HAL
open science

EFFETS DE LA PRISE DE MEDICAMENTS PSYCHOTROPES ET DE L'AGE DU CONDUCTEUR SUR LA CONDUITE, L'EVEIL ET LES FONCTIONS ATTENTIONNELLES. I. EFFET DOSE D'UN ANALGESIQUE, II. EFFET COMBINE D'UNE DOSE D'ANALGESIQUE ET D'UN HYPNOTIQUE.

Jean-Noël Amato

To cite this version:

Jean-Noël Amato. EFFETS DE LA PRISE DE MEDICAMENTS PSYCHOTROPES ET DE L'AGE DU CONDUCTEUR SUR LA CONDUITE, L'EVEIL ET LES FONCTIONS ATTENTIONNELLES. I. EFFET DOSE D'UN ANALGESIQUE, II. EFFET COMBINE D'UNE DOSE D'ANALGESIQUE ET D'UN HYPNOTIQUE.. Physiologie [q-bio.TO]. Université de Caen, 2011. Français. NNT : . tel-00597555

HAL Id: tel-00597555

https://theses.hal.science/tel-00597555v1

Submitted on 1 Jun 2011

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.

UNIVERSITE de CAEN BASSE-NORMANDIE

Faculté de Médecine

École doctorale Normande Biologie Intégrative, Santé, Environnement

THÈSE

Présentée par
M. Jean-Noël Amato

et soutenue le
17-03-2011.

En vue de l'obtention du

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ DE CAEN

Spécialité Physiologie, Biologie des Organismes, Populations, Interactions
Arrêté du 7 août 2006

Titre

EFFETS DE LA PRISE DE MEDICAMENTS PSYCHOTROPES ET DE L'AGE DU CONDUCTEUR SUR LA CONDUITE, L'EVEIL ET LES FONCTIONS ATTENTIONNELLES.
I. EFFET DOSE D'UN ANALGESIQUE,
II. EFFET COMBINE D'UNE DOSE D'ANALGESIQUE ET D'UN HYPNOTIQUE.

MEMBRES du JURY

M. Claude Marin-Lamellet, Directeur de recherche, IFSTTAR	Rapporteur
M. Stéphane Espie, Directeur de recherche, IFSTTAR	Rapporteur
Mme Michèle Moessinger, Chargée de Recherche, Renault s.a.s.	
Mme Marie-Laure Bocca, Maître de conférences, Université Paris-Sud	
Mme Catherine Berthelon, Directrice de recherche, IFSTTAR	Co-directrice de thèse
M. Pierre Denise, Professeur, Université de Caen	Directeur de thèse

UNIVERSITE de CAEN BASSE-NORMANDIE

Faculté de Médecine

École doctorale Normande Biologie Intégrative, Santé, Environnement

THÈSE

Présentée par
M. Jean-Noël Amato

et soutenue le
17-03-2011.

En vue de l'obtention du

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ DE CAEN

Spécialité Physiologie, Biologie des Organismes, Populations, Interactions
Arrêté du 7 août 2006

Titre

EFFETS DE LA PRISE DE MEDICAMENTS PSYCHOTROPES ET DE L'AGE DU CONDUCTEUR SUR LA CONDUITE, L'EVEIL ET LES FONCTIONS ATTENTIONNELLES.
I. EFFET DOSE D'UN ANALGESIQUE,
II. EFFET COMBINE D'UNE DOSE D'ANALGESIQUE ET D'UN HYPNOTIQUE.

MEMBRES du JURY

M. Claude Marin-Lamellet, Directeur de recherche, IFSTTAR	Rapporteur
M. Stéphane Espie, Directeur de recherche, IFSTTAR	Rapporteur
Mme Michèle Moessinger, Chargée de Recherche, Renault s.a.s.	
Mme Marie-Laure Bocca, Maître de conférences, Université Paris-Sud	
Mme Catherine Berthelon, Directrice de recherche, IFSTTAR	Co-directrice de thèse
M. Pierre Denise, Professeur, Université de Caen	Directeur de thèse

A la mémoire de ma grand-mère
A la mémoire de mon père
A ma mère
A mon frère et ma belle-sœur
A mon grand-père

Remerciements

Je remercie les Professeurs Stéphane Espié et Claude Marin-Lamellet pour l'honneur qu'ils m'ont fait d'accepter de porter leur regard expert sur mon manuscrit. Je remercie également Marie-Laure Bocca et Michèle Moessinger qui ont accepté d'être membres du jury de ma thèse.

Je remercie vivement le Professeur Pierre Denise pour son accueil chaleureux au sein du Laboratoire de Physiologie, pour son écoute, sa disponibilité malgré sa charge de travail et ses encouragements. Qu'il daigne par ce présent travail recevoir un premier signe de ma gratitude et de mon estime.

Je tiens à remercier très chaleureusement Catherine Berthelon pour avoir accepté de me co-diriger durant ces années de thèse. Pour l'opportunité qu'elle m'a offerte, pour son implication, son soutien dans la direction de ce travail et pour ses encouragements. Il faudrait plus que ce présent manuscrit pour exprimer ma reconnaissance.

Je remercie plus particulièrement Marie-Laure Bocca, qui dans l'ombre et au quotidien a grandement participé à la réalisation de ce travail.

Ma pensée va à Christophe Boujon et Olivier Coubard. Le premier m'a formé aux sciences cognitives et à la psychologie, le second a toujours cru en mon potentiel. Tous deux m'ont transmis le goût de la recherche.

Je tiens à adresser ma reconnaissance à différents chercheurs que j'ai eu l'honneur de rencontrer ou avec qui j'ai pu discuter ou travailler, ils sont des modèles pour moi : René Amalberti, Jean-Michel Hoc, Christophe Quaireau, Zoï Kapoula, Olivier Houdé, Florence Zerillo et Alain Lieury.

Je suis très reconnaissant à Joël Eschaas-Tourné de m'avoir initié à Excel VBA, ainsi qu'à Sullivan Marie pour son accueil, son soutien et son aide précieuse dans les premières années de cette thèse.

La plupart des expériences de cette thèse ont été réalisées au Centre Hospitalo-Universitaire de Caen, dans le cadre d'une collaboration avec les Professeurs Hervé Normand et Antoine

Coquerel, que je tiens à remercier pour leur accueil, leur disponibilité et pour avoir mis à notre disposition leurs installations, leur savoir-faire et une partie de leur équipe. Mes remerciements vont ensuite à Gérard Marie qui pendant 6 longs mois d'expérimentation intervenait quotidiennement le soir chez des sujets pour installer le système ambulatoire de polysomnographie. Je remercie plus particulièrement Véronique Lelong-Boulouard, pour son enthousiasme, son entière disponibilité, et ses relectures critiques des mes premiers travaux scientifiques.

Une partie des analyses de la seconde expérimentation a, également, été réalisée dans le cadre d'une collaboration avec le Professeur Francis Eustache de l'Unité 923 de l'INSERM. Mes remerciements vont, en particulier, à Patrice Clochon pour son investissement dans le traitement des EEG de cette thèse et Franck Doidy pour son enthousiasme, son entière disponibilité et son soutien.

Mes remerciements vont ensuite à l'ensemble des sujets qui ont accepté de venir et revenir passer mes expérimentations.

Merci à Stéphane Besnard pour sa joie de vivre et sa grande disponibilité. J'ai pris beaucoup de plaisir également à travailler aux côtés de Gaëlle Quark, Sébastien Moussay et Nicolas Bessot.

Ils ont été nombreux à me remotiver dans des moments-clés de mon parcours de doctorant. Je pense en particulier à Fabrice Vienne, Michèle Gilbot, Joël Yerpez, Patrice Aknin mais aussi Cecile Coquelet, Sylvanie Godillon, Magali Jaffard, Justine Hoel et Nicolas Louveton. Un grand merci pour leurs encouragements. Un grand merci également à toutes les personnes que j'ai côtoyées et que je ne puis prénommer individuellement au département Mécanisme d'Accident à Salon de Provence. Merci à vous tous !

Je souhaite remercier vivement toute *la fine équipe* du laboratoire de Physiologie INSERM ERI 27, en particulier Guillaume Vignaux et Michaël Marais, mes compagnons de thèse et de pauses café souvent salvatrices. Mes remerciements vont ensuite à Marie-Laure Machado pour son amitié, ses relectures et tant d'autres choses.

Ma reconnaissance à toutes les personnes qui ont bien voulu porter leur regard scientifique sur des versions préliminaires du manuscrit, en particulier Audrey Dugué qui a revu une bonne partie des statistiques présentées dans ce travail.

Ma reconnaissance et mes remerciements à trois personnes qui ont été très importantes dans la réalisation de ce travail : Lorène Schmitt qui a sacrifié des après midi de ses vacances pour relire et corriger mes fautes, Agathe Stachejko qui a sacrifié des soirées pour me relire et me corriger, et enfin Geoffrey Marcaggi pour son soutien et son écoute dans mes moments de doute. Leur amitié et leur soutien ont beaucoup compté pour moi et le demeurent encore.

Une pensée à toutes celles et ceux qui ont fait souffler un vent d'humanité sur ces années de thèse : Annick Marie, Jocelyne Hamelin, Béatrice Desgranges, Chantal Chavoix, Bruno Philoxene, Yannick Liegard, Gwenaelle Huet, Eloïse Mataguez & Sébastien Tanguy, Amaury de Longcamp, Jean Jacquet & Laurence Picard, Joy Perrier, Marion Hay, Benjamin Leglinel, Edit Francko & Olivier Joly, Clément Bougard, Julien Galisson, Emilie Boudet, Aurélien Scauri, Nicolas Leroux, Jonathan Villette, Donoxti Baylon, Sandrine Cattenoy, Sandrine Dupont-Rocher, Pierre-Alexandre Chapon, Ségolène Daret, Giovanny Boutemy, Céline Ampe et François Ampe, Carla Sonnic & François Barth, Tony Branger, Damien Louis, Mickael Laisney & Peggy Quinette, Marlène Bioteau, Valentine Guyard & Philippe Begon et Patrice Patoureau... Je ne peux que regretter de n'avoir pas suffisamment profité de leurs sourires et de leur amitié.

Une pensée pour des personnes particulières, qui ont contribué par leur présence, leur amitié et leur soutien à la réalisation de se travail : Le Docteur Charlotte Barbier, le Docteur Maxime Montagne, le Docteur Martin Hitier, le Docteur Jean-Marc Constans, le Docteur François Lechertier, le Docteur Manuela Kamsu et le Docteur Marie-Aude Thelint.

J'aimerais exprimer également toute ma gratitude au Docteur Flore Chevasson, je pense qu'elle comprendra ici son importance jusqu'au dernier moment.

Ce travail est aussi celui de ma famille qui n'a cessé de m'encourager.

Un grand Merci à vous tous !

Financement

Cette thèse a été financée par l'Institut National de Recherche sur les Transports et leur Sécurité* (INRETS) et la région Basse-Normandie (2007-2010).

* Au 1er Janvier 2011, l'INRETS et le LCPC ont fusionné pour donner naissance à l'IFSTTAR Institut Français des Sciences et Technologies des Transports, de l'Aménagement et des Réseaux.

Table des matières

Table des matières 1

Liste des abréviations et des acronymes. 6

Liste des publications issues de cette thèse. 9

Articles, Chapitres d'ouvrages 9

Communications 9

Conduite automobile et psychotropes 13

INTRODUCTION Générale 13

OBJECTIFS et présentation 21

CADRE THÉORIQUE 23

Chapitre 1 : La situation de conduite automobile. 24

1.1 La conduite automobile. 24

1.2 La modélisation de la conduite automobile. 26

1.3 Paramètres pertinents d'évaluation des effets des médicaments en conduite réelle : La situation de conduite autoroutière monotone. 34

1.4 Synthèse : la situation de conduite automobile. 47

Chapitre 2 : La vigilance. 49

2.1 La vigilance : polysémie du terme. 49

2.2 La conduite automobile, une situation commune qui s'apparente à une situation de maintien d'éveil. 56

2.3 Électroencéphalographie et épreuves subjectives comme mesure de l'éveil. 67

2.4 Synthèse : la vigilance et l'éveil. 77

Chapitre 3 : Les analgésiques, le cas codéine - paracétamol (Codoliprane®). 78

3.1 Pharmacologie. 79

3.2 Effet du Codoliprane® sur le comportement. 84

3.3 Effet du Codoliprane® sur l'éveil. 90

3.4 Effet du Codoliprane® sur la conduite automobile. 92

3.5 Synthèse : Codoliprane®. 100

Chapitre 4 : Les hypnotiques, le cas du zolpidem (Stilnox®). 101

4.1 Pharmacologie. 102

4.2 Effet du Stilnox® sur le comportement. 105
4.3 Effet du Stilnox® sur l'éveil diurne : mesuré par des tests itératifs d'endormissement. 110
4.4 Effet du Stilnox® sur la conduite automobile. 111
4.5 Synthèse : Stilnox® 121
Chapitre 5 : Les interactions médicamenteuses. 123
5.1 Principes pharmacologiques : « l'homotopie » du zolpidem et de la codéine en association au paracétamol. 124
5.2 Principes comportementaux : l'usage et le mésusage du zolpidem et de la codéine en association au paracétamol. 128
5.3 Effets sur la conduite automobile : l'usage et le mésusage du zolpidem et de la codéine associée au paracétamol. 129
5.4 Synthèse de l'interaction médicamenteuse entre le zolpidem et la codéine associée au paracétamol. 131
HYPOTHÈSES 132
MÉTHODOLOGIE 135
Méthodologies Générales et particulières. 135
Chapitre 6 : Matériel et méthodes communs aux deux expériences. 136
6.1 Les sujets. 136
6.2 Matériel expérimental utilisé et mesures effectuées. 138
6.3 Procédure expérimentale commune. 146
6.4 Traitements statistiques. 148
Chapitre 7 : Matériel et méthode spécifiques à chaque expérience. 149
7.1 Les sujets. 149
7.2 L'électroencéphalographie (expérimentation 2). 150
7.3 Description et mise en œuvre des scénarios (expérimentation 2). 154
7.4 L'ANT (Attentional Network Test) (expérimentation 2). 160
7.5 L'épreuve des codes de la WAIS, l'épreuve de barrage de Zazzo (expérimentation 2). 165
7.6 Les protocoles expérimentaux. 166
7.7 Les variables statistiques traitées. 167
RÉSULTATS 170
Chapitre 8 : Résultats de l'expérience 1. 172
8.1 Les sujets 172
8.2 Données sur le sommeil des sujets. 174
8.3 Mesures subjectives. 175

8.4 Mesures objectives. 181

8.5 Synthèse des résultats de l'expérience 1 : effets aigus d'une prise matinale de différentes doses thérapeutiques de Codoliprane® chez des sujets jeunes et sains. 190

Chapitre 9 : Résultats de l'expérience 2. 192

9.1 Les sujets 192

9.2 Données sur le sommeil des sujets. 194

9.3 Mesures subjectives. 198

9.4 Mesures objectives. 203

9.5 Synthèse des résultats de l'expérience 2 : effets résiduels d'une prise vespérale de 10mg de zolpidem, après une nuit « normale » associé aux effets aigus d'une prise matinale de 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol, chez des sujets matures, entre 55 et 65 ans, et en bonne santé. 256

Chapitre 10 : Comparaison des résultats des expériences 1 & 2, en fonction de l'âge sous l'effet d'une dose identique associant la codéine et le paracétamol. 261

10.1 Données sur le sommeil des sujets. 261

10.2 Mesures subjectives. 263

10.3 Mesures objectives. 268

10.4 Synthèse des résultats : effets aigus d'une prise matinale de 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol, en fonction de l'âge, après une nuit « normale ». 280

Conduite automobile et psychotropes 283

DISCUSSION 283

Les effets aigus d'une à trois fois la dose thérapeutique admise en une seule administration matinale de l'association codéine-paracétamol chez des sujets jeunes et sains. 284

Les effets résiduels d'une dose vespérale de 10mg de zolpidem et effets aigus d'une dose matinale et thérapeutique de 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol chez des adultes entre 55 et 65 ans, sains. 289

Effets du vieillissement et effet aigus d'une dose thérapeutique, matinale et minimale de l'association codéine-paracétamol. 295

Conduite automobile et psychotropes 298

CONCLUSION 298

PERSPECTIVES 300

Résumé 304

Résumé long : 304

ANNEXES 308

Annexe 1 : Tableau de comparaison entre tâche de vigilance, situation de maintien d'éveil et tâche de conduite automobile. 308

Annexe 2 : Tableau des principaux types d'ondes électroencéphalographique..... 309

Annexe 3 : Spécificité d'évaluation de l'éveil par l'électroencéphalographie pour l'étude des effets des médicaments. 310

Annexe 4 : Évaluation de l'éveil par l'électroencéphalographie avant, pendant et après une épreuve de conduite automobile. 311

Annexe 5 : Feuille des critères d'inclusion/exclusion des sujets matures. 316

Annexe 6 : Exemple de résultats de l'absorptiométrie radiographique. 319

Annexe 7 : Exemple d'échelle visuelle analogique concernant le niveau d'éveil subjectif..... 320

Annexe 8 : Échelle d'anxiété d'Hamilton..... 321

Annexe 9 : Résultats des évaluations subjectives avec les échelles analogiques visuelles, chez les sujets « jeunes » dans l'expérimentation sur l'effet des doses de Codoliprane®..... 322

Annexe 10 : Scores et valeurs HSD des évaluations subjectives avec les échelles analogiques visuelles, chez les sujets « jeunes » dans l'expérimentation sur l'effet des doses de Codoliprane®, en fonction du moment de passation. 330

Annexe 11 : Position moyenne des véhicules et valeurs HSD, chez les sujets « jeunes » dans l'expérimentation sur l'effet des doses de Codoliprane®. 331

Annexe 12 : Résultats des évaluations subjectives avec les échelles analogiques visuelles, chez les sujets « matures » dans l'expérimentation sur l'effet d'interaction entre un Stilnox® en prise vespérale et une dose de Codoliprane® le lendemain matin. 332

Annexe 13 : Scores et valeurs HSD des évaluations subjectives avec les échelles analogiques visuelles, chez les sujets « matures » dans l'expérimentation sur l'effet d'interaction entre un Stilnox® en prise vespérale et une dose de Codoliprane® le lendemain matin, en fonction du moment de passation..... 340

Annexe 14 : Valeurs HSD en fonction des traitements administrés, chez les sujets « matures » dans l'expérimentation sur l'effet d'interaction entre un Stilnox® en prise vespérale et une dose de Codoliprane® le lendemain matin. 341

Annexe 15 : Valeurs HSD, pour l'amplitude des SDLP, en fonction des traitements administrés, chez les sujets « matures » dans l'expérimentation sur l'effet d'interaction entre un Stilnox® en prise vespérale et une dose de Codoliprane® le lendemain matin. 342

Annexe 16 : Valeurs HSD de l'ANT en fonction des traitements administrés aux sujets « matures » dans l'expérimentation sur l'effet d'interaction entre un Stilnox® en prise vespérale et une dose de Codoliprane® le lendemain matin. 343

Annexe 17 : Amato, J.-N., Marie, S., Lelong Boulouard, V., Coquerel, A., Berthelon, C., Loilier, M., Denise, P . et Bocca, M.-L. *Does codeine/paracetamol impair driving performance in healthy volunteers?* Clinical Pharmacology and Therapeutics. 346

Table des illustrations 377

Liste des tableaux. 377
Liste des photographies. 380
Liste des figures. 380
BIBLIOGRAPHIE 388

Liste des abréviations et des acronymes.

