des concentrations plasmatiques plus élevées (57). On pourrait donc s'attendre à ce qu'à doses comparables, les femmes présentent plus d'EIs. D'ailleurs, tous médicaments confondus, il a été observé qu'un nombre plus important d'EIs serait décrit chez les femmes (58). De plus, d'un point de vue biologique, il a été montré que la clairance du zolpidem est plus basse chez les femmes que chez les hommes, c'est une des raisons pour laquelle les concentrations plasmatiques sont plus importantes chez les femmes (59,60). Or, les posologies recommandées en France sont identiques dans les deux sexes. Néanmoins, il n'a pas été prouvé que cette différence biologique se traduise par une proportion plus importante d'EIs chez la femme (57,61,62). Malgré cela, la Food and Drug Administration (FDA), avait demandé en 2013 d'abaisser les doses recommandées de zolpidem chez les femmes, en se basant sur ces données pharmacocinétiques (23).

Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative dans l'âge entre les deux groupes.

Pour le BMI, le BMI moyen des femmes étaient légèrement plus élevé. Dans la population générale, c'est plutôt l'inverse qui est habituellement retrouvé avec un IMC des hommes en moyenne un point plus élevé que celui des femmes (63). Mais cette différence n'était pas significative dans notre étude (23,7 versus 25, p=0,11).

2. Caractéristiques pharmacologiques

Nous ne retrouvions pas de différence significative dans le type de molécule selon le sexe : zolpidem (60,6% versus 63,7%) et zopiclone (39,4% versus 36,3%) (p=0,43).

En ce qui concerne la posologie moyenne, nous ne retrouvions pas de différence significative, ni pour le zolpidem (16,2 mg versus 18,2 mg, p=0,62), ni pour le zopiclone (15,7 mg versus 10,7 mg, p=0,26). Pour la durée de traitement moyenne, il n'y avait pas de différence significative (147,5 jours versus 187, p=0,49).

On voit donc qu'il n'y a aucune différence selon le genre pour les caractéristiques pharmacologiques. Cela correspond aux recommandations en France qui ne font pas de différence entre un homme et une femme pour la prescription des hypnotiques. Comme nous l'avons vu plus haut, cela a évolué aux Etats-Unis.

3. Conséquences

En ce qui concerne les conséquences de ces EIs, nous ne retrouvions pas de différence selon le genre. Il n'y avait pas plus de cas « graves » (51,4% versus 52,4%, p=0,84), ni d'hospitalisation (49,5% versus 39,9%, p=0,14) dans un groupe par rapport à l'autre. Nous ne retrouvions pas de différence significative non plus dans l'évolution (p=0,59). Enfin, en ce qui concerne l'imputabilité nous ne trouvions pas non plus de différence entre les deux groupes (p=0,55).

b.SOC et PT

Les deux SOC majoritairement retrouvés étaient les affections psychiatriques et les affections neurologiques. Cela correspondait à la littérature et aux attentes prévisibles selon le mode d'action des hypnotiques. Si nous nous intéressons plus en détail aux PT pour affiner l'analyse, nous constatons qu'il y avait plus d'état confusionnel chez les hommes que chez les femmes (29,7% versus 19,4%, p=0,08). On peut imaginer qu'une étude avec plus de cas auraient pu permettre de retrouver une différence significative. Pour les autres PT majoritaires, nous ne retrouvions pas de différence significative entre les deux groupes.

Dans notre étude, nous ne retrouvions pas de différence significative dans la survenue de ces SOC majoritaires selon le sexe. Pour le SOC affections endocriniennes, nous trouvions une différence entre les deux groupes même si elle n'était pas significative (0% versus 0,9%, p=0,09). Nous pouvons donc envisager qu'une différence existe mais que notre étude manquait de puissance pour la prouver de manière significative. Les six cas retrouvés chez les femmes correspondaient à des épisodes de galactorrhée. Cet EI n'est pas connu pour les Z-drugs. Nous n'avons trouvé aucun article y faisant mention. Plus probablement, la présence de cette galactorrhée est liée à des médicaments pris en association avec l'hypnotique. Par exemple, deux patientes prenaient un antidépresseur tricycliques, or c'est un EI reconnu de cette classe médicamenteuse (64). Une autre patiente recevait du citalopram qui a aussi été suspecté de pouvoir donner cet effet (65).