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé
ANOVA	ANalysis Of VAriance
ANT	Attentional Network Test : test des réseaux attentionnels
BZ	benzodiazépine
cod	codéine
cod-para	codéine-paracétamol
Codoliprane®	association de codéine et de paracétamol
DE	Durée d'Enregistrement
DPQ	Scénario dit de queue de poisson
DRUID	Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines
DSP	Densité Spectrale de Puissance
EDA	Études Détaillées d'Accident
EEG	Électroencéphalographie
ESS	Epworth Sleepiness Scale : échelle de somnolence d'Epworth
EVA	Échelle Visuelle Analogique
FEU	Scénario de l'arrêt brutal du véhicule suivi à un feu tricolore
FFT	Fast Fourier Transformation
GABA	acide γ aminobutyrique
GEE	Equations d'Estimations Généralisées
HSD	Honestly Significant Difference
KSS	Karolinska Sleepiness Scale : échelle de somnolence de Karolinska
ICADTS	International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety
INSEE	Institut National des Statistiques et des Études Économiques
ITG	Scénario dit du véhicule coupant la trajectoire
NNT	Number Needed to Treat
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

ONISR	Observatoire National Interministériel de Sécurité Routière
OR	Odds Ratio
Oz	Électrodes médio-occipitales postérieures
para	paracétamol
pla	placebo
PMT	Scénario dit du piéton masqué traversant
PO	Électrodes pariéto-occipitales
PVT	Psychomotor Vigilance Task
RR	Risque Relatif
RT	Reaction Time, voir TR
SDLP	Standard Deviation of Lateral Position
sdlp	standard deviation lane position
SMR	Rapport Standardisé de Mortalité
SNC	Système Nerveux Central
Stilnox®	zolpidem (10mg)
TAG	Scénario dit de tourne à gauche
TR	Temps de Réaction
TST	Total Sleep Time : temps total de sommeil diminué des éveils intrasommeils.
Vintra	Variables intra-individuelles
Vdép	Variables dépendantes
VQS	Scénario dit du véhicule sortant de stationnement
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
YO	Yeux Ouverts
YF	Yeux Fermés
Zolpi	zolpidem

Liste des publications issues de cette thèse.

Articles, Chapitres d'ouvrages

(Soumis) Amato, J.-N., Marie, S., Lelong Boulouard, V., Coquerel, A., Berthelon, C., Loilier, M., Denise, P . et Bocca, M.-L. *Does codeine/paracetamol impair driving performance in healthy volunteers ?* Clinical Pharmacology and Therapeutics

Amato, J.-N., Denise, P ., Berthelon, C. et Bocca, M.-L. **(2011)**. *Étude de l'effet de doses d'Analgésiques sur les comportements de conduite automobile de sujets jeunes.* In Guilbot, M. (Eds.). La pluridisciplinarité au service d'une meilleure compréhension de l'insécurité routière. Actes des séminaires du département Mécanismes d'Accidents. Volume 3**.** Actes de l'IFSTTAR. pp.33-50.

Bocca, M.-L., Marie, S., Lelong-Boulouard, V., Bertran, F., Couque, C., Desfemmes, T., Berthelon, C., Amato, J.-N., Moessinger, M., Paillet-Loilier, M., Coquerel, A., Denise, P. **(2010)**. *Zolpidem and zopiclone impair similarly monotonous driving performance after a single nighttime intake in aged subjects*. Psychopharmacology, 214(3), pp.699-706.

Communications

Communications internationales avec actes et comité de lecture :

2010 **The tri-annual meeting of the International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety, T2010,** Oslo, 22-26 Août 2010, communication orale : *Combined effects of zolpidem and codoliprane on simulated driving* ; auteurs : Bocca, M.-L., Amato, J.-N., Marie, S., Loilier, M., Lelong Boulouard, V., Denise, P. et Berthelon, C.

2010 **The tri-annual meeting of the International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety, T2010,** Oslo, 22-26 Août 2010, communication orale : *1 to 3 therapeutics doses of codeine/paracetamol did not impair driving performance in monotonous surrounding in healthy young volunteers* ; auteurs : Bocca, M.-L., Amato, J.-N., Marie, S., Berthelon, C., Loilier, M., Coquerel, A., Lelong Boulouard, V. et Denise, P.

2009 **International Traffic Medecine Association, 21th World Congress,** La Haye, 26-29 Avril 2009, poster : *Effects of analgesics doses on driving performance* ; auteurs : Amato, J.-N., Marie, S., Berthelon, C., Lelong Boulouard, V., Denise, P. et Bocca, M.-L.

Communications nationales avec actes et comité de lecture :

2011 **Journée de la Recherche Clinique,** Caen, 18 Mars 2011, communication orale : *Combined effects of zolpidem and codeine/paracetamol on simulated driving performance, and alertness, in healthy middle aged volunteers.* ; auteurs : Amato, J.-N., Bocca, M.-L., Berthelon, C. et Denise, P.

communication affichée : *Effet de la privation de sommeil partielle sur la performance de conduite automobile monotone, simulée, chez des internes d'Anesthésie-Réanimation.* ; auteurs : Arzalier-Daret, S., Amato, J.-N., Bocca, M.-L., Denise, P. et Hanouz, J.-L.

2010 **Séminaire doctorant INRETS-MA**, Salon de Provence, communication orale : *Conduite automobile et Vigilance : aspects comportementaux et études EEG* ; auteurs : Amato, J.-N., Berthelon, C., et Denise, P.

2010 **Journée de la Recherche Clinique,** Caen, 9 Mars 2010, poster : *Étude des effets de différentes doses thérapeutiques de codéine sur le comportement de conduite automobile de sujets jeunes au moment du pic théorique de concentration plasmatique.* ; auteurs : Amato, J.-N., Marie, S., Berthelon, C., Lelong Boulouard, V., Coquerel, A., Denise, P . et Bocca, M.-L.

2009 **Séminaire doctorant INRETS-MA**, Salon de Provence, communication orale : *Étude de l'effet de doses d'Analgésiques sur les comportements de conduite automobile de sujets jeunes* ; auteurs : Amato, J.-N., Marie, S., Berthelon, C., Lelong Boulouard, V., Denise, P . et Bocca, M.-L.

(À donné lieu à une publication acceptée en 2011)

2009 **Congrès de Physiologie, de Pharmacologie et de Thérapeutique,** Marseille, 15-17 Avril 2009, poster : *Up to 3 doses of codoliprane did not impair driving performance in healthy young volunteers* ; auteurs : Amato, J.-N., Marie, S., Berthelon, C., Lelong Boulouard, V., Denise, P . et Bocca, M.-L.

Manifestations scientifiques

2011 **11ème Journée du Sommeil,** Caen, 18 Mars 2011, communication orale : *Effets de médicaments sur la performance de conduite. Evaluations objectives et subjectives de l'Eveil.* ; auteurs : Amato, J.-N., Perrier, J., Lericollais, R., Berthelon, C., Bocca, M.-L. et Denise, P.

2010 **13ème Journée de l'École Doctorale Normande de Biologie Intégrative, Santé & Environnement**, communication orale : *Therapeutic doses of codeine/paracetamol did not impair monotonous driving performance in healthy young volunteers* ; auteurs : Amato, J.-N., Marie, S., Lelong Boulouard, V., Berthelon, C., Coquerel, A., Loilier, M., Denise, P . et Bocca, M.-L.

2009 **12ème Journée de l'École Doctorale Normande de Biologie Intégrative, Santé & Environnement**, poster : *Effects of codeine and paracetamol on simulated driving* ; auteurs : Amato, J.-N., Marie, S., Berthelon, C., Lelong Boulouard, V., Denise, P . et Bocca, M.-L.

Conduite automobile et psychotropes

INTRODUCTION Générale

Les accidents corporels ont coûté à l'État en 2008, en soins médicaux : 13,3 milliards d'euros, néanmoins le coût total de l'insécurité routière est estimé à 24,70 milliards d'euros pour 2008 (y compris la remise en état des infrastructures).[1]

Au premier janvier 2010, la population française comptait 64,7 millions d'habitants dont un quart est âgé de moins de 20 ans. En France, en 2009, la Délégation à la sécurité et à la circulation routières comptait 40 millions de personnes titulaires du permis B[2]. Une fois obtenu, le permis de conduire est valide à vie si le titulaire ne commet pas d'infractions entraînant sa suspension, son retrait ou son annulation. Ce qui laisse supposer qu'une majorité de français en âge de conduire sont titulaires du permis B.

L'ensemble de ses données accidentologiques et démographiques montrent que la sécurité routière reste un enjeu de santé publique avec un coût important. Elles ne donnent pas ou peu d'informations sur les causes des accidents. L'alcool est le plus souvent cité mais les médicaments et les pathologies engendrent également de nombreux accidents et l'influence des psychotropes[3], excepté l'alcool, lors de la survenue d'un accident, est rarement prise en compte.

Sur le plan de l'accidentologie, l'essentiel des données officielles est issu des fiches du Bulletin d'Analyse d'Accident Corporel qui sont remplies par les forces de l'ordre après chaque accident corporel. Selon l'Observatoire National Interministériel de Sécurité Routière (ONISR) en 2008, sur les routes de France (métropole plus DOM) il y a eu 76 767 accidents

[1] Ministère de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement durable et de la Mer en charge des Technologies vertes et des Négociations sur le climat. Sécurité routière (2010, 28/01/2010). « Le bilan de l'accidentologie de l'année 2008. ». [Consulté le 14 mai 2010]
Disponible sur : http://www.securiteroutiere.equipement.gouv.fr/rubrique.php3?id_rubrique=266

[2] Délégation à la sécurité et à la circulation routières (2010, non renseignée). « Site officiel sur le Permis de conduire. » [Consulté le 14 mai 2010]. Disponible sur : http://permisdeconduire.gouv.fr/

[3] Selon le dictionnaire Larousse 2010 : « Se dit d'une substance chimique (alcool, médicament, etc.) qui agit sur le psychisme ». Selon Jean Delay, en 1957, « On appelle psychotrope, une substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, qui […] est susceptible de modifier l'activité mentale [psychique], sans préjuger du type de cette modification. ». 1. Delay, J. and P. Deniker, *Psycho-pharmacologie et médicaments psychiatriques.* Acquisitions médicales récentes, 1957: p. 195-207.

corporels dont 4 092 accidents mortels. Le nombre de tués à trente jours s'élevait à 4 443. Il y a eu 36 179 blessés hospitalisés et 60 726 blessés légers ce qui porte le nombre total de blessés à 96 905. Les données montrent une importance accrue du risque pour les 20-24 ans : ils représentent 12,5% de la population française mais 26,6% des personnes tuées sur la route. Les jeunes de 18 à 24 ans se tuent proportionnellement plus la nuit (59% contre 45% pour le reste de la population) et le week-end (39% contre 35%). L'ONISR a montré, également, une plus forte « gravité » des accidents des plus de 65 ans du fait de leur plus grande vulnérabilité physique à des chocs. Enfin, les femmes ont environ trois fois moins de risque d'être tuées et deux fois moins d'être blessées dans un accident de la route que les hommes.

Le seul psychotrope pris en compte dans les données officielles d'accidentologie est l'alcool. La consommation de ce psychotrope est réglementée par le Code de la route depuis 1958[4] et les textes relatifs à la conduite sous l'influence de l'alcool ont ainsi fait l'objet de nombreuses adaptations en fonction des comportements des automobilistes, des modifications des politiques de sécurité routière et des progrès des connaissances scientifiques. Les études épidémiologiques évaluant la responsabilité des médicaments psychotropes dans les accidents de la voie publique fournissent des résultats difficiles à interpréter. Elles indiquent que l'usage de psychotropes augmente le risque d'accident, mais aucune donnée n'est disponible sur le nombre de décès attribuables en France aux médicaments psychotropes.

Roverato (2010) a chiffré le nombre de tués et d'accidents sur les autoroutes. 153 personnes ont trouvé la mort et 1 103 accidents ont été recensés sur les autoroutes de France en 2009 [2]. Suite à une enquête approfondie, il estime que « la somnolence au volant est la première cause d'accident sur le réseau autoroutier » (p.3). Dans 65% des accidents de somnolence, le véhicule est seul en cause et fait une sortie de route. Lors d'une enquête nationale (2009) auprès de 40 000 conducteurs ayant emprunté le réseau autoroutier français, 4% des répondants avouaient avoir eu un « presque accident » sur l'année écoulée du fait d'un état de somnolence au volant[5].

Corroborant ces résultats, une étude récente, en accidentologie clinique effectuée a partir d'Enquête Détaillé d'Accident (EDA), a permis de mettre en évidence que 11% des

[4] Ordonnance n° 58-1216 du 15 décembre 1958.
[5] Ramené aux 35 millions d'automobilistes circulant chaque année sur autoroute, cela représente environ 1,5 millions de conducteurs qui ont été exposés à un « presque accident ».

conducteurs présentaient une défaillance attribuable à une baisse de *vigilance*[6] (somnolence) et 34,3% présentaient une défaillance explicable par un facteur attentionnel (« *inattention* »). Cette étude montre que les accidents liés à une baisse de vigilance se produisent dans 77,1% des cas lors d'une tâche se limitant au guidage du véhicule. Les causes de la chute plus ou moins brutale du niveau de vigilance correspondent principalement à un endormissement (63%) qui s'explique dans la majorité des cas par la fatigue et/ou la prise de produits psychoactifs. Ces accidents touchent tous les conducteurs sans différence de sexe, ni d'âge et ont lieu principalement tôt le matin ou la nuit. Ils ont lieu sur des itinéraires faciles (autoroutes, chaussées larges et confortables dans tous les cas), et l'ambiance dans l'habitacle est toujours neutre [3]. Ces résultats qualitatifs corroborent d'un côté les relations qui s'instaurent entre les baisses de vigilance et la monotonie de la tâche à réaliser, mais d'un autre côté ils attestent également que la consommation de psychotropes à un impact sur la vigilance.

Dans les dix prochaines années, 25% des conducteurs d'automobiles devraient avoir plus de 50 ans [4]. D'après des projections basées sur des hypothèses modérées, le nombre de personnes âgées de 65 ans et plus qui était de 7,8 millions en 1990, dépassera les 13 millions en 2020. Entre 1999 et 2020, des experts estiment que la population des femmes conductrices de plus de 70 ans sera multipliée par 4 et celle des hommes conducteurs multipliée par 2 [5]. La consommation importante de médicaments psychotropes chez cette population est un fait avéré ; Legrain (2005) rappelle que les personnes âgés de 65 ans et plus représentent 16% de la population française, et 39% de la consommation de médicaments [6]. Or si la prévalence de problème d'anxiété et de dépression est reconnue chez les personnes âgées, il n'y a pas forcément d'adéquation entre l'état clinique, l'indication thérapeutique et la prescription. Il s'avère en outre que leurs consommations de médicaments psychotropes s'échelonnent très souvent sur plusieurs années marquant ainsi une chronicité dans l'usage qui va à l'encontre des indications en concernant la plupart. Cet état de fait est désigné comme une socialisation de la consommation ces produits chez les personnes âgées [7, 8]. La proportion des consommateurs passe de 7% chez les 15-34 ans, à 14% chez les 35-54 ans, à 25% chez les 55 ans et plus. Ces chiffres montrent qu'un quart des futurs acheteurs de voitures auront plus de 50 ans et un quart des consommateurs de médicaments psychotropes ont plus de 55 ans.

[6] « *Vigilance* » est employée dans cette étude [3] au sens « d'un État d'activation du cortex cérébral pendant la phase de veille du cycle nycthéméral. ».

Il est fréquemment évoqué que la France fait partie du peloton de tête des pays consommateurs de médicaments benzodiazépiniques. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS ou Afssaps) estimait qu'en France 63,5 millions de boites d'hypnotiques et sédatifs ont été vendus en 1997, contre 57,3 millions en 1991, soit une augmentation de 10,8% [9] ; depuis 1998 les ventes des hypnotiques et sédatifs se maintiennent à un même niveau, cependant les experts de l'AFSSAPS estiment qu'entre 1998 et 2008 « la consommation des hypnotiques et sédatifs a un peu diminué » (p.115 [10]). La consommation de psychotrope est toujours une question de santé publique comme le montre une des questions posées au Sénat début 2010 : « *L'arrêté du 1er avril 2008 visait à mieux encadrer la prescription et la délivrance de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet d'un mésusage, […]. M. X souhaiterait donc savoir quel est le bilan dressé, deux ans après cet arrêté, sur la consommation des psychotropes en France et quelles sont les actions des pouvoirs publics pour informer la population sur les dangers des psychotropes […] qui peuvent être dommageables à la santé de leurs consommateurs.* » (JO Sénat du 18/02/2010, p. 362).

Concernant les médicaments psychotropes, l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies estime, en décembre 2009[7], le nombre d'usagers de médicaments psychotropes en France métropolitaine parmi les 12-75 ans à 8,9 millions de consommateurs occasionnels[8] et 3,8 millions de consommateurs réguliers[9]. Près de quatre adultes sur dix (37%) déclarent avoir déjà pris un médicament psychotrope au cours de leur vie, et un cinquième (19%) indique l'avoir fait au cours de l'année écoulée. Les femmes sont nettement plus concernées que les hommes : 45% vs. 28% au cours de la vie, 24% vs. 14% au cours de l'année, les fréquences augmentant avec l'âge jusqu'à 45-54 ans pour plafonner par la suite. Les principaux types de médicaments psychotropes consommés au cours de l'année sont les anxiolytiques (7%), les somnifères (7%) et les antidépresseurs (6%).

[7] Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (2010, décembre 2009). « Produits - Médicaments psychotropes - Consommation. ». [Consulté le 14 mai 2010].
Disponible sur : http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/psychotr/conso.html
[8] Occasionnels : consommateurs dans l'année.
[9] Réguliers : au moins un usage hebdomadaire pour les adultes ; au moins 10 fois par mois pour les adolescents.

Si, globalement, toutes les consommations de psychotropes augmentent avec l'âge, seules celles des somnifères croissent continûment jusqu'à 75 ans, les autres classes thérapeutiques connaissant un recul au-delà de 55 ans [11-13].

Une grande partie des personnes âgées utilisent de manière chronique des antalgiques[10] de palier II. Ces médicaments, bien que d'usage courant, contiennent des substances psychotropes qui augmentent faiblement mais significativement le risque d'accident automobile [14]. Du fait de leur utilisation chronique et de la socialisation de la consommation de psychotropes chez les personnes âgées, les antalgiques peuvent se retrouver associés à d'autres substances dont la prise ponctuelle ou chronique est très courante, en particulier, l'alcool et/ou les hypnotiques. Ces associations produisent très probablement une potentialisation[11] des risques d'accident mais n'ont jamais fait l'objet d'étude aussi bien chez la personne âgée que jeune.

En France, le premier motif de consultation médicale est la prise en charge de la douleur : 31,7% des patients interrogés présentent des douleurs chroniques, pour 19,9% elles sont d'intensité modérées à intenses ; 46,3% des patients présentant des douleurs chroniques ont moins de 60 ans, cette enquête a été faite sur un échantillon représentatif de la population française[12] de 30 155 patients [15]. Et pourtant, concernant les opiacés (analgésiques), peu d'informations sont disponibles et celles-ci ne distinguent pas ou peu les consommations licites et illicites. Les opiacés constituent une famille de produits dérivés de l'opium, substance provenant du pavot. La morphine (ou sulfate de morphine) est le produit de référence de cette famille. Le terme opiacé désigne aujourd'hui l'ensemble des substances ayant un effet de type morphinique [16]. En France, les opiacés désignent diverses catégories de produits, à commencer par les substances illicites, produites clandestinement, telles que l'héroïne ou l'opium. Mais il existe également une gamme de médicaments à base d'opiacés caractérisés par deux grands types d'utilisation : les médicaments indiqués dans le traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux autres analgésiques (codéine, sulfates de morphine), les médicaments de substitution aux opiacés (méthadone et buprénorphine haut dosage, commercialisée jusqu'en 2005 uniquement sous l'appellation Subutex®). La codéine est

[10] Antalgique : *adj.* et *n. m.* Qui s'oppose à la perception de la douleur. Synonyme partiel : Analgésique.

[11] Renvoie à une variation des effets des médicaments en fonction de leurs associations, la potentialisation est un renforcement quantitatif des effets : le médicament A, ne provoque pas, à lui seul, l'effet observé, mais il multiplie l'intensité de l'effet du médicament B : effet de A = 0, effet de (A + B) > effet de B. La potentialisation peut être dangereuse car son résultat est imprévisible.

[12] INSEE (2002). Enquête sur l'emploi 2002. Résultats détaillés. , Institut National des Statistiques et des Études Économiques.

classée comme stupéfiant. C'est est un dérivé semi-synthétique de la morphine utilisé comme analgésique, soit seul (Dicodin®, Codenfan®) soit combiné à d'autres molécules (Codoliprane® : codéine/paracétamol par exemple) ou comme antitussif (par exemple Néo-Codion®). La vente de certains de ces produits sans ordonnance et leur prix modéré en permet un accès facile dont on note un usage élargit à un grand nombre de groupes sociaux [12].

Ces données officielles permettent de mesurer l'ampleur de la consommation de psychotropes. Cette succession de chiffres montre, s'il en était besoin, l'importance de ce problème de société. L'utilisation de psychotropes n'est pas sans risque pour la santé publique. La fréquence des effets secondaires n'est pas nécessairement importante mais cela ne préjuge pas de leur impact, qui peut être considérable si une proportion importante de la population est exposée au médicament en question, comme c'est le cas pour les hypnotiques et les analgésiques. De plus, les pourcentages de consommations ne permettent pas de faire un lien de causalité entre un produit donné et une éventuelle détérioration plus ou moins précise de la tâche de conduite. La question de l'incidence d'un psychotrope sur le comportement du conducteur demeure.

En ce sens, si on se réfère aux données des différentes agences gouvernementales sur la consommation des psychotropes et la sécurité routière, on peut noter par exemple que les femmes, qui seront de plus en plus nombreuses sur les routes, sont de grandes consommatrices de psychotropes et pourtant, actuellement, elles ont environ deux à trois fois moins de risques d'être tuées ou blessées dans un accident de la route que les hommes. La relation entre ces faits nous renvoie donc à la question de l'incidence de la consommation de psychotropes sur le comportement du conducteur.

Afin de mieux informer les usagers des risques encourus par la prise de ces produits, en 1999, l'État français a contraint les laboratoires pharmaceutiques à appliquer un pictogramme, compréhensible par tous, sur les boîtes des médicaments présentant un risque pour la conduite automobile. En 2005[13], l'AFSSAPS a proposé une nouvelle classification des médicaments ainsi que l'apposition de nouveaux pictogrammes sur les boîtes de

[13] Arrêté du 18 juillet 2005 pris pour l'application de l'article R. 5121-139 du Code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits. Journal Officiel Décrets, arrêtés, circulaires 2005, n°178, Texte 16.

médicaments. L'AFSSAPS a opté pour une classification qualitative des médicaments en trois niveaux de risque. Le pictogramme de 1999 fut donc décliné en 3 pictogrammes, associés aux 3 grades de cette classification. Ils conservent le principe d'alerte du dispositif précédent, tout en y apportant des informations complémentaires, sous trois formes : une couleur différente pour chaque niveau de risque, une indication en toutes lettres du niveau de risque attribué et une mise en garde écrite suivie d'un message informatif sur la conduite à tenir lors de l'utilisation du médicament de la classe concernée (niveau 1 : « ne pas conduire sans avoir lu la notice », niveau 2 : « ne pas conduire sans l'avis d'un médecin » et niveau 3 : « pour la reprise de la conduite demandez l'avis d'un médecin ») [17].

Dans cette tripartition, tous les antalgiques opiacés sont classés niveau 2, excepté la codéine à dose inférieure à 20 mg par unité de prise qui est classée niveau 1. Neuf hypnotiques sur dix, dont les plus couramment utilisées appartiennent à la famille des benzodiazépines ou assimilés, sont classées niveau 3.

Peu de données expérimentales ou épidémiologiques permettent de quantifier le risque associé à la prise de médicaments et encore moins de quantifier le risque associé à une polymédication. Nous avons ciblé ce travail de thèse sur les médicaments, de niveaux 2 et 3, obtenus avec ou sans prescription médicale.

L'objectif principal était d'évaluer les effets résiduels de l'hypnotique zolpidem (10mg) (Stilnox®) en combinaison avec les effets aigus d'un analgésique codéine/paracétamol (20mg/400mg) (Codoliprane®) à l'aide d'un test de conduite automobile simulée dans un environnement monotone.

Les effets de l'hypnotique zolpidem sont relativement bien décrits dans la littérature, contrairement aux effets des analgésiques. Dans un premier temps, nous avons donc jugé utile d'évaluer les effets aigus de doses thérapeutiques par unité de prise de l'analgésique codéine/paracétamol.

Le second objectif de ce travail est de déterminer, à l'aide d'évaluations subjectives et d'un test objectif (électroencéphalographie), l'influence des variables pharmacologiques et celles physiologiques de vigilance sur la performance de conduite qui présuppose un « état » optimal du conducteur (aussi bien sur le plan cognitif que sur le plan physiologique) [18].

Afin d'expliciter le contexte de l'étude, une revue de la littérature sur le zolpidem et sur la codéine combinée à du paracétamol sera présentée dans les pages suivantes. Pour chaque molécule nous présenterons d'abord ses effets sur le comportement, puis sur la conduite automobile et enfin sur l'électroencéphalographie. Nous présenterons également une revue sur les effets des interactions médicamenteuses, en suivant ce découpage.

Les tests de conduite automobile, cognitifs (vigilance et attention), les évaluations subjectives de la vigilance et l'analyse de l'activité électroencéphalographique (éveil) s'articulent ainsi autour des effets des psychotropes sur le comportement.

OBJECTIFS et présentation

Ce travail a pour objectif principal d'évaluer les effets résiduels de l'hypnotique zolpidem (10mg) (Stilnox®) en combinaison avec les effets aigus d'un analgésique codéine/paracétamol (20mg/400mg) (Codoliprane®) à l'aide d'un test de conduite automobile simulée dans un environnement monotone chez des sujets en bonne santé, âgé de 55 ans à 65 ans.

L'ICADTS (« *International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety* ») a proposé un certain nombre de recommandations méthodologiques afin de rendre les études expérimentales comparables en utilisant des paramètres et indices comportementaux communs [19, 20].[14]

En ce qui concerne la conduite automobile, telle qu'étudiée dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'évaluation des actions de régulation longitudinales (vitesse) et latérales du véhicule (trajectoire).

Dans la mesure où peu d'études existent sur les effets des analgésiques. Nous avons tout d'abord évalué les effets aigus de doses thérapeutiques par unité de prise de l'analgésique codéine en association au paracétamol chez des sujets jeunes et en bonne santé. Nous avons observé ses effets sur la performance de conduite automobile simulée dans un environnement monotone avant de reproduire, en partie, cette expérimentation chez des sujets matures.

Le second objectif de ce travail est de déterminer, à l'aide d'évaluations subjectives (questionnaires et échelles visuelles analogiques) et d'un test objectif (Électroencéphalographie quantifiée), l'influence des variables pharmacologiques et physiologiques sur la performance de conduite.

[14] Toutes les études de cette thèse répondent aux recommandations de l'ICADTS [19], qui suggère de commencer les programmes de recherche sur l'effet des médicaments avec des sujets sains ce qui permet ensuite de cibler une population spécifique.

Les tests de conduite automobile, les tests cognitifs (vigilance et attention), les évaluations subjectives de la vigilance et l'analyse de l'activité électroencéphalographique s'articulent autour des effets des psychotropes sur le comportement.

Dans la première partie, de cette thèse le cadrage théorique (Chapitre 1) sera axé sur la situation de conduite automobile (définition, modélisation et choix des paramètres pertinents). Puis dans le Chapitre 2, nous aborderons les notions de vigilance et d'éveil en rappelant que l'éveil est une notion physiologique. C'est dans ce chapitre que nous introduirons l'électroencéphalographie. C'est également dans ce chapitre que nous proposerons une nouvelle approche théorique, afin de proposer une définition de la conduite automobile dans un environnement monotone. Ensuite, nous reviendrons dans les chapitres 3 et 4 sur chacun des psychotropes étudiés, indépendamment les uns des autres. Nous aborderons leurs effets pharmacologiques, leurs effets comportementaux, leurs effets sur l'éveil et enfin leurs effets sur la performance de conduite automobile. Enfin dans le Chapitre 5, nous rappellerons pourquoi et comment les psychotropes que nous avons choisi d'étudier peuvent interagir au sein du système nerveux central puisqu'il cible le même récepteur neuronal.

Dans la deuxième partie de cette thèse, nous présenterons les méthodologies utilisées et les résultats de nos expérimentations.

Enfin, la troisième partie, se composera d'une discussion portant sur chacune des expérimentations menées, puis d'une discussion générale.

CADRE THÉORIQUE

Cette thèse portera sur la conduite automobile et les effets de la consommation de psychotropes à dose thérapeutique dans un contexte de consommation « normale ».

Nous allons décrire dans un premier temps la situation de conduite automobile ainsi que les principaux paramètres comportementaux auxquels nous nous intéresserons.

Dans un second temps nous définirons les concepts de vigilance et d'éveil car nous supposons que les psychotropes étudiés auront une influence sur ces paramétres psychologiques (vigilance) et physiologiques (éveil). Nous exposerons également les méthodes comportementales et physiologiques d'évaluation de la vigilance et de l'éveil.

Enfin nous présenterons les psychotropes que nous utiliserons dans les expérimentations qui constituent cette thèse.

Chapitre 1 : La situation de conduite automobile.

Savoir conduire (une voiture) peut être indispensable. Or comment fait-on et que fait-on pour conduire une voiture ?

La conduite automobile implique un apprentissage permettant de développer les compétences nécessaires au déplacement avec un véhicule. En ce qui concerne ses composantes motrices cet apprentissage ne nécessite que quelques heures supervisées par un *expert*[15]. L'apprentissage du « jeune » conducteur est objectivé par sa réussite aux deux épreuves d'obtention du permis de conduire.

Le conducteur novice doit avoir assimilé les règles du code de la route, et les fonctionnalités du véhicule. Il doit également maîtriser ses pratiques de conduite et être capable d'adapter son comportement aux stimuli environnementaux émergents, d'anticiper les effets de ses choix et de restreindre alors le risque d'accident, en limitant ses *erreurs* [21-23].

Bien que ce travail de thèse ne porte pas sur l'activité de conduite dans son ensemble, une description succincte de ladite activité est nécessaire afin d'en comprendre le caractère multidimensionnel.

Dans un premier temps, ce chapitre sera consacré à la définition et la description de la situation de conduite automobile. Des modélisations de l'activité de conduite et l'un des principaux paramètres comportementaux permettant de comprendre et d'appréhender la situation de conduite seront ensuite présentés. Nous terminerons ce chapitre en exposant les limites et les avantages des simulateurs de conduite.

1.1 La conduite automobile.

La tâche de conduite automobile est définie comme l'action d'effectuer un déplacement orienté vers un but dans un espace en perpétuelle évolution avec une voiture

[15] Selon le Larousse 2010 : « (du latin *expertus*, qui a éprouvé). Se dit d'une personne qui connaît très bien quelque chose par la pratique ou qui témoigne de cette compétence. »

[24]. Soumise à des règles explicites et implicites, elle exige le contrôle et la maîtrise du véhicule en interactions continues avec le « *Système de circulation routière* » (la triade conducteur-véhicule-environnement) [25] (Figure 1) : Cette activité implique de prendre connaissance des états de l'environnement afin de maintenir le véhicule dans une trajectoire et à une vitesse compatible avec les exigences du système et les critères de sécurité que se fixe le conducteur [26]. Elle implique les contraintes dynamiques du déplacement d'un conducteur en interaction avec d'autres usagers, majorées par des pressions temporelles. Cette activité présente également une forte variabilité intra-individuelle, le conducteur ne connaît nullement un état stabilisé et fixé à l'optimum de ses capacités mais au contraire, une succession d'états où se marque les réalités biologiques, psychophysiologiques, psychologiques, réalités des rythmes temporels qui peuvent affecter les systèmes opératoires de la saisie (système sensori-moteur) et du traitement des informations (cognition). Les capacités du conducteur se décomposent au niveau (1) de la perception par l'identification et l'organisation dans l'espace et le temps des informations pertinentes (systèmes opératoires), (2) du traitement de ces informations comportant une phase de prévision et une phase de décision (traitement des informations) et (3) de l'action qui est l'expression comportementale de la décision. La pertinence de la sélection des informations dépend des connaissances acquises par le sujet sur le système de circulation routière ; plus l'expérience croît, moins les indices nécessaires sont nombreux et plus ils sont pertinents [27]. La tâche de conduite automobile est également qualifiée de faiblement structurée parce que ni les règles explicites du Code de la route, ni la formation n'en prescrivent clairement les manières d'être, d'agir ou de réagir [25] ; Le conducteur se situe dans un espace à la fois topographique et symbolique. Cet espace est changeant et dynamique, il offre une grande diversité de conducteurs (expérience, âge, familiarité aux lieux), de véhicules (caractéristiques dynamiques, gabarits du véhicule) et d'environnements (infrastructure, nature du trafic). Le conducteur est ainsi contraint de s'adapter en permanence à des situations en évolution constante.

C'est d'ailleurs dans une démarche *heuristique*[16], d'autant plus efficace que le conducteur est expérimenté, que se compense la faible structuration de la tâche de conduite par une structuration propre à l'individu [28]. Donc, seule l'expérience acquise par le conducteur lui

[16] Selon le Larousse 2010 : « (du grec *heuriskein*, trouver). Qui consiste ou qui tend à trouver. » Dans l'étude des systèmes complexes : une heuristique est une solution rapide et réalisable, pas nécessairement optimale, pour un problème « difficile ». C'est une méthode approximative. L'usage d'une heuristique est pertinent pour calculer une solution approchée d'un problème et ainsi accélérer le processus de résolution.

permettra, par une classification plus précise de ses connaissances et l'identification des régularités du système, de maîtriser le fonctionnement implicite de la tâche [29].

La tâche de conduite nécessite ainsi l'adaptation d'un individu à caractéristiques particulières (psychologique et physiologique) à une activité et un milieu. *Erreurs, incidents et accidents* témoignent des limites de cette adaptation [23, 25].

Il existe plusieurs niveaux d'analyse du système de circulation routière. Le présent travail s'attachera à examiner l'expression d'éléments comportementaux du conducteur, selon ses particularités en termes d'âge et en fonction de la consommation de psychotropes.