Enfin, nous trouvions une différence significative dans la survenue d'affections oculaires avec une fréquence plus importante chez les femmes (1,5% versus 4%, p=0,04). La majorité des cas correspondait à une diplopie. C'est un EI dont nous avons trouvé une occurrence dans la littérature (66). Nous avons aussi trouvé le cas d'une diplopie avec une benzodiazépine, le lorazépam (67). Pour cet EI, il est donc possible pharmacologiquement que les Z-drugs en soient responsables, même si c'est

un EI rare. Cependant, nous n'avons trouvé aucune explication pour cette occurrence plus importante chez les femmes.

c. Médicaments associés

Il n'y avait pas de différence significative dans le nombre moyen de médicaments pris en association avec les hypnotiques (2,27 versus 2,35 p=0,67). Nous ne retrouvions pas de différence dans la présence ou non de médicaments associés entre les deux groupes pour les médicaments majoritairement présents.

Cependant, nous trouvions une différence avec une présence plus importante d'antiagrégants plaquettaire chez les hommes (4,3% versus 2,3%, p=0,06). Cette différence est marquée mais non significative et s'explique dans la littérature. En effet, les anti-agrégants plaquettaire ont pour indication le traitement et la prévention de la récidive de maladie cardiovasculaire (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral par exemple) (68,69). Il est donc logique que l'on retrouve une présence plus importante de ces traitements chez les hommes puisque la prévalence de ces maladies est plus importante chez eux. Ainsi en 2014, selon l'institut de veille sanitaire de santé publique, il y a eu 921 644 patients hospitalisés pour maladies cardio-vasculaires. Sur ces 921 644 patients, 57,7% étaient des hommes (531 331/921 644)(70).

2. Limites et biais

a. Faible niveau preuve

Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive basée sur une série de cas. Il s'agit par conséquent d'une étude avec un niveau de preuve faible de niveau 4.

b. Analyse statistique basée sur des données déclaratives

Le recueil des données était souvent incomplet avec de nombreuses données manquantes. Les données les plus absentes concernaient les données morphologiques (taille, poids, BMI pour 77.9% des cas), la durée de traitement (42.6% des cas) et la présence ou non d'une hospitalisation (absente dans 62% des cas). De plus, il y avait un biais de sélection puisque jusqu'en 2011 seule la déclaration des cas graves était obligatoire. Cela a changé depuis la loi du 29 décembre 2011 (42) qui précise dans son article 28 que tout EI suspecté d'être lié à un médicament doit être déclaré.

c. Sous-notification

Même s'il existe une obligation légale en la matière (26), seulement 5% des EIs liés aux médicaments seraient déclarés en médecine générale, comme l'ont montré Moride et al. (58) Nous pouvons aussi citer l'étude de Hazell et al. (71) qui trouve un taux de sous-déclaration de 94%. Il existe donc là aussi un biais de sélection. Ainsi, l'effectif de notre étude paraît faible en comparaison de la consommation très importante d'hypnotiques en France et de la fréquence attendue d'EIs.

Par exemple, une étude portant sur 20 513 patients estimait à 9.2% le taux de patients traités par zopiclone 7.5 mg/j décrivant des EIs (72).

d. Imputabilité

L'analyse de notre échantillon montre que l'imputabilité était souvent faible. En effet, elle était qualifiée de « douteuse » dans 60.9% des cas (462/758) et elle n'était « très vraisemblable » que pour 0.7% des cas (5/758). Cependant, les cas où l'imputabilité était exclue ont été retirés de l'analyse.