1.2 La modélisation de la conduite automobile.

La modélisation d'un phénomène permet, en réduisant sa complexité, d'en comprendre le fonctionnement [30]. La modélisation de la conduite automobile a été amorcé dans les années 1960, son objectif était et reste toujours, l'amélioration de la sécurité routière. Celle-ci débute par des relevés d'activités qui se voulaient exhaustifs, et des tâches concernant de près ou de loin la conduite automobile, avec un objectif simple de catégorisation. Dans une démarche plus élaborée, d'autres travaux se sont attachés à décrire des comportements de conduite et à modéliser les mécanismes cognitifs qui les sous-tendent. (pour une revue sur la question voir [31]).

Par exemple, le « *Système de circulation routière* » (triade conducteur-véhicule-environnement) (Figure 1) peut se modéliser de la façon suivante et les tâches associées à chacune des composantes sont souvent catégorisées en trois grands ensembles qui sont le *guidage*, la *navigation* et l'*identification des risques* [32].

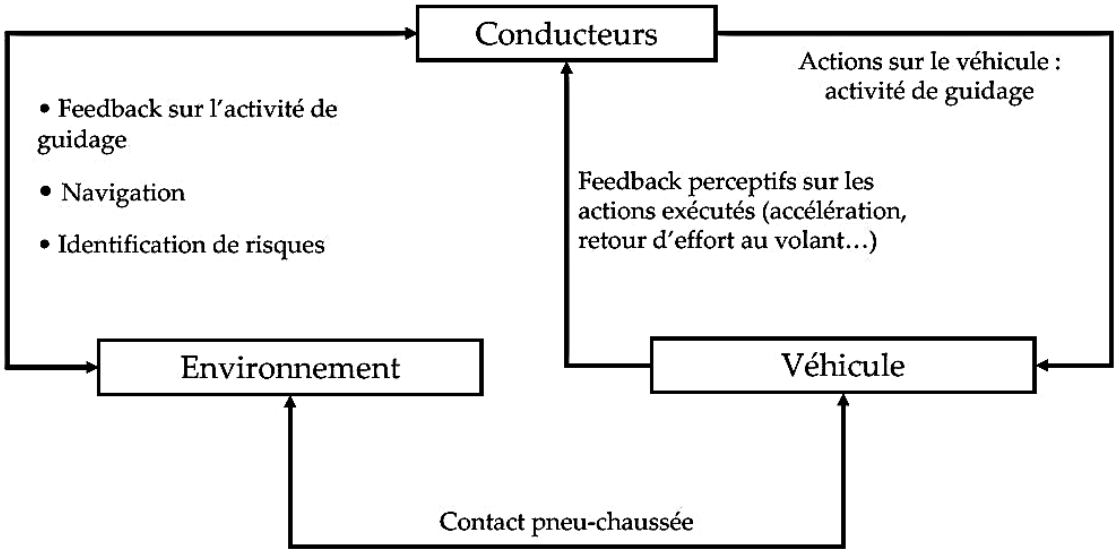


Figure 1 : Le "Système de circulation routière" (triade conducteur-véhicule-environnement, version simplifiée) (issu de [33])

Dans cette modélisation, les actions opérées par les conducteurs sur leur véhicule renvoient à *l'activité de guidage*. Le guidage du véhicule se décompose en deux dimensions : le contrôle longitudinal et le contrôle latéral. Le contrôle longitudinal consiste en la gestion de la vitesse du véhicule en fonction de contraintes imposées à la fois par l'infrastructure routière, par les autres usagers (le trafic) et par la signalisation routière (les limitations de vitesse). Le contrôle latéral consiste à gérer le positionnement latéral du véhicule, c'est-à-dire principalement à maintenir le véhicule dans sa voie de circulation, bien que les situations de dépassements ainsi que certaines manœuvres d'évitement ou de changement de direction nécessitent parfois des choix de positions latérales différentes. Bien que souvent dissociées, les composantes latérales et longitudinales de l'activité de guidage sont très liées. Elles sont par ailleurs modulées par l'état du conducteur (le degré de vigilance, l'alcoolémie...).

L'activité de guidage contribue à l'accomplissement de l'*activité de navigation*[17]. En effet, les informations (principalement visuelles) prélevées pendant l'activité de guidage renseignent sur le positionnement du véhicule dans l'environnement routier [32]. De fait, les conducteurs ont la possibilité de choisir quel chemin ils souhaitent emprunter. Finalement, la recherche

[17] L'activité de navigation résulte des actions du conducteur. Suite à l'exécution d'une action, le conducteur dispose de « *feedback* » perceptifs directs fournis par le véhicule et d'un retour à plus long terme fonction des déplacements du véhicule dans l'environnement. Ces « feedback » permettent au conducteur d'ajuster ses actions à venir. L'activité de navigation se définit par l'ajustement de l'activité de conduite.

d'informations dans l'environnement permet aux conducteurs d'identifier des sources de dangers potentiels. L'identification de risques repose, en effet, sur les indices prélevés sur la route elle-même, le contexte routier et les autres usagers.

La Figure 1 fait simplement état du contact entre les pneus et la chaussée en termes d'interactions Environnement - Véhicule. Il s'agit d'une vision volontairement réductrice de cette interaction.

Nous abordons, ici, le fonctionnement de deux modélisations parmi les plus importantes, centrées sur la notion du risque. L'une propose comme cadre taxinomique une tripartition hiérarchique de l'activité, l'autre ne s'intéresse qu'aux contrôles de l'activité.

Le premier modèle, le plus connu et le plus utilisé est : le modèle « *Hiérarchique de la conduite automobile* » [34, 35]. Il a inspiré le modèle des « *Trois niveaux de performance* » [36, 37] et est à l'origine du modèle « *Hiérarchique du risque* » [38].

Le second est le modèle du « *Risque Zéro* » [26] qui présume que l'individu mettra tout en œuvre pour approcher le plus possible un niveau de risque minimum.

Ces modèles pointent essentiellement la régulation de l'activité du conducteur de façon à ce que le risque estimé reste inférieur au risque toléré ; l'accent étant mis sur les *connaissances* et les *motivations* du conducteur.

1.2.1 Le modèle hiérarchique du risque.

Le modèle de Michon [34, 35] conceptualise la tâche de conduite automobile selon trois niveaux hiérarchisés et interdépendants : le niveau *stratégique*, le niveau *tactique* et le niveau *opérationnel* (Figure 2). Les dépendances entre les différents niveaux ne sont pas systématiques : le niveau opérationnel peut se dédouaner des niveaux tactique ou stratégique. Ces différents niveaux hierarchiques renvoient également aux niveaux de contrôle cognitif de bas niveau automatisés et de haut niveau controlés [39-43].

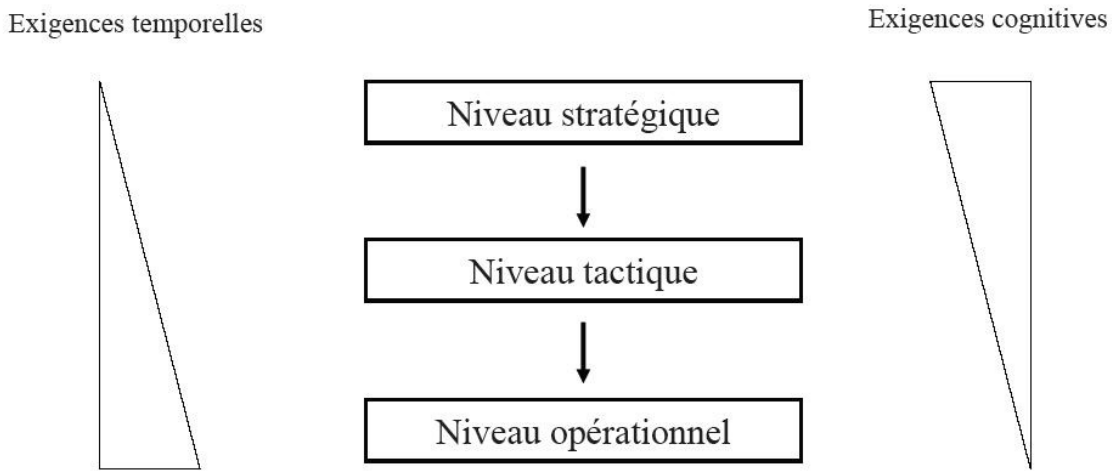


Figure 2 : Découpage de l'activité de conduite automobile selon Michon (1985).

Le niveau stratégique est le plus élevé de cette hiérarchie. Les tâches exécutées à ce niveau requièrent un investissement cognitif fort ; il n'est soumis à aucune pression temporelle. C'est le niveau du contexte général, c'est notamment à ce niveau que se décide l'acceptabilité du risque, induit par tel ou tel choix et que les décisions concernant la planification du parcours et le choix de l'itinéraire sont prises.

Les informations nécessaires à l'anticipation des actions de conduite sont sélectionnées au *niveau tactique* qui regroupe les décisions (la décision de dépasser un autre véhicule est un bon exemple de ce niveau). Les décisions attachées aux événements ponctuels concernent aussi le niveau tactique dans lequel sont également intégrées les contraintes inhérentes aux capacités du véhicule et à la configuration de l'environnement, les décisions prisent à ce

niveau doivent intervenir rapidement. Elles sont soumises à une pression temporelle qui reste cependant faible.

C'est au *niveau opérationnel*, niveau le plus bas, que sont exécutées les décisions prises au niveau tactique. C'est ici que le conducteur ajuste ses actions par rapport aux conditions réelles de la situation, il est donc soumis à une forte pression temporelle. Le coût cognitif associé à ce niveau est très faible, et les conducteurs y réalisent de manière souvent automatisée les actions de régulation longitudinales et latérales du véhicule.

Une des limites de ce modèle est qu'il présupose un état optimal du conducteur. Dans le cadre de cette thèse, ce modèle suggère que les régulations longitudinale et latérale s'effectuent au niveau *opérationnel*. Ces deux activités de la conduite necessiteraient peu de ressources cognitives.

1.2.2 Le modèle du risque zéro.

« Le modèle du risque-zéro » a été développé par Näätänen et Summala [26, 44, 45]. Il est parmi les plus élaborés des modèles reposant sur les seuils de risque [46-48]. Ce modèle postule que les processus perceptifs, cognitifs et motivationnels permettent au conducteur de s'adapter, par une série de boucles et de couplage Perception-Action, aux risques sur la route (risque perçu).

« Le modèle du risque-zéro » postule que le risque est perçu en situation de conduite (R), cette perception du risque dépend de l'occurrence d'événements hasardeux (P) (occurrence subjectivement évaluée) et de l'importance subjective accordée aux conséquences (B) de ces événements. Dans ce modèle R = P x B, et le comportement du conducteur est dépendant de R. Dans des circonstances de conduite normale où les conducteurs ne ressentent pas de risque R est perçu comme égale à zéro. En d'autres termes, il y a un seuil de perception du risque et si et seulement si ce seuil est dépassé des mécanismes de compensation interviennent pour en diminuer le niveau [49, 50]. Les auteurs postulent que le seuil de perception du risque est souvent dépassé pour une multitude de raisons (cognitives, motivationnels ou physiologique).

Ce modèle repose sur les mesures à base de temps comme la distance inter-véhiculaire (« *time to collision* ») et le temps passé hors de la voie (« *time to line crossing* ») qui représente une perte, plus ou moins longue, du contrôle de la trajectoire. Le conducteur est considéré comme établissant des marges de sécurité autour de lui, ces marges se mesurant soit en temps, soit en distance (Figure 3). Le rapport de la distance au temps mis à la parcourir donne la vitesse. Le risque sur la route est corrélé à la vitesse de conduite [45].

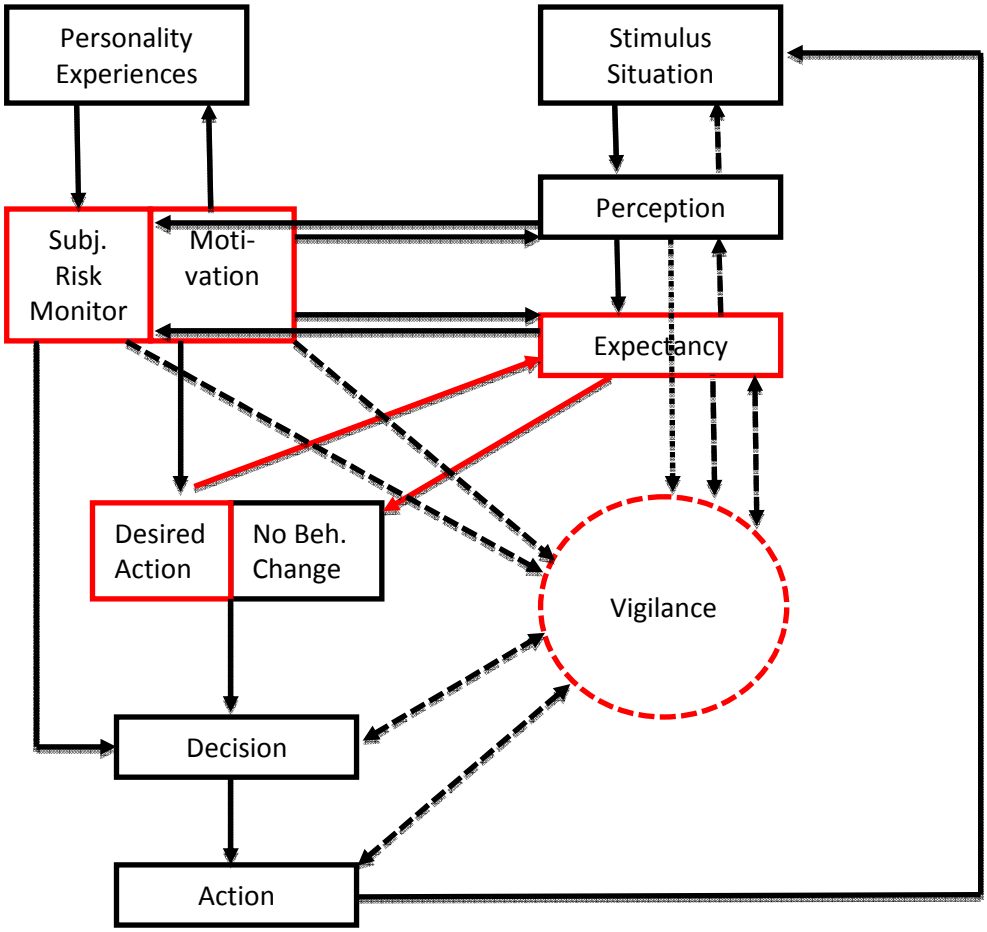


Figure 3 : Modèle du risque zéro (d'après Näätänen et Summala, 1974, p. 246).

Ce modèle comporte deux caractéristiques essentielles :

1. La *motivation* du conducteur y joue un rôle très important puisque non seulement la perception que le conducteur aura de la situation mais aussi son exploration perceptive seront influencées par ses motivations. L'analyse de la situation conduira à la prise de décision soumise à un superviseur d'évaluation du risque, le « *subjectif risk monitor* ». Cette caractéristique conduit à la détermination du style de conduite :

défensif/agressif. Le style défensif se traduit par une vitesse réduite, une augmentation de la distance inter-véhiculaire avec peu de dépassements. Le style offensif se définit par une conduite rapide, saccadée avec beaucoup de dépassements et une distance inter-véhiculaire réduite.

2. Les auteurs insistent sur le rôle de la vigilance lors de toutes les étapes comportementales (de la perception des informations à l'exécution de l'action), non seulement parce que le niveau de réactivité comportemental est soumis aux variations du niveau d'éveil (niveau physiologique) avec d'importantes variations interindividuelles en fonction de l'expertise du conducteur [51], mais également parce que la vigilance conditionne la capacité d'attention sélective (niveau cognitif) [52].

Dans ce modèle si un conducteur expérimenté conduit à une vitesse convenable dans des conditions parfaites, il peut facilement partager son temps entre la conduite et des tâches supplémentaires. Si un événement comme l'augmentation du nombre de courbes apparaît le conducteur doit maintenir sa trajectoire et doit nécessairement ralentir. Sur route mouillée par temps de pluie et/ou de nuit, le manque de visibilité diminue l'anticipation (« *desired action* ») ce qui réduit le temps subjectif disponible pour réagir (effet sur le « *subjectif risk monitor* »). De même, quand le conducteur entre dans une agglomération, il doit partager son temps entre la signalisation, les piétons, les autres véhicules ou les cyclistes [53].

Cependant Näätänen et Summala (1974) ont montré que les conducteurs ont tendance à rouler plus vite et à adopter un comportement plus risqué plutôt que s'adapter aux risques sur la route (risque perçu) [44]. Ce comportement s'explique par une distorsion entre le risque perçu et l'adaptation, qui en résulte, en fonction de la perception relative de la vitesse (R = P x B).

La principale ''conclusion'' de cette approche est que pour contrecarrer la tendance du conducteur à adopter des vitesses élevées et, de ce fait, éviter qu'il s'expose à des risques plus important, des limitations réglementaires de la vitesse sont indispensables pour la prévention des accidents.

Modélisations des fonctions perceptivo-motrices sous influence de psychotropes, une modélisation générale et concordante avec « le modèle du risque zéro ».