Conclusion

On voit donc que les Z-drugs ne sont pas des médicaments anodins. Ils peuvent être responsables d'EIs, parfois graves, voire de décès. Comme pour toute autre molécule, leur prescription doit être le fruit d'une réflexion menée avec le patient en prenant en compte le rapport entre les bénéfices attendus et les risques possibles.

Notre étude n'a pas permis de démontrer de différence majeure dans la survenue des EIs selon le genre. Comme nous l'avons vu, il existe pourtant des différences de pharmacocinétique qui pourraient potentiellement entraîner plus d'EIs chez les femmes. Certains pays ont même adapté leurs recommandations en ce sens. Les essais cliniques sont donc à poursuivre dans ce domaine.

De plus, il serait intéressant d'approfondir les études de comparaison entre zolpidem et zopiclone, afin de rechercher des différences dans leur profil d'EIs.

La pharmacovigilance est d'une importance primordiale pour la sécurité des patients. Il est important que les professionnels de santé continuent à y contribuer activement. L'analyse de ces cas peut permettre de mettre en évidence des EIs qui étaient inattendus lors de la commercialisation du médicament.

Bibliographie

1. Institut National du Sommeil et de la Vigilance. 19e journée du sommeil. [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: https://institut-sommeil-vigilance.org/archives/

2. Worley SL. The Extraordinary Importance of Sleep. Pharm Ther. déc 2018;43(12):758-63.

3. Institut National du Sommeil et de la Vigilance. Enquête sommeil 2015 [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: https://www.opinion-way.com/fr/sondage-d-opinion/sondages-publies/insv-enquete-sommeil-2015-conference-de-presse-15-mars-2016/viewdocument.html

4. Sanger DJ. The pharmacology and mechanisms of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. CNS Drugs. 2004;18 Suppl 1:9-15; discussion 41, 43-5.

5. Darcourt G, Pringuey D, Sallière D, Lavoisy J. The safety and tolerability of zolpidem--an update. J Psychopharmacol Oxf Engl. 1999;13(1):81-93.

6. Wagner J, Wagner ML. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. Sleep Med Rev. déc 2000;4(6):551-81.

7. Haute Autorité de Santé. Benzodiazépines hypnotiques au long cours : un intérêt thérapeutique limité [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1756665/fr/benzodiazepines-hypnotiques-au-long-cours-un-interet-therapeutique-limite

8. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines : point d'Information [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information

9. Touitou Y. [Sleep disorders and hypnotic agents: medical, social and economical impact]. Ann Pharm Fr. juill 2007;65(4):230-8.

10. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit : ZOLPIDEM ACTAVIS 10 mg. [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64004164&typedoc=R

11. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit : ZOPICLONE EG 7,5 mg. [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60976557&typedoc=R

12. Holm KJ, Goa KL. Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. Drugs. avr 2000;59(4):865-89.

13. Noble S, Langtry HD, Lamb HM. Zopiclone. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. Drugs. févr 1998;55(2):277-302.

14. Bateson AN. The benzodiazepine site of the GABAA receptor: an old target with new potential? Sleep Med. 1 janv 2004;5:S9-15.

15. Solomon VR, Tallapragada VJ, Chebib M, Johnston G a. R, Hanrahan JR. GABA allosteric modulators: An overview of recent developments in non-benzodiazepine modulators. Eur J Med Chem. 23 mars 2019;171:434-61.

16. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhalts KE, Gee ME, Vollmer KA, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. Clin Ther. nov 2016;38(11):2340-72.

17. Johnston GAR. GABAA receptor pharmacology. Pharmacol Ther. janv 1996;69(3):173-98.

18. Davies M, Bateson AN, Dunn SM. Molecular biology of the GABA(A) receptor: functional domains implicated by mutational analysis. Front Biosci J Virtual Libr. 1 sept 1996;1:d214-233.

19. Nutt DJ, Stahl SM. Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABAA receptor modulators as hypnotics. J Psychopharmacol Oxf Engl. nov 2010;24(11):1601-12.

20. Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnosedatives: zaleplon, zolpidem and zopiclone. Clin Pharmacokinet. 2004;43(4):227-38.

21. Site du collège national de pharmacologie médicale. Benzodiazépines [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines

22. Greenblatt DJ, Roth T. Zolpidem for insomnia. Expert Opin Pharmacother. avr 2012;13(6):879-93.

23. Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol. juin 2013;9(2):155-62.

24. Swainston Harrison T, Keating GM. Zolpidem: a review of its use in the management of insomnia. CNS Drugs. 2005;19(1):65-89.

25. Site du collège national de pharmacologie médicale. Hypnotiques : benzodiazépines et apparentés. [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hypnotiques-benzodiazepines-et-apparentes

26. Article R5121-170 du code de la santé publique. Code de la santé publique.

27. MedDRA. Guide d'introduction à MedDRA version 22.0. [Internet]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_22_0_french.pdf

28. Article R5121-152 du code de la santé publique. Code de la santé publique.

29. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. [Mehtod for determination of undesirable effects of drugs]. Therapie. juin 1978;33(3):373-81.

30. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. Therapie. avr 1985;40(2):111-8.

31. Cercle de Reflexion sur l'Imputabilite, Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, et al. [Update of the French drug reaction assessment method]. Therapie. déc 2011;66(6):517-25.

32. Lechevallier-Michel N, Berr C, Fourrier-Réglat A. Incidence and characteristics of benzodiazepine use in an elderly cohort: the EVA study. Therapie. déc 2005;60(6):561-6.

33. Soares CN, Murray BJ. Sleep disorders in women: clinical evidence and treatment strategies. Psychiatr Clin North Am. déc 2006;29(4):1095-113; abstract xi.

34. Peretti-Watel P, Legleye S, Baumann M, Choquet M, Falissard B, Chau N, et al. Fatigue, insomnia and nervousness: gender disparities and roles of individual characteristics and lifestyle factors among economically active people. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. sept 2009;44(9):703-9.

35. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France en 2015. [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/28274caaaf04713f0c280862555db0c8.pdf

36. Richard A. Intoxications médicamenteuses volontaires: analyse descriptive des filières de soins. [en ligne] Thèse d'exercice : Médecine : Grenoble. [cité 3 avr 2019]; Disponible sur: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00739111/document

37. Société française de médecine d'urgence. Epidémiologie des intoxications médicamenteuses volontaires accueillies dans un service d'urgence. [Internet]. [cité 5 avr 2019]. Disponible sur: https://www.sfmu.org/upload/70_formation/02_eformation/02_congres/Urgences/urgences2011/donnees/communications/resume/resume_315.htm

38. Tsutsui S, Zolipidem Study Group. A double-blind comparative study of zolpidem versus zopiclone in the treatment of chronic primary insomnia. J Int Med Res. juin 2001;29(3):163-77.

39. Haute autorité de santé. Troubles du sommeil : stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées. Questions / réponses. [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/question-reponses_benzos.pdf

40. Ganzoni E, Santoni JP, Chevillard V, Sébille M, Mathy B. Zolpidem in insomnia: a 3-year post-marketing surveillance study in Switzerland. J Int Med Res. févr 1995;23(1):61-73.

41. Hajak G, Bandelow B. Safety and tolerance of zolpidem in the treatment of disturbed sleep: a post-marketing surveillance of 16944 cases. Int Clin Psychopharmacol. juill 1998;13(4):157-67.

42. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé | Legifrance [Internet]. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2011/12/29/2011-2012/jo/texte

43. Ansseau M, Pitchot W, Hansenne M, Gonzalez Moreno A. Psychotic reactions to zolpidem. Lancet Lond Engl. 28 mars 1992;339(8796):809.