Les différentes études portant sur l'exploration des fonctions perceptivo-motrices et cognitives ont permis de montrer que la performance psychomotrice provient de la coordination du système sensoriel et du système moteur au sein d'un système d'intégration et d'organisation dépendant du système nerveux central. Ces études suggèrent que les traitements cognitifs ainsi que la *recherche d'informations* environnementales sont sous l'influence de la personnalité, de la motivation individuelle et de la mémoire à long terme pendant que des *fonctions d'intégration générale* sont dépendantes du niveau d'éveil du système nerveux central. Des *feedback* sensori-moteurs complexes permettent une adaptabilité du système au stimulus de l'environnement permettant une réponse comportementale coordonnée et appropriée. (Figure 4)

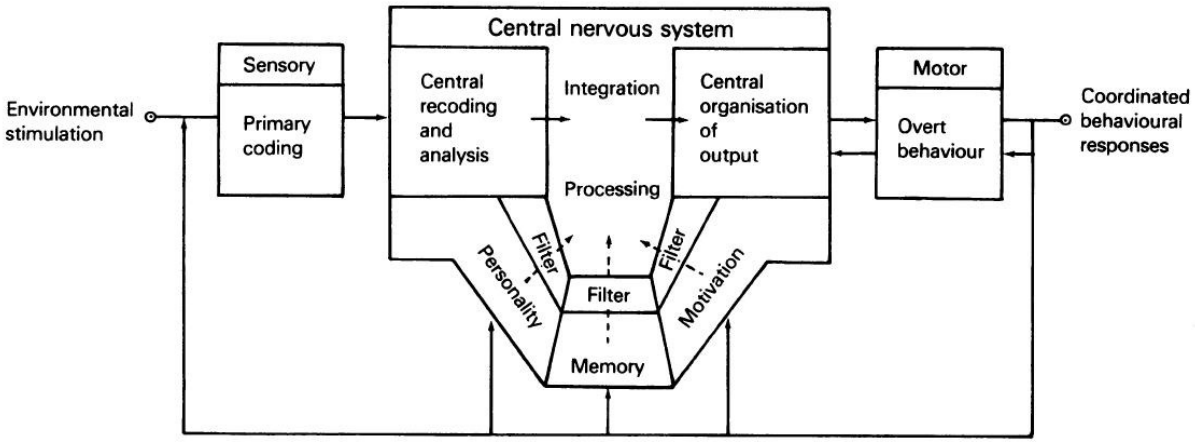


Figure 4 : Modélisation des fonctions perceptivo-motrices (Hindmarch, 1980, p. 190).

1.3 Paramètres pertinents d'évaluation des effets des médicaments en conduite réelle : La situation de conduite autoroutière monotone.

Comme décrit précédemment, l'activité de conduite est une activité complexe regroupant plusieurs niveaux d'activités eux-mêmes composés de plusieurs tâches. De manière à dissocier les tâches, les terminologies de « *tâche primaire* » et « *tâche secondaire* » de conduite sont fréquemment employées.

Toutefois, et comme le souligne Hollnagel (2006) [54], il n'existe pas de consensus sur les définitions de ce que sont exactement les tâches de conduite primaires et secondaires. De plus, il apparaît que la définition de la *tâche de conduite primaire* est mouvante dans le temps. Ainsi, cet auteur retrace l'évolution de cette notion au fil du temps. Gibson et Crooks (1938) définissaient la tâche de conduite primaire comme l'ensemble des actions relevant du guidage du véhicule [55]. Dans les années 1970, les chercheurs définissaient la tâche de conduite primaire selon trois niveaux de contrôle (niveau de contrôle pré-cognitif, de poursuite et de guidage) [56].

Cependant, les auteurs semblent s'accorder pour définir comme *tâche de conduite primaire* : les actions de régulation longitudinales (vitesse) et latérales du véhicule (trajectoire). Ils admettent que se sont souvent des tâches qui se réalisent de manière automatisée, notamment pour les conducteurs expérimentés.

Dans la mesure où, il n'existe pas de test de laboratoire qui puisse prédire les performances de conduite d'un sujet [57] (La plupart des tests sont corrélés à la performance de conduite, mais aucun n'est prédictif de cette dernière [58]), les chercheurs dans le domaine de la sécurité des transports se sont orientés vers des tâches de conduite réelle [59-61] ou simulée.

C'est en s'intéressant aux effets du diazépam sur la tâche de conduite primaire que James O'Hanlon et ses collaborateurs, au début des années 1980, ont mis en évidence et validé comme mesure de performance : l'écart type de la position latérale ou « *Standard Deviation of Lateral Position* » ou « *SD Lateral Position* » ou « *SDLP* » (Figure 5) [61]. Cet indice de performance est souvent mesuré sur des tâches de conduite monotones et longues, de type autoroutière.

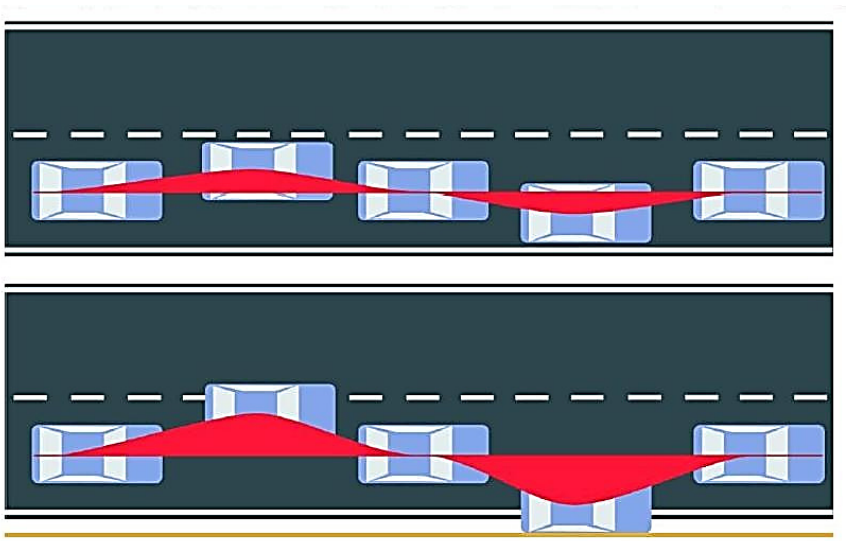


Figure 5 : Illustration de l'écart type de la position latérale (SDLP : Standard Deviation of the Lateral Position) : en rouge [62].

L'écart type de la position latérale est un indice de performance objectif et facilement mesurable aussi bien en conduite réelle que sur simulateur de conduite [63]. Il donne une idée du risque d'accident : sa dégradation (en valeur absolue : son augmentation) est un reflet des pertes de contrôle de la trajectoire du véhicule.

Les premières études sur l'écart type de la position latérale ont montré que ses variations sont dépendantes de la dose de psychotrope administrée [61]. (Figure 6)

L'écart type de la position latérale est également dépendant des « rythmes chronobiologiques » [64-66]. Il est dégradé le matin (grande amplitude), s'améliore en fin de matinée (réduction de l'amplitude), se dégrade à nouveau en début d'après-midi, s'améliore en fin d'après-midi et il est dégradé pendant la nuit. (p. 36 Figure 7) Il est également dépendant de la durée de la tâche : plus la tâche de conduite est longue plus l'écart type de la position latérale est dégradé (augmentation au cours du temps d'évaluation). (p. 37 Figure 8)

De plus, l'écart type de la position latérale permet de comparer les effets des plusieurs psychotropes. (p. 37 Figure 9). Et, il semble également « fortement » corrélé aux concentrations plasmatiques des psychotropes testés. (p. 38 Figure 10 & p. 38 Figure 11)

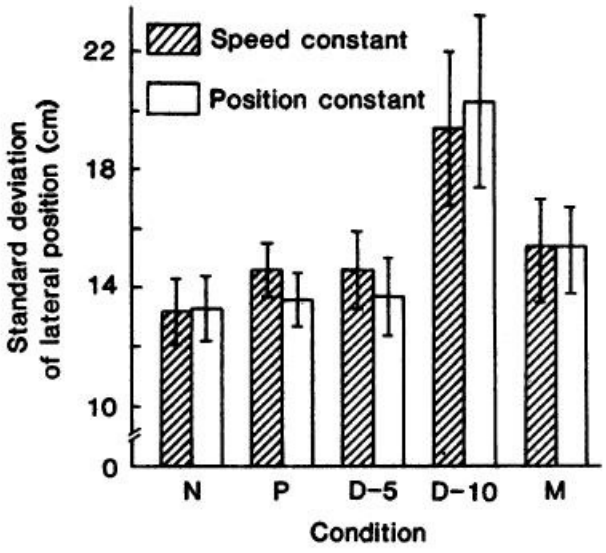


Figure 6 : Valeur de l'écart type de la position latérale en fonction des doses de psychotropes. (O'Hanlon, Haak et al. 1982, p. 80). N : No-Tablet, les sujets ne recevaient aucun traitement. P : Placebo. D-5 : diazépam 5mg, les sujets recevaient 5mg de diazépam. D-10 : diazépam 10mg, les sujets recevaient 10mg de diazépam. M : Morning, l'écart type de la position latérale est mesuré pendant une tâche de conduite effectuée tôt le matin.

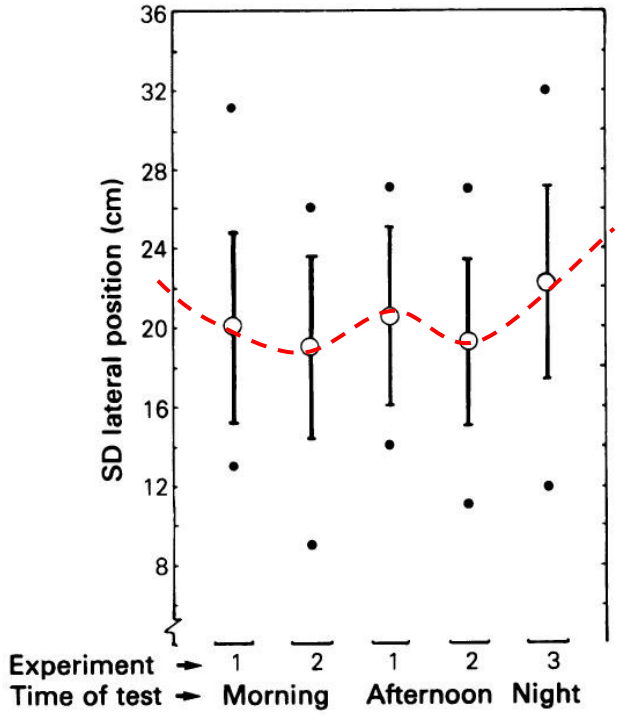


Figure 7 : Moyenne, écart type et valeurs extrêmes de l'écart type de la position latérale mesurée sous placebo à différents moments (O'Hanlon, 1984, p. 124S). Les valeurs de l'écart type de la position latérale sont issues de trois expérimentations.

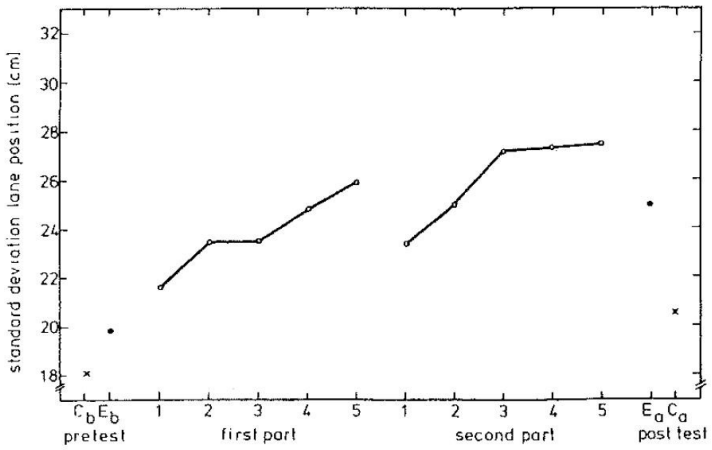


Figure 8 : Écart type de la position latérale (« standard deviation lane position ») en fonction de la durée de la tâche de conduite [[67], cité par [68], p. 10]. Les valeurs à gauche et à droite sont respectivement les valeurs pré et post-test, l'interruption au milieu du graphique représente une interruption de 10 minutes pour refaire un plein d'essence.

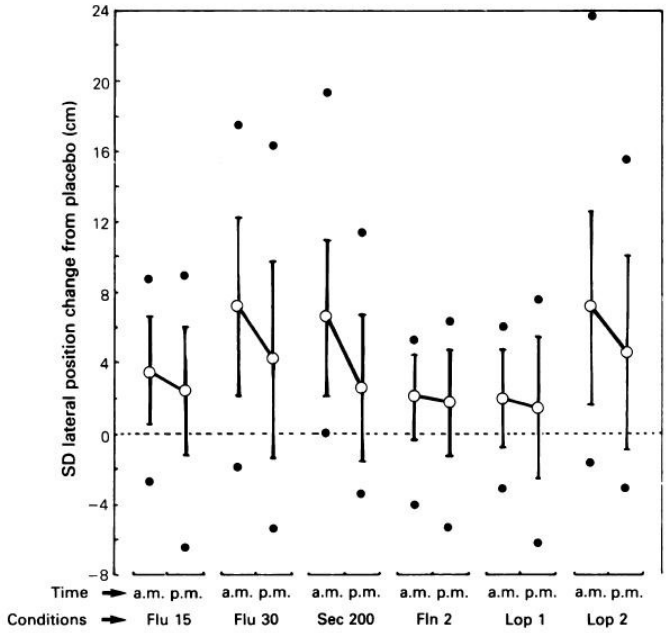


Figure 9 : Moyenne, écart type et valeurs extrêmes de l'écart type de la position latérale mesurée après deux nuits consécutives de traitements (O'Hanlon, 1984, p. 125S). Les traitements suivis étaient les suivants : flurazépam 15mg (Flu 15) et 30mg (Flu 30), secobarbitone 200mg (Sec 200), flunitrazépam 2mg (Fln 2) et loprazolam 1mg (Lop 1) et 2mg (Lop 2)

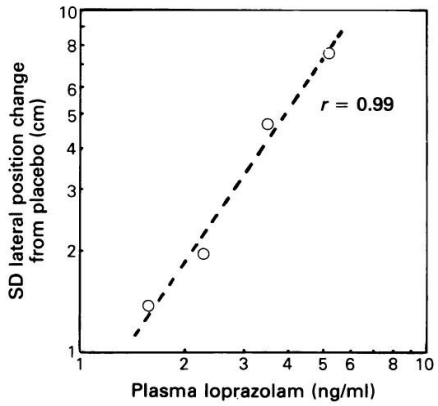


Figure 10 : L'écart type de la position latérale est corrélé à la concentration plasmatique de loprazolam (O'Hanlon, 1984, p. 127S).

Cette corrélation issue de l'article d'O'Hanlon, en 1984, a été obtenu à partir de 15 sujets à quatre reprises (les lendamains matin et après-midi, après administration vespérale, la veille, de 1 mg et 2mg de loprazolam). Les concentrations plasmatiques individuelles n'étaient pas systématiquement corrélées à l'écart type de la position latérale (r = entre 0,08 et 0,38).

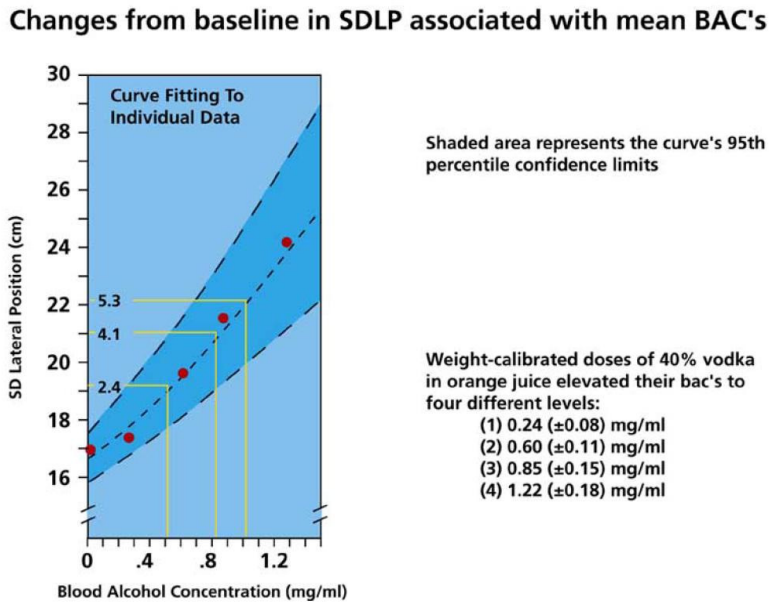


Figure 11 : L'écart type de la position latérale est corrélé à la concentration plasmatique d'alcool [69, 70].

Les données citées par Verster et al., (2005) (p. 218) étaient extraites de Louwerens et al., (1987). Dans cette étude Louwerens et al., (1987) ont testé les effets de différentes concentrations plasmatiques d'alcool (« *BAC* » ou « *Blood Alcohol Concentration* ») sur la performance de conduite. Ces auteurs présentaient une augmentation de l'écart type de la position latérale (« *SD Lateral Position* ») en fonction du taux d'alcool dans le sang. L'augmentation était de +2,4cm pour une concentration plasmatique à 0,05% (soit 50mg d'alcool par 100ml de sang ou 0,5 g d'alcool par litre de sang), +4,1cm pour une concentration plasmatique à 0,08% (soit 80mg d'alcool par 100ml de sang), et, +5,3cm pour une concentration plasmatique à 0,1% (soit 100mg d'alcool par 100ml de sang). Ces auteurs montraient également une corrélation entre la concentration plasmatique d'alcool et l'écart type de la position latérale (r = 0,98).

Pour Brookhuis et collaborateurs (2003), les meilleurs paramètres qui permettent de déterminer une dégradation de la performance de conduite primaire sont dans l'ordre : (1) l'écart type de la position latérale, (2) le « *Time-to-Collision* », (3) le « *Time-to-line-crossing* », (4) la vitesse et (5) les mesures des mouvements de volant [63]. Ces paramètres permettent d'effectuer une distinction entre une performance comportementale « normale » et une performance comportementale « dégradée », ils peuvent être ordonné et ainsi permettre de définir différents niveaux de performances, ils sont sensible à des variations physiologiques [71-73]. De nombreuses études ont validé ces paramètres, avec différents psychotropes, et chaque fois des profils de performance similaires aux premiers travaux de O'Hanlon et collaborateurs ont été retrouvés [(pour une méta-analyse sur la méthode voir [74]), (pour une revue sur la question voir [75, 76])].

La principale question concerne la caractérisation de l'amplitude des changements, de ses paramètres, entre une performance comportementale « normale » et une performance comportementale « dégradée » [63]. Ainsi, la comparaison de l'écart type de la position latérale obtenue avec un psychotrope avec celle obtenue avec une concentration précise d'alcool (ou avec celle obtenu avec un psychotrope de référence) permet d'établir des seuils de recommandation. [pour un graphique de synthèse voir [76] : Figure 12]

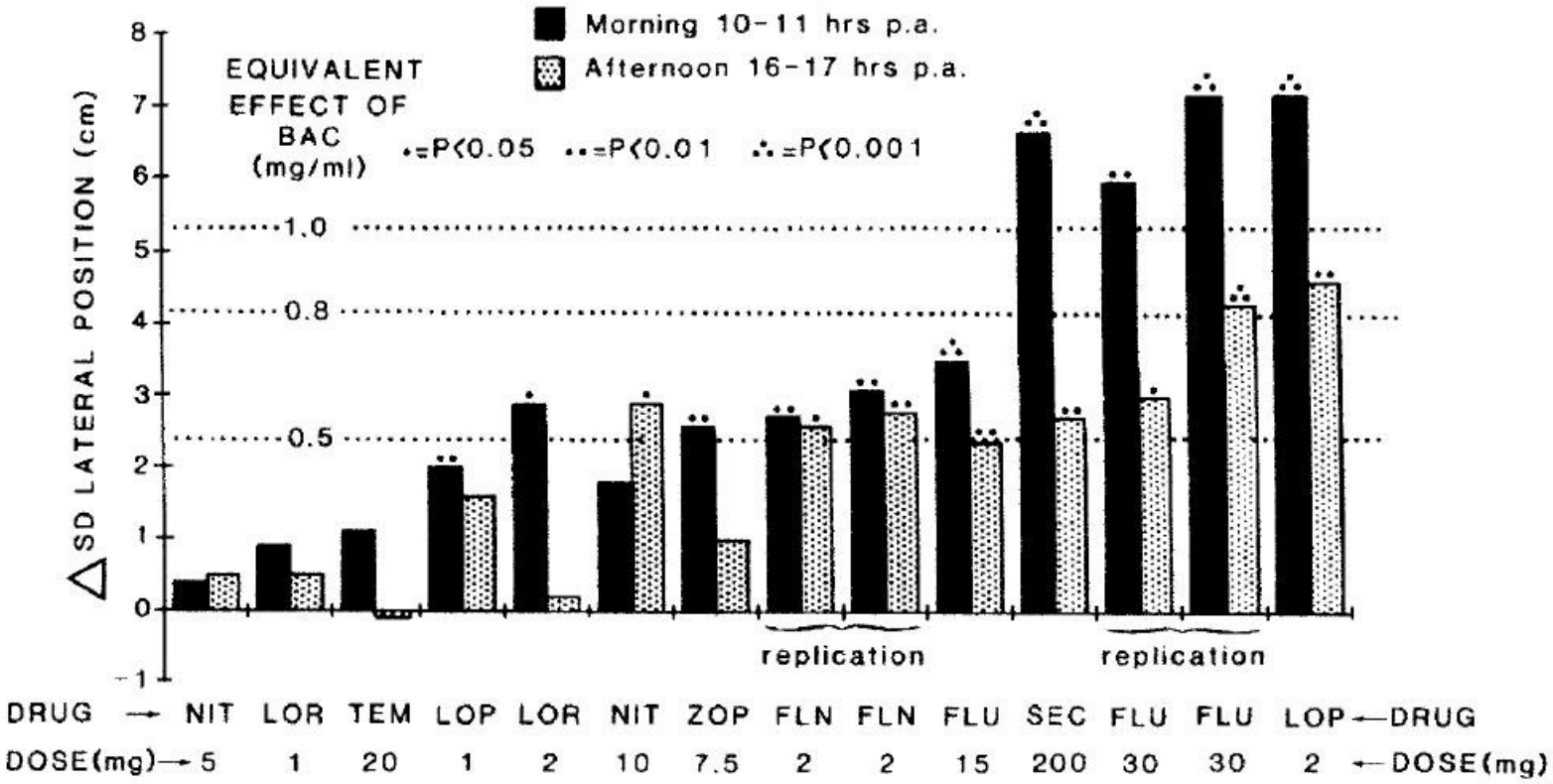


Figure 12 : Variation de l'écart type de la position latérale après deux administrations consécutives de différentes doses et différents psychotropes, principalement des hypnotiques, mesurée le matin et l'après-midi. Ces différentes variations de l'écart type de la position latérale sous l'effet d'hypnotiques sont comparées aux variations de l'écart type de la position latérale avec une alcoolémie de 0.5, 0.8 et/ou 1 mg d'alcool par millilitre de sang. (Brookhuis, 1998, p. S66)

Un certain nombre d'études [70, 77, 78] ont montré que les variations de l'écart type de la position latérale (Δ SDLP) sous influence de psychotropes ou avec alcool étaient corrélées au risque d'accident (*Relative Risk* : [79, 80]). (Exemples : Figure 13 & Figure 14)

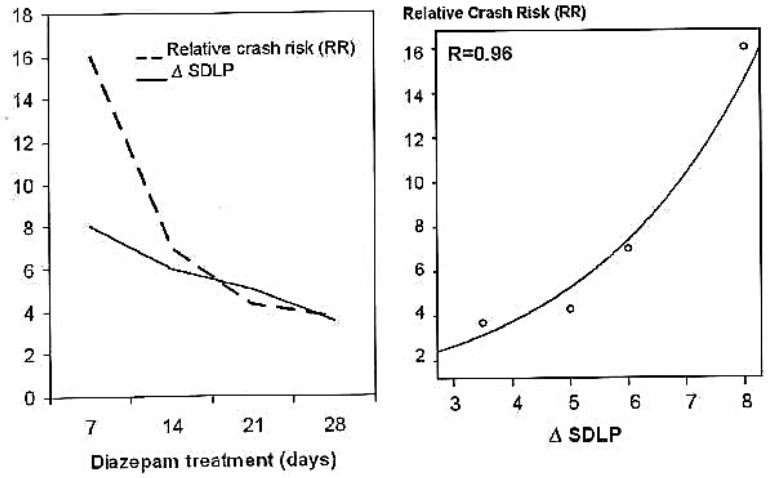


Figure 13 : La figure de gauche représente, sur un même graphique, les Δ SDLP en fonction de la durée (nombre de jour) du traitement au diazépam et le risque d'accident en fonction de la durée (nombre de jour) d'un traitement au diazépam. La figure de droite représente la courbe de corrélation entre les Δ SDLP et le risque d'accident sous influence d'un traitement au diazépam. [extrait de [57], p. 55]

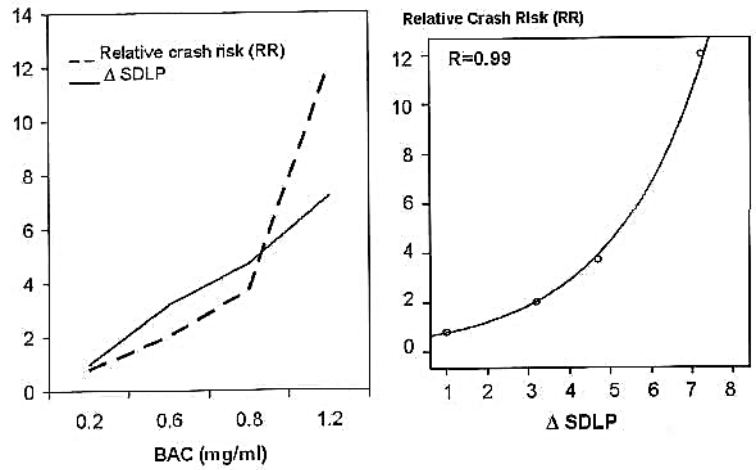


Figure 14 : La figure de gauche représente, sur un même graphique, les Δ SDLP en fonction de concentrations plasmatiques d'alcool (BAC) et le risque d'accident en fonction de ces concentrations plasmatiques d'alcool (BAC). La figure de droite représente la courbe de corrélation entre les Δ SDLP et le risque d'accident sous influence d'alcool. [extrait de [57], p. 55]

Les simulateurs de conduite.

Les simulateurs ont tenté de reproduire les conditions expérimentales développés en conduite réelle, en utilisant les mêmes paramètres pour évaluer le risque d'accident.

Le simulateur de conduite est un excellent outil de recherche qui évite de prendre des risques sur la route et permet un bon contrôle des variables (pour une revue sur la question voir [81]).

Dans se contexte, différents types d'études ont été réalisées et ont pu mettre en évidence différents facteurs exogènes influençant la performance de conduite automobile, comme la durée de la tâche et l'environnement.

Le simulateur est un outil qui reproduit un environnement et qui simule[18] les interactions entre un opérateur réel (par exemple un conducteur de voiture) et cet environnement virtuel (environnement routier).

Il existe de nombreux types de simulateurs de conduite automobile. Selon le type de simulateur, l'interaction entre l'opérateur et l'environnement virtuel peut-être rendu possible grâce à diverses interfaces : (i) l'interface visuelle qui présente au pilote l'état courant de l'environnement sous forme d'images de synthèse, (ii) l'interface sonore capable de restituer les effets sonores de la situation et (iii) l'interface haptique qui restitue au pilote les efforts qu'il peut ressentir sur les commandes du simulateur.

Les simulateurs de conduite sont actuellement utilisés pour des recherches et développements de système d'aide à la conduite [82, 83]. Ils sont également utilisés pour des études et recherches sur le comportement du conducteur, les facteurs humains liés à la conduite comme la vigilance, l'attention sélective, la perception…

Les études sur simulateur de conduite ont permis de mettre en évidence les effets de l'environnement de conduite sur l'hypovigilance [84, 85]. Dans ces deux études, Thiffault et Bergeron ont fait conduire, sur simulateur, des sujets sains pendant 40 minutes dans un environnement monotone [84, 85]. Ils ont fait varier le nombre de stimuli visuels pendant la tâche de conduite. Dans les deux recherches, les auteurs retrouvent un effet de la durée de la

[18] Selon le Larousse 2010 : « (du latin simulare). Offrir l'apparence de quelques choses, lui ressembler. »

tâche sur les mouvements du volant : le degré d'angle de rotation augmente avec la durée de la tâche quelle que soit la condition de stimulation visuelle. Enfin, c'est dans la condition monotone avec le moins de stimulation visuelle que les mouvements de volant sont les plus amples (degré d'angle de rotation important). Pour ces auteurs, le simulateur de conduite a permis de démontrer que l'hypovigilance au volant n'est pas uniquement liée à un facteur humain, mais elle serait d'abord causée par la durée de la tâche puis par la monotonie de l'environnement.

La méthode expérimentale en simulation de conduite comporte des avantages : (1) la reproductibilité des situations analysées entre les participants, (2) la sécurité du contexte quel que soit le niveau de risque inhérent à la situation étudiée et/ou à la population testée.

Les simulateurs de conduite présentent tout de même quelques limites, notamment lorsqu'ils sont à base fixe, en terme de restitution de certaines informations sensorielles (accélération).

Grâce aux simulateurs de conduite, les effets de psychotropes ont pu être évalué. Ainsi, plusieurs revues synthétiques ont montré qu'après la prise de psychotropes la performance de conduite simulée était altérée (augmentation : TR, SDLP…). Elles ont mis en évidence une augmentation des temps de réaction et une augmentation de l'écart type de la déviation standard de la position latérale sous benzodiazépines et sous alcool. La sensibilité de la vitesse aux différents psychotropes reste discutée, certains psychotropes ont un effet sur ce paramètre alors que d'autres n'en n'ont pas (pour une revue sur la question voir [86-88]).

Pour Liguori (2009), l'écart type de la position latérale, le temps de réaction et la vitesse sont des paramètres suffisants pour identifier l'effet de psychotropes sur la conduite automobile primaire [87].

Autres situations de conduite pertinentes à étudier, pour quantifier l'effet des médicaments.

La situation de conduite automobile ne se limite pas à la conduite sur autoroute dans un environnement monotone. Il est aujourd'hui possible d'étudier également le décours temporel d'un accident, et les effets des médicaments sur la genèse d'un accident. Les études dans se

champs sont encore rare et exploratoire, mais elles repose principalement sur le concept de scénario [89].

Pris au sens large, le concept de scénario renvoie à la mise en place de situations dans lesquelles des événements se produisent dans le but de provoquer un comportement [90].

Dans la littérature relative à la sécurité routière le concept de scénarios renvoie plutôt à une classe ou à un type d'accidents. Ces scénarios reproduisent des infrastructures et des situations prototypiques, génératrices d'accident [91].

L'introduction de scénarios types d'accident dans un dispositif de simulation permet d'évaluer les capacités des sujets à éviter des situations répertoriées comme génératrices d'accidents. Il apparaît en effet que certaines tâches et situations environnementales sont plus à même que d'autres de modifier le niveau d'éveil et d'attention du conducteur. Des tâches relativement complexes, comme la conduite en milieu urbain demandent une attention soutenue et dépendent d'un traitement de l'information contrôlé, moins susceptible d'entraîner une baisse d'activation et plus à même de susciter la mise en œuvre de mécanismes compensatoires qu'une tâche de conduite dans un environnement monotone [92].

Constitution des scénarios d'accident

La méthode d'analyse séquentielle utilisée pour regrouper les accidents sous forme de scénarios repose sur une segmentation du déroulement de l'accident en plusieurs phases. La situation de départ décrit les conditions générales du déplacement et le contexte dans lequel celui-ci s'effectue ; la situation de conduite rend compte des conditions de conduite dans les quelques minutes précédant le lieu d'accident ; la situation d'accident est celle où un élément de rupture entraîne un basculement vers une situation critique ; la situation d'urgence est celle dans laquelle une manœuvre peut encore être tentée pour éviter ou amoindrir les conséquences du choc, et enfin la situation de choc elle-même ([93] ; Figure 15).

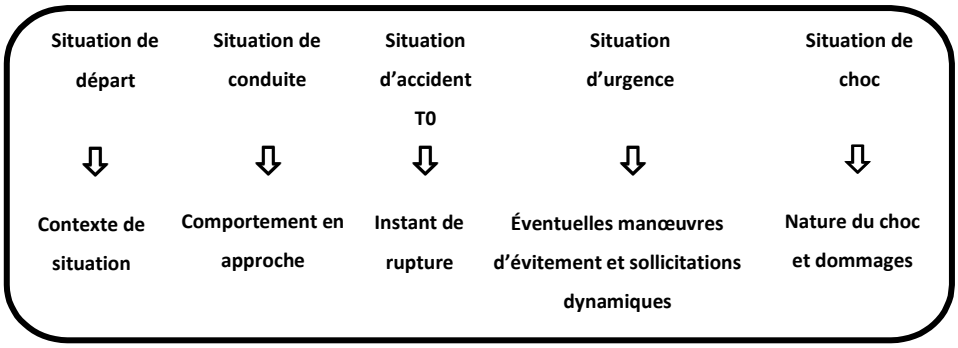


Figure 15 : Le modèle d'analyse de découpage en phase permet de reconstituer le déroulement temporel de l'accident.

L'analyse séquentielle et causale permet ainsi de caractériser des situations prototypiques génératrices d'accidents [91, 94, 95] et d'en effectuer une sélection à l'usage des simulateurs de conduite.

Afin de mettre en œuvre les scénarios retenus selon les critères décrits ci-dessus, nous nous sommes inspirés des données issues de cas d'accidents disponibles dans la banque de données des Études Détaillées d'Accident (EDA) de Salon-de-Provence et qui constituent des situations de référence (même si celles-ci ne sont ni exhaustives ni représentatives). Un des objectifs des EDA est le développement des connaissances sur les mécanismes générateurs d'accidents et sur les processus de dysfonctionnement du système routier. À partir d'un recueil de données qualitatif, il s'agit de reconstruire et décrire le déroulement de l'accident, d'expliciter les enchaînements de causalité qui rendent compte de ce déroulement, et d'identifier les facteurs dont le contrôle permettront l'action de prévention.

L'EDA s'appuie sur :

- une approche systémique de l'accident qui met l'accent sur les interactions entre (1) les usagers, (2) les outils de déplacement et (3) les infrastructures ;

- un modèle d'analyse reposant sur le découpage en phases du déroulement de l'accident (Figure 15) ;

- un modèle cinématique permettant la reconstruction et le paramétrage dans le temps et l'espace de la dynamique du phénomène ; et enfin :

- un modèle du fonctionnement de l'opérateur humain assimilé à un système de traitement de l'information, modèle qui s'appuie sur les formalismes de la psychologie cognitive.

L'objectif final est l'identification, d'une part des mécanismes ayant provoqué l'accident, d'autre part du rôle des trois composantes du système dans la production du dysfonctionnement [93, 96].

Les paramètres étudiés dans les scénarios d'accident

Les paramètres de performance étudiés dans les scénarios d'accident peuvent être identiques à ceux étudié en conduite automobile autoroutière. Permettent de déterminer une dégradation de la performance de conduite primaire, dans un autre contexte : (1) la position moyenne du véhicule sur la voie, (2) le « *Time-to-Collision* », (3) le « *Time-to-line-crossing* », (4) la vitesse et (5) les mesures des mouvements de volant.

Un autre paramètre important dans ce type d'étude est le nombre de collisions.

Les données recueillies sont extrêmement précises et permettent un positionnement temporel des véhicules et/ou piéton impliqués dans un type de scénario ainsi que la description du type d'infrastructure dans lequel se produit ce scénario.

Des scénarios prototypiques d'accidents peuvent alors être introduits dans un dispositif de simulation. L'objectif est ensuite d'évaluer les capacités des sujets à éviter ces situations répertoriées comme génératrices d'accidents.

La première étude utilisant se type de méthode dans l'évaluation des effets des médicaments : Meskali, Berthelon et al., en 2009, a montré l'utilité et la sensibilité de cette méthodologie originale [89].

1.4 Synthèse : la situation de conduite automobile.

La conduite automobile est une situation *dynamique*, *peu structurée* [24] et *complexe* [25] d'interaction entre le conducteur, le véhicule et l'environnement.

La conduite automobile est également une situation *multicomponentielle* impliquant des processus perceptifs, moteurs, mais aussi des processus cognitifs complexes émergeant dans l'interaction de différents facteurs. Elle est composée d'activités plus ou moins automatisées. D'une part, elle met en jeu des actions totalement automatisées à dominante *sensori-motrice*. D'autre part, elle requiert des activités potentiellement consommatrices en *ressources* cognitives telles que l'analyse de la situation et la prise de décision [97]. (Tableau 1)

La conduite automobile peut s'étudier avec un modèle de mise en cohérence du (/des) statut(s) du conducteur (novice vs. expérimenté et/ou éveillé vs. somnolant) et de la situation à un moment donné, ce(s) statut(s) et la situation sont liés dans une visée dynamique. En ce sens, l'action de conduite est toujours le fruit d'une adéquation entre un projet naissant et l'opportunité d'une mise en correspondance entre l'intentionnalité subjective et les conditions objectives [26].