44. Markowitz JS, Rames LJ, Reeves N, Thomas SG. Zolpidem and hallucinations. Ann Emerg Med. févr 1997;29(2):300-1.

45. Pies RW. Dose-related sensory distortions with zolpidem. J Clin Psychiatry. janv 1995;56(1):35-6.

46. Canaday BR. Amnesia possibly associated with zolpidem administration. Pharmacotherapy. août 1996;16(4):687-9.

47. Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol. juin 2013;9(2):163-71.

48. Garnier R, Guerault E, Muzard D, Azoyan P, Chaumet-Riffaud AE, Efthymiou ML. Acute zolpidem poisoning--analysis of 344 cases. J Toxicol Clin Toxicol. 1994;32(4):391-404.

49. Lovett B, Watts D, Grossman M. Prolonged coma after eszopiclone overdose. Am J Emerg Med. juill 2007;25(6):735.e5-6.

50. Neylan TC. Treatment of sleep disturbances in depressed patients. J Clin Psychiatry. 1995;56 Suppl 2:56-61.

51. Grimsley SR, Jann MW. Paroxetine, sertraline, and fluvoxamine: new selective serotonin reuptake inhibitors. Clin Pharm. nov 1992;11(11):930-57.

52. Hesse LM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Clinically important drug interactions with zopiclone, zolpidem and zaleplon. CNS Drugs. 2003;17(7):513-32.

53. Elko CJ, Burgess JL, Robertson WO. Zolpidem-associated hallucinations and serotonin reuptake inhibition: a possible interaction. J Toxicol Clin Toxicol. 1998;36(3):195-203.

54. Rainfray M, Richard-Harston S, Salles-Montaudon N, Emeriau JP. Les effets du vieillissement sur la fonction rénale et leurs implications en pratique médicale. 2000;6.

55. Masson E. Angio-oedèmes iatrogènes : rôle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (sartans) [Internet]. EM-Consulte. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/62207/figures/angio-oedemes-iatrogenes-role-des-inhibiteurs-de-l

56. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance : rapport. [Internet]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf

57. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Singh NN, Steinberg F, Roth T, Moline ML, et al. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem following sublingual administration. J Clin Pharmacol. mars 2014;54(3):282-90.

58. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. Br J Clin Pharmacol. févr 1997;43(2):177-81.

59. Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL, Wright CE, Durol AL, Harrel-Joseph LM, et al. Comparative kinetics and response to the benzodiazepine agonists triazolam and zolpidem: evaluation of sex-dependent differences. J Pharmacol Exp Ther. mai 2000;293(2):435-43.

60. Olubodun JO, Ochs HR, von Moltke LL, Roubenoff R, Hesse LM, Harmatz JS, et al. Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: possible modulation by testosterone in men. Br J Clin Pharmacol. sept 2003;56(3):297-304.

61. Verster JC, Roth T. Gender differences in highway driving performance after administration of sleep medication: a review of the literature. Traffic Inj Prev. 2012;13(3):286-92.

62. Roehrs TA, Roth T. Gender Differences in the Efficacy and Safety of Chronic Nightly Zolpidem. J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med. mars 2016;12(3):319-25.

63. Institut national de la statistique et des études économiques. L'obésité en France : les écarts entre catégories sociales s'accroissent. [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/1280848

64. Base de données publique des médicaments. Notice patient : ANAFRANIL 10 mg. [Internet]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69273510&typedoc=N

65. Türkoğlu S. Citalopram-Induced Galactorrhea in an Adolescent. Clin Neuropharmacol. déc 2016;39(6):331.

66. Alves M, Miranda A, Narciso MR, Mieiro L, Fonseca T. Diplopia: a diagnostic challenge with common and rare etiologies. Am J Case Rep. 13 avr 2015;16:220-3.