La modélisation de l'activité du conducteur représente un enjeu important pour la recherche [35, 98]. Elle fournit des indicateurs comportementaux pertinents [59, 61]. Dans ce cadre, l'activité du conducteur est considérée comme un ensemble de mécanismes observables (comportement de conduite) et inobservables (planification, prise de décision).

Dans ce travail de thèse nous nous intéresserons aux comportements liés à l'activité de conduite primaire après absorption de psychotropes.

Tableau 1 : Synthèse des différents modèles proposés, leurs apports sur l'analyse comportementale et cognitive, ainsi que leurs relations avec le principal paramètre auquel nous nous intéressons : les SDLP.

Conduire	Définition	Contraintes spécifiques à la conduite	Contrainte générale	Comportements	Activité cognitive de bas niveau	Activité intermédiaire	Activité de haut niveau	Remarques	Type de modèle	**SDLP**	**SDLP**
Saad (1987)	Être en interaction continu avec le « système de circulation routière »	**Dynamiques** du déplacement. **Pressions temporelles**	Interaction avec d'autres usagers	Forte **variabilité interindividuelle liée à l'état** (biologique, physiologique et psychologique) du conducteur	**Perception identification Action** qui est l'expression comportementale de la prise de décision.	Traitement, **prise de décision**			**Perception-Action**	**Action** est l'expression comportementale de la prise de décision.	
Michon (1985)		Cognitives et Temporelles			Niveau opérationnel	Niveau tactique	Niveau stratégique	**Modélisation hiérarchisée, avec des interdépendances**. Les dépendances ne sont pas systématiques	**Modèle stratégique**		
Näätänen & Summala (1974)	Le conducteur est considéré comme établissant des marges de sécurité autour de lui, ces marges se mesurant soit en temps, soit en distance	**Risques**	**Dépend de l'occurrence des événements et de l'importance accordée à ses derniers**	**Dépendent du risque perçu** par le conducteur. Influence des aspects cognitifs, des aspects motivationnel et/ou physiologique	La perception que le conducteur aura de la situation sera **fonction de ses motivations**, mais que son exploration perceptive sera aussi influencée par ses motivations	L'analyse de la situation conduira à la prise de décision soumise à un superviseur d'évaluation du risque (subjectif)		**Rôle de la vigilance lors de toutes les étapes comportementales** (de la perception des informations à l'exécution de l'action)	**Modèle tactique**	Rôle de la vigilance lors de toutes les étapes comportementales **(O'Hanlon, 1984 ; Riemersma, Sanders et al., 1977 ; Sanders, 1986)**	Dépend du risque **(Louwerens et al., 1987 ; Verster, Veldhuijzen et al., 2005 ; Brookhuis et al., 2003 ; van Laar, Volkerts et al., 1992 ; Neutel, 1995 ; Owens et Ramaekers, 2009)**
Hindmarch (1980)			**Système d'intégration et d'organisation dépendant du système nerveux central**	Coordination du système sensoriel et du système moteur	Des *feedback* sensori-moteur complexes permettent une adaptabilité du système au stimulus de l'environnement permettant une réponse comportementale coordonnée et appropriée	Traitements cognitifs effectués ainsi que la *recherche d'informations* environnementales sont sous **l'influence de la personnalité, de la motivation individuelle et de la mémoire à long terme**	*Fonctions d'intégration générale* sont **dépendantes du niveau d'éveil du système nerveux central**	Modélisation générale des fonctions perceptivo-motrices et cognitives	**Perception-Action**	Dépend du système nerveux central **(O'Hanlon, Haak et al., 1982 ; O'Hanlon, 1984 ; Brookhuis, 1998)**	

Après avoir défini la conduite automobile et indiqué la pertinence de l'écart type de la position latérale pour évaluer l'effet des psychotropes, nous pouvons constater que trois paramètres contextuels (la durée, le moment et l'environnement) ont une influence sur la capacité d'un conducteur à rester « concentré » sur la tâche. Ces variables contextuelles nous renvoient à l'étude du concept de vigilance.

Chapitre 2 : La vigilance.

2.1 La vigilance : polysémie du terme.

En psychologie, le concept de vigilance a été et est « discuté » et défini par rapport au concept d'attention. La difficulté qui se présente lors de la définition de la vigilance est d'ordre sémantique, puisque, ce terme pourra être utilisé pour référer, d'une part, aux capacités et performances attentionnelles et, d'autre part, à des états physiologiques définis par des activations nerveuses spécifiques (Head ([99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99][99]1923), cité par [100]) ; (pour une revue sur la question voir [101]). Pour Mackworth [102, 103], la vigilance renvoie à une notion d'attention soutenue dans les études de psychologie (études de la performance) et désigne la capacité de détection de signaux imprévisibles sur une longue période. Cette définition de la vigilance comme synonyme de surveillance attentive sur une longue période induit une certaine confusion lorsque le terme est utilisé.

Les auteurs, dans le domaine de l'étude de la vigilance, ont estimé plus prudent de séparer ces deux plans et de parler, en premier lieu des *niveaux de vigilance* qui sont la conséquence apparente sur le plan du comportement d'un état d'éveil ou d'une activité du système nerveux, et en second lieu des *niveaux d'activité nerveuse*, ou d'excitabilité.

En physiologie, le terme de vigilance est généralement utilisé en référence aux différents états de veille et de sommeil [104, 105]. Cependant, dans un contexte d'évaluation de performances et de capacités comportementales, le terme de vigilance garde sa notion de

concept attentionnel, correspondant à l'efficacité des processus nerveux à répondre à un stimulus ou un événement.

L'idée de *niveaux de vigilance* renvoie à l'existence d'une régulation de la vigilance et de l'alternance veille/sommeil. La régulation de la vigilance (efficience du système nerveux) est soumise à des rythmes chronobiologiques : dans un état normal, la vigilance connaît une périodicité de 24 heures (circadienne). Classiquement, les mesures de la vigilance montrent qu'elle augmente pendant la matinée, décroit de façon transitoire en milieu d'après-midi, augmente à nouveau en début de soirée puis décroit dans la soirée jusqu'à l'heure habituelle d'endormissement. Lorsque la vigilance décroit, elle laisse place à la somnolence qui, elle, augmente. Cette alternance vigilance/somnolence peut se schématiser (Figure 16).

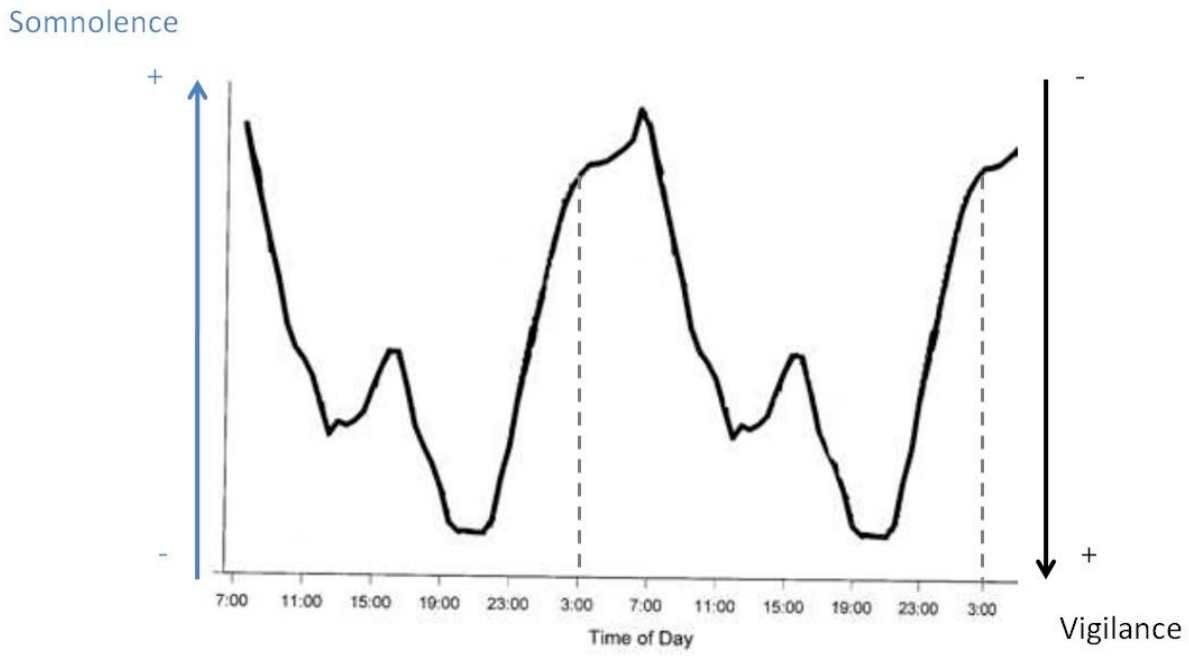


Figure 16 : Rythme circadien de la propension au sommeil et de la vigilance. Cette courbe est une moyenne réalisée à partir de quatre études indépendantes. Toutes ces études montraient des caractéristiques similaires. [p. 144 [106]]

Elle peut se décrire comme un niveau général d'activité de l'organisme lui permettant de répondre de façon adaptée à la demande de l'environnement. On décrit aussi une dimension opérationnelle de l'activité qui se définit par l'adéquation de la réponse du sujet à la tâche

qu'il effectue. Le niveau de vigilance est donc relatif à la tâche et sa mesure est celle d'une performance associée à ce niveau[19].

Malgré ces éclaircissements, la dissociation entre la vigilance comme fonction renvoyant à une théorie *capacitive* de l'attention [107] ou comme manifestation de l'activité neurophysiologique reste confuse. C'est pourquoi, Tassi et al. (2003) ont suggéré d'associer spécifiquement le terme de vigilance aux capacités attentionnelles alors que le terme d'éveil recouvrirait le champ électrophysiologique de l'activation nerveuse, indépendamment de l'attention [108].

Nous adopterons une définition qui renvoie plutôt à l'état d'excitabilité des centres nerveux et dans laquelle la vigilance désigne la conséquence comportementale des variations du taux d'activité du système nerveux. Cette définition admet qu'il existe une relation très claire entre les *niveaux de vigilance* et l'activité électroencéphalographique.

Le terme de vigilance sera, ainsi, utilisé dans ce travail sous l'angle de sa notion attentionnelle, tandis que la notion d'état électrophysiologique sera traduite par le terme d'éveil ou de niveau d'éveil ; en référence aux termes anglais communément rencontrés dans la littérature (« *arousal* », « *awareness* » ou « *wakefulness* »).

Cette distinction a conduit à dissocier deux types de tâches : les tâche de vigilance et les tâches/les situations de maintien d'éveil (« *situation awareness* »)

2.1.1 Taxonomie de la vigilance.

Pour la petite histoire, les premières recherches sur la vigilance et l'attention soutenue sont apparues après la seconde guerre mondiale et cherchaient à répondre à une question pratique : « pourquoi les contrôleurs aériens, parfois, n'étaient-ils pas capable d'anticiper les attaques aériennes ? » Pour répondre à cette question, Mackworth (1950), psychologue de l'armée de l'air britannique (Royal Air Force), réalisa un des premiers tests de vigilance et d'attention soutenue : le test de l'horloge [102, 103]. Une horloge ronde, contenant 100 unités. Le rôle du soldat qui la surveillait, pendant deux heures, était de dire à l'expérimentateur, quand l'aiguille sautait deux unités au lieu d'une. Cette expérience fut une

[19] Les études sur ce phénomène sont difficiles à comparer car elles reposent souvent sur des concepts différents : activation, attention, performance, somnolence etc.

des premières à mettre en évidence le déficit attentionnel dû à une concentration continue, sur une tâche toujours identique. Ce phénomène fut considéré comme une composante humaine normale liée à la durée et la répétitivité de la tâche. Ce premier résultat permit de conclure que ce sont des paramètres de la tâche (durée, nombre de stimuli) et/ou des paramètres « internes » aux sujets (drogues, alcool, privation de sommeil) qui influent sur la performance.

De ces travaux, un certain nombre de critères ont été retenus pour définir les tâches de vigilance. Pour qu'une tâche de performance soit considérée comme une tâche de vigilance, elle doit être de longue durée avec un taux d'événement très faible (pour une revue sur la question voir [109]). La vigilance ne nécessite aucune ressource cognitive spécifique pour être mesurée. Un autre résultat intéressant a été montré par Jane Mackworth (1970), elle montrait que l'*habituation*[20] a un effet « négatif » sur la performance [110]. (pour une revue sur la question voir [111, 112])

Davies et Parasuraman (1981) ont proposé une classification des tâches de vigilance [113]. Cette taxonomie est encore à l'heure actuelle la plus utilisée et permet de classer les tâches en fonction de leur relation à la vigilance (*capacités attentionnelles*). Elle prend en compte plusieurs dimensions de la tâche comme la discrimination du signal (successif ou simultané, sensoriel ou cognitif), le taux d'événement (faible, important ou continu), la modalité sensorielle (visuelle ou auditive) et la « *simplicité* » de la tâche. La principale différence entre une tâche cognitive (*ressources attentionnelles, attention sélective*) et la vigilance (*capacités attentionnelles*) se situe au niveau du taux d'événement. Cette première taxonomie renvoie aux aspects cognitifs de la vigilance (pour une revue sur la question voir [114]).

2.1.2 Taxinomie des situations de maintien d'éveil (« situation awareness »).

Les situations de maintien d'éveil (« *situation awareness* ») se déroulent dans des environnements *complexes* avec un « haut niveau de sécurité » et un ''certain'' niveau de *vigilance* (attention soutenue et efficience du système nerveux). Ce sont des situations pour lesquelles une autre taxinomie est nécessaire afin de prendre en compte la *complexité* de la situation et le facteur de *sécurité* qui lui est associé.

[20] Selon le Larousse 2010 : « Processus simple d'apprentissage par répétition d'un stimulus ».

La classification proposée par Davies et Parasuraman, en 1981, est considérée comme trop basique et ne renvoie qu'à des tâches « primaires » de la situation de maintien d'éveil [113]. (pour une revue sur la question voir [115])

Les situations de maintien d'éveil sont définies et décrites par Endsley, en 2000, de la façon suivante : Elles « *comprennent la recherche, la perception et la compréhension d'éléments de l'environnement dans un volume de temps et d'espace important, puis des projections sur leurs statuts dans un avenir plus ou moins proche* » (traduit de Endsley, 2000, p. 3) [116-118].

Cette définition renvoie à plusieurs aspects de la taxonomie d'une tâche de vigilance (*capacités attentionnelles*) dont elle reprend les critères de bases : la discrimination du signal (*élément de l'environnement dans l'espace*), le taux d'événement (*élément de l'environnement dans le temps*), mais dans lesquelles elle introduit la notion de « *complexité* » de la situation (*l'opérateur doit faire des projections sur l'évolution de la situation*). De plus, dans une situation de maintien d'éveil, l'opérateur doit maintenir un niveau de performance suffisant pour éviter les *accidents*, ce qui renvoie aux théories de la prise de décision.

Endsley, en 2000, en propose une modélisation (Figure 17).

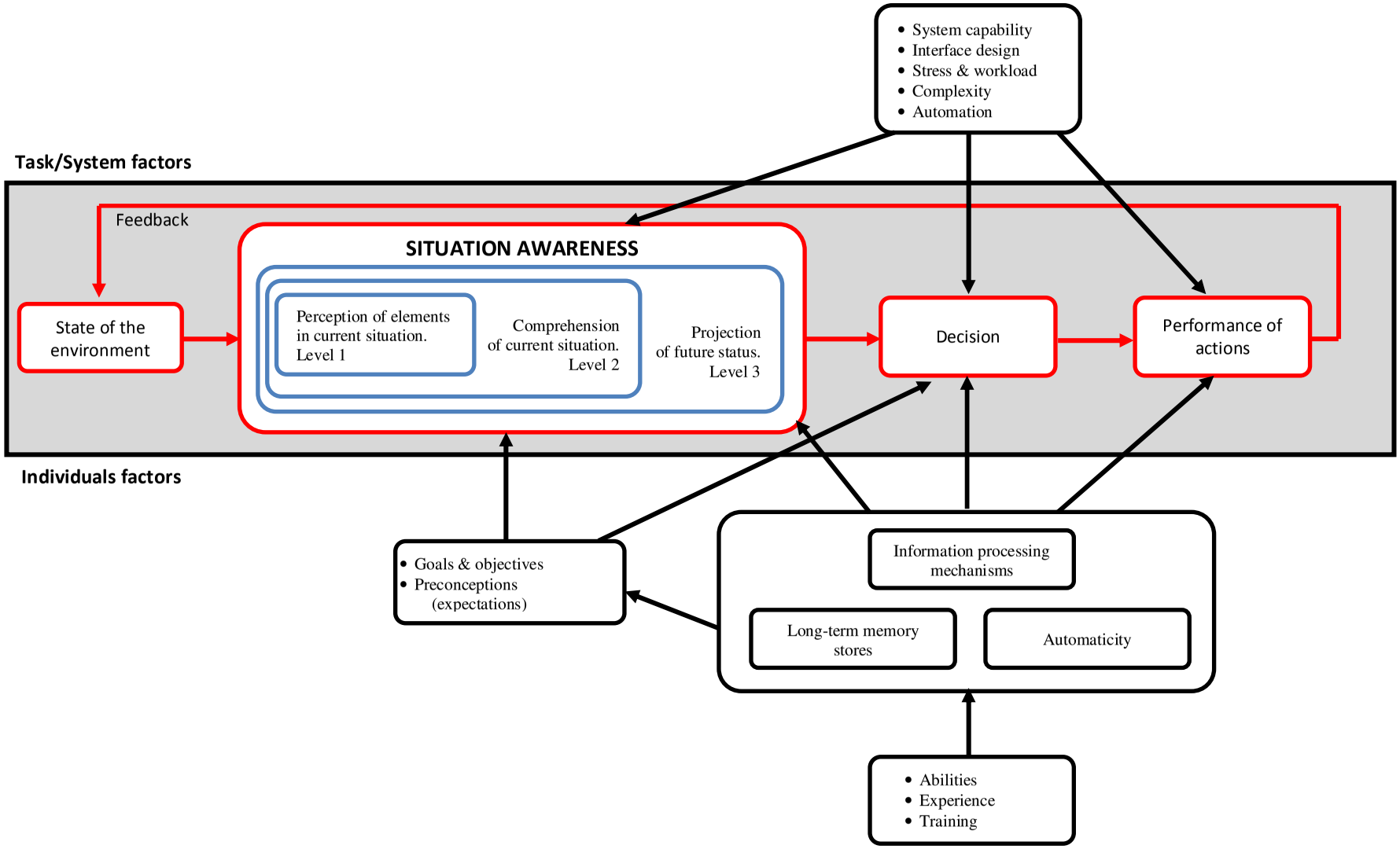


Figure 17 : Modèle des situations de maintien d'éveil et de prise de décision. (p. 3, Endsley, 2000)

Le modèle de Endsley (1995, 2000) prend en compte les facteurs cognitifs inhérents à la prise de décision (« *goals* », « *information processing mechanisms* », « *automaticity* », « *long-term memory* » etc.). Le contexte y précède la prise de décision et la situation de maintien d'éveil se décompose en 3 niveaux : (1) bas : perception des informations importantes de la situation, qui permet à l'opérateur de se faire une *représentation* de la situation ; (2) intermédiaire : de compréhension de la situation, qui permet à l'opérateur de traiter les informations qu'il a perçu, de les combiner, de les interpréter, éventuellement de les stocker en mémoire. Ce niveau est crucial pour la prise de décision et nécessite un niveau d'éveil important ; (3) niveau projectif où, en fonction des éléments perçus et traités, l'opérateur est capable d'inférer l'évolution de la situation.