67. Lucca JM, Ramesh M, Parthasarathi G, Ram D. Lorazepam-induced diplopia. Indian J Pharmacol. 2014;46(2):228-9.

68. Base de données publique des médicaments. Notice patient : KARDEGIC 75 mg. [Internet]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64755969&typedoc=N

69. Base de données publique des médicaments. Notice patient : CLOPIDOGREL EG 75 mg. [Internet]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67088979&typedoc=N

70. Santé publique France. Dossiers thématiques : maladies cardio-neuro-vasculaires. [Internet]. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/Introduction

71. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. Drug Saf. 2006;13.

72. Allain H, Delahaye C, Le Coz F, Blin P, Decombe R, Martinet JP. Postmarketing surveillance of zopiclone in insomnia: analysis of 20,513 cases. Sleep. oct 1991;14(5):408-13.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen de l'UFR de Santé

ANNÉE DE SOUTENANCE : 2019
NOM ET PRÉNOM DES AUTEURS : François Compagnon et Axel Peschet

TITRE DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :

EFFETS INDÉSIRABLES DES Z-DRUGS : ANALYSE DES CAS NOTIFIÉS PAR LES MÉDECINS GÉNÉRALISTES DANS LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :

Introduction : Le zolpidem et le zopiclone, aussi connues comme z-drugs, sont indiquées pour traiter les troubles sévères du sommeil. L'objectif de cette étude est de déterminer le profil d'effets indésirables (EIs) des patients prenant ces molécules et d'analyser les EIs en fonction de leur gravité puis en fonction du genre.
Matériel et méthode : Les données sont issues d'une série de cas, correspondant aux notifications spontanées réalisées par les MGs et enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance.
Résultats : De 1987 et 2018, 758 cas d'EIs ont été déclarés, avec 472 patients traités par zolpidem (62.3 %) et 286 par zopiclone (37.7 %). Les déclarations concernaient 284 hommes (37.5 %) et 471 femmes (62.1%). Les EIs les plus retrouvés étaient les affections psychiatriques et neurologiques. 395 cas étaient considérés comme graves (52.1 %) et 363 comme non graves (47.9%). Dans le groupe des cas graves, les affections neurologiques étaient plus nombreuses que dans le groupe des cas non-graves (p=0.01). Nous retrouvions plus d'EIs oculaires chez les femmes que chez les hommes (p=0.04).
Conclusion : Notre étude montre que les EIs sous z-drugs peuvent être nombreux et parfois graves. Les MGs doivent être encouragés à déclarer davantage les EIs afin qu'ils soient mieux connus avec ces molécules.

MOTS-CLÉS : zolpidem, zopiclone, effet indésirable, pharmacovigilance, gravité, genre

TITRE DE LA THÈSE EN ANGLAIS :

ADVERSE EFFECTS OF Z-DRUGS: ANALYSIS OF CASES DECLARED BY GENERAL PRACTITIONERS TO THE NATIONAL PHARMACOVIGILANCE DATABASE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS :

Introduction: Zolpidem and zopiclone, also known as z-drugs, are indicated for the treatment of severe sleep disorders. The objective of this study is to determine the adverse effects (AEs) profile of the patients taking these drugs and to analyze the AEs according to their severity and then according to the gender.
Material and method: The data come from a series of cases, corresponding to spontaneous declarations made by general practitioners registered in the national pharmacovigilance database.
Results: From 1987 to 2018, 758 cases of AEs were reported, with 472 patients treated with zolpidem (62.3%) and 286 with zopiclone (37.7%). The statements concerned 284 men (37.5%) and 471 women (62.1%). The most common AEs were psychiatric and neurological conditions. 395 cases were considered severe (52.1%) and 363 were non-severe (47.9%). In the group of severe cases, neurological conditions were more numerous than in the group of non-severe cases (p = 0.01). We found more ocular AEs in women than in men (p = 0.04).
Conclusion: Our study shows that AEs with z-drugs can be numerous and sometimes severe. General practitioners should be encouraged to declare AEs more so that they are better known with these drugs.

KEY WORDS : zolpidem, zopiclone, adverse effects, pharmacovigilance, severity, gender