Le temps et la durée sont un aspect important du modèle. Le facteur temps agit à tous les niveaux et il est symbolisé par l'amplitude horizontale du modèle.

La *complexité* de l'environnement et de la situation agissent aussi à tous les niveaux du modèle. Les effets internes de cette complexité se manifestent par le *stress*, une *charge de travail importante*. Les effets externes de la *complexité* sont liés aux interfaces de commandes du système, à la transparence du système et aux capacités et l'automatisation du système etc.

Dans ce modèle l'*expertise* de l'opérateur (« *abilities* », « *experience* ») permet de réduire la complexité de la situation, ainsi que la charge de travail, et elle facilite les projections sur l'évolution du système.

Le maintien du *système* dans des marges de sécurité acceptables [28] est représenté par l'emploi du terme « performance d'action » (« *performance of action* ») comme réponse de l'opérateur. Après la prise de décision, l'action est « planifiée » et fait l'objet d'un *compromis* [28] pour obtenir un niveau de performance correct.

2.2 La conduite automobile, une situation commune qui s'apparente à une situation de maintien d'éveil.

De nombreuses études ont montré que la somnolence au volant entraînerait des accidents de la circulation, principalement sur autoroute. Les accidents liés à la somnolence représenteraient 20% de tous les accidents dans notre société industrielle [119-122] et se produiraient préférentiellement la nuit ou tôt le matin lorsque les niveaux d'éveil sont bas [123-127]. De plus, la somnolence induite par la conduite automobile est significativement affectée par la durée du trajet (les études sur le sujet estiment cette durée entre 2 heures et 5 heures) [122, 128] et la monotonie de l'environnement [84, 85]. Ce sont souvent des hommes qui sont impliqués dans ce genre d'accident [129, 130]. De nombreux facteurs peuvent interagir sur le niveau d'éveil comme la privation de sommeil [131] des pathologies du sommeil [132, 133], ainsi que la consommation de substance comme l'alcool [134] ou encore les drogues [135].

L'endormissement au volant se manifeste sans même que les conducteurs n'en prennent « conscience » [124] ; ces micro-sommeils, bien que ne dépassant pas quelques secondes, sont largement suffisants pour provoquer un accident.

Dans le domaine de la sécurité des transports, les auteurs qui s'intéressent aux « dégradations » de la tâche primaire de conduite lorsque les sujets sont somnolents, se réfèrent à une recherche expérimentale d'O'Hanlon et Kelley (1977) qui se composait de trois études indépendantes [136]. Celles-ci se sont intéressées à des sujets jeunes (entre 18 ans minimum et 26 ans maximum), elles se sont toutes déroulées de nuit et les durées de conduite présentaient des similitudes (durée minimale de l'épreuve 2h30). Les sujets devaient conduire sur des autoroutes californiennes et les conditions environnementales (largeur des voies) étaient comparables. Les auteurs se sont intéressés aux variations de l'éveil et ils ont utilisé pour cela des mesures objectives, comme l'électroencéphalographie et l'électrocardiographie ainsi que des épreuves subjectives d'évaluation du niveau d'éveil. Au niveau de la performance de conduite, ils se sont intéressés aux variations de l'écart type de la position latérale (« *lane drifting* »), aux mouvements de volant et aux variations de la vitesse moyenne.

Avant d'effectuer des analyses, les sujets des trois études ont été répartis en deux groupes, sur la base du nombre de sorties de voie en fonction de la durée de l'épreuve de conduite. Les sujets se divisent en : (1) un groupe de conducteurs « *poorer* », avec une fréquence de sortie de voie importante et (2) un groupe de conducteurs « *better* » avec une faible fréquence de sorties de voie. Les paramètres électrophysiologiques et les paramètres de conduite ont été comparés en fonction de cette première répartition.

O'Hanlon et Kelley (1977) ont montré que les paramètres de conduite primaire se détérioraient en fonction de la durée de la tâche pour les deux groupes (l'écart type de la position latérale et la vitesse moyenne augmentaient sur la fin des parcours). Ils ont montré que les mouvements de volant large (supérieur à 10°) étaient significativement plus fréquents pour les sujets du groupe « *poorer* » et ont mis en évidence que les évaluations subjectives d'éveils étaient corrélées aux performances de conduites primaires pour chaque étude et pour chaque groupe de sujets. Cependant les évaluations subjectives n'étaient jamais corrélées aux performances de conduite.

Afin d'expliquer la dégradation de performances de nombreux auteurs ont cherché à mesurer le niveau d'éveil au cours de la tâche par l'électroencéphalographie (EEG) et électrocardiographie (ECG). En analysant plus précisément l'EEG par des analyses spectrales, ils ont montré que le spectre de fréquence Alpha est un spectre qui apparaît lorsque les sujets sont détendus et ferment les yeux. Les spectres Thêta et Delta sont des signaux caractéristiques de l'endormissement. Ils apparaissent lorsque le sujet à une vigilance (activité du système nerveux) réduite [Thêta] et/ou lorsque le sujet est endormi [Delta] (pour une revue sur la question voir [137]).

O'Hanlon et Kelley (1977) se sont intéressés à la fréquence cardiaque et aux fréquences Alpha, Thêta et Delta de l'EEG (*cf.* p. 67 L'Electroencéphalographie).[21]

En ce qui concerne l'EEG, ils ont découvert que le spectre de la fréquence Alpha était constant durant toute la durée de l'épreuve, sauf vers la fin où il avait tendance à augmenter.

[21] les auteurs ne se sont intéressés qu'aux enregistrements des électrodes occipitales et centrales du cortex (O1 et C3, A1 sur la mastoïde ipsilatérale, suivant le système international 10-20 de 138. Jasper, H., *the ten twenty electrode system of the international federation.* Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1958. **10**(2): p. 370-375.(*cf.* Figure 36).

Pour les sujets du groupe « *better* », le spectre Alpha était constant durant toute l'épreuve de conduite. Pour les sujets du groupe « *poorer* », le spectre Alpha augmentait de façon significative vers la fin de l'épreuve, ce qui signifiait que les sujets fermaient de plus en plus régulièrement les yeux vers la fin de l'épreuve. Les spectres de faible fréquence (Thêta et Delta) étaient similaires et constants pour les deux groupes durant toute la durée de l'épreuve, exceptée vers la fin où ils avaient tendance à augmenter.

En ce qui concerne la fréquence cardiaque, celle-ci diminuait en fonction de la durée de l'épreuve pour les deux groupes (elle était plus faible à la fin de l'épreuve qu'au début). La différence entre les deux groupes de sujets se situait au niveau de l'écart type de la fréquence. Les sujets du groupe « *better* » avaient une variabilité de la fréquence cardiaque plus élevée que les sujets du groupe « *poorer* » durant toute la durée de l'épreuve de conduite.

Une analyse qualitative de deux sujets ayant participé à une des trois études a montré, clairement, un profil de sommeil pendant l'épreuve de conduite, puisque du Stade 2 caractéristique du sommeil a été observé [139]. De plus, le Stade 2 est « facilement » reconnaissable par l'apparition de complexes K. (Figure 18)

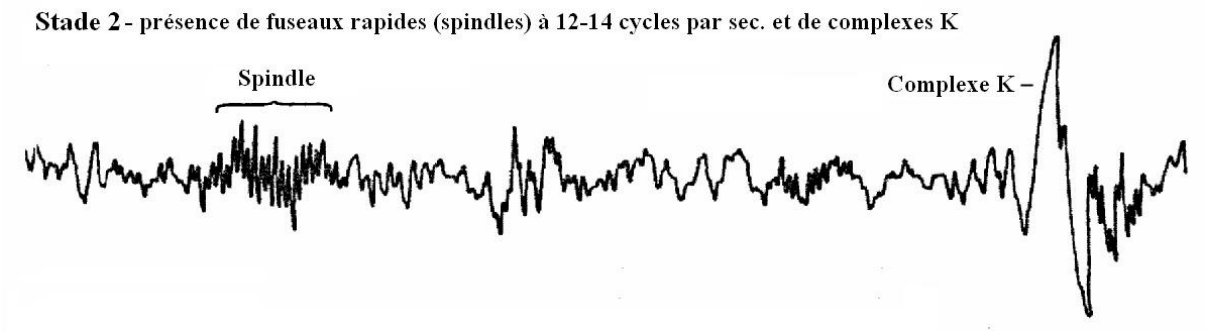


Figure 18 : Exemple de tracé électroencéphalographique pendant le stade 2 du sommeil lent [p. 6 [140]]

En effet, l'EEG permet au cours de la conduite de relever que certains sujets peuvent s'endormir puisque deux sujets ont fait du Stade 2 au cours de l'étude d'O'Hanlon et Kelley (1977).

À partir de ces résultats exploratoires, O'Hanlon et Kelley (1977) ont suggéré que les variations de performance seraient liées à une baisse du niveau d'éveil[22].

Ainsi, la tâche de conduite primaire pourrait être rapprochée d'une tâche d'évaluation de la *vigilance*. Pour ce faire ils se sont appuyés sur le modèle de Haight (1972) [141]. Le modèle de Haight est un modèle mathématique complexe qui intègre une dizaine de paramètres de conduite automobile. Ce modèle essaie de prendre en compte le *hasard*[23] dans la tâche de conduite et de le formaliser sous une forme quantitative. Pour Haight (1972), la fatigue n'est pas un paramètre mathématique du modèle mais elle influence les valeurs des paramètres de conduite automobile traitées dans le modèle. La fréquence d'échantillonnage perceptif de l'environnement et le temps de réaction auront des valeurs différentes si le sujet est fatigué ou non. La fréquence d'échantillonnage perceptif de l'environnement dépend, également, de l'interaction entre le véhicule et la route. La trajectoire suivie par le véhicule résulte de l'interaction entre ces facteurs (perception, véhicule, route et niveau de fatigue). Par exemple : si la trajectoire est « correcte », la valeur de l'échantillonnage perceptif ne varie pas. Si la trajectoire se déporte sur la gauche de la voie, la valeur de l'échantillonnage perceptif augmente pendant toute la durée de la correction de la trajectoire. Ainsi, le *hasard*, dans ce contexte, correspondrait aux nombres de sorties de voie. De plus, ce nombre est dépendant du sujet (« sensible aux conditions initiales » : drogues, alcool, privation de sommeil, facteurs chronobiologiques etc.). Ainsi, les initiatives de correction de la trajectoire, en réponse au *hasard*, sont sous dépendance de la perception de la déviation de la position latérale et du degré de risque estimé et toléré par le sujet.

Cette interprétation de la déviation de la position latérale est en accord avec les critères employés pour définir une tâche d'évaluation de la *vigilance* ou de l'éveil : en effet, une perte de la trajectoire (augmentation de l'écart type de la position latérale) peut indiquer une perte de la discrimination perceptive et/ou peut s'interpréter comme une variable influençant le taux d'événement (*cf.* [113]).

[22] Dans l'article d'O'Hanlon et Kelley, en 1977, les termes « *vigilance* » et « *arousal* » sont employés sans distinction particulière. On remarque juste que le terme « *arousal* » est plus souvent employé pour décrire les résultats physiologiques et le terme « *vigilance* » renvoie aux résultats comportementaux.

[23] Le *hasard* est ici entendu comme un système rigoureusement déterministe, mais qui présente un phénomène fondamental d'instabilité appelé « sensibilité aux conditions initiales » qui le rend non prédictible en pratique sur la durée. 142. Bergé, P., Y. Pomeau, and C. Vidal, *L'ordre dans le chaos. Vers une approche déterministe de la turbulence*. Enseignement des Sciences. 1997, Paris: Hermann. 372.

À partir de ces constats « *lorsque le recours à des actions de correction est faible, et lorsque l'environnement est monotone, comme la conduite de nuit le long d'une autoroute, l'activité de conduite automobile peut être classée comme « une tâche de vigilance » et l'écart type de la position latérale comme une « performance de vigilance »* » (traduit de O'Hanlon et Kelley, 1977, p. 105) (*cf.* p. 61 Tableau 2).

Tableau 2 : Synthèse sur la vigilance, l'éveil et la conduite automobile.

Vigilance et éveil	**Vigilance**	**Taxonomie Vigilance**	**Vigilance**	**Éveil**	**Taxonomie des situations de maintien d'éveil**	**Conduite automobile**	**SDLP**
Référence	Psychologie		**Physiologie**	Performance comportementale		**Situation de maintien d'éveil**	**O'Hanlon et Kelley, 1977**
Type	Performance attentionnelle **(Mackworth, 1950-1951)**	**Tâche de discrimination du signal**	État Vieille Sommeil. **(Billiard, 1994, Benoit et Goldenberg, 1997)**	Activation système nerveux centrale	**Tâche de prise de décisions dans un environnement complexe (Endsley, 1995-2000)**		
Tâche	Détection de signaux imprévisible sur une longue période	Taux d'événement faible			Recherche, perception, compréhension éléments d'un environnement « vaste »	Recherche, perception, compréhension éléments d'un environnement même monotone	
Thème			État d'excitabilité des centres nerveux	Rythmes chrono-biologiques			Rythmes chronobiologiques **(O'Hanlon, 1984 ; Riemersma, Sanders et al., 1977 ; Sanders, 1986)**
Comportement			Conséquence comportementale des variations du taux d'activité du système nerveux		Maintien du système dans des marges de sécurité acceptable **(Amalberti, 1996)**	Perception-action	
Caractéristiques	Le niveau de vigilance est relatif à la tâche et sa mesure est celle d'une performance associée à ce niveau	Longue durée	Le niveau de vigilance est relatif à la tâche et sa mesure est celle d'une performance associée à ce niveau		Volume de temps important		**Augmentation du rythme Alpha** en fonction durée de l'épreuve **(Brookhuis et al. 1986)** **Endormissement** des conducteurs en fonction de la durée de la tâche **(O'Hanlon et Kelley, 1977 ; Kecklund et Akerstedt, 1993)**
Définitions	Vigilance **(Tassi, Bonnefond et al., 2003)**			Éveil (électrophysiologie) **(Tassi, Bonnefond et al., 2003)**	Composition sur 3 niveaux : (1) perception, (2) compréhension, (3) niveau projectif	**Modèle hiérarchique de l'activité de conduite de Michon (1985)**	
	O'Hanlon et Kelley, 1977			O'Hanlon et Kelley, 1977			

Nous reprendrons la définition d'Endsley (2000) pour caractériser la situation de maintien d'éveil et nous en proposons un rapprochement avec la définition d'O'Hanlon et Kelley (1977) pour caractériser la situation de conduite automobile comme une tâche de *vigilance*. Ainsi, nous avançons que : *la conduite automobile serait une situation de maintien d'éveil comprenant la recherche, la perception et la compréhension d'éléments de l'environnement dans un volume de temps et d'espace important, même lorsque le recours à des actions de correction est faible, et lorsque l'environnement est monotone. L'activité de conduite automobile peut être classée comme « une situation de maintien d'éveil » et l'écart type de la position latérale comme une « performance » liée à cette situation. De plus, la conduite automobile nécessite de faire des projections sur les éléments de l'environnement dans un avenir plus ou moins proche afin d'en évaluer les risques* (*cf.* p. 61 Tableau 2 ; p.308 Annexes).

Les perspectives de l'article princeps d'O'Hanlon et Kelley (1977)

Un autre point intéressant de cet article d'O'Hanlon et Kelley (1977) : ce sont les perspectives.

À partir des résultats comportementaux et physiologiques obtenus sur plusieurs groupes à différentes heures, les auteurs ont proposé un tableau projectif des résultats qu'ils obtiendraient si les sujets étaient tous issus de la même étude, avaient conduit au même moment et pendant une même durée. (*cf.* p.64 Tableau 3)

Ce tableau suggère les variations de différents paramètres de conduite et d'éveil pendant la tâche de conduite monotone de type autoroutière.

A gauche du tableau, au départ de l'épreuve de conduite, O'Hanlon et Kelley (1977) considèrent que le niveau d'éveil est élevé. Les auteurs indiquent que dans cette condition (éveil élevé), (1) l'amplitude des SDLP sera faible, (2) il y aura de nombreux petits mouvements de volant (<10°) et (3) il y aura peu de variabilité de la vitesse moyenne (*cf.* p.64 Tableau 3).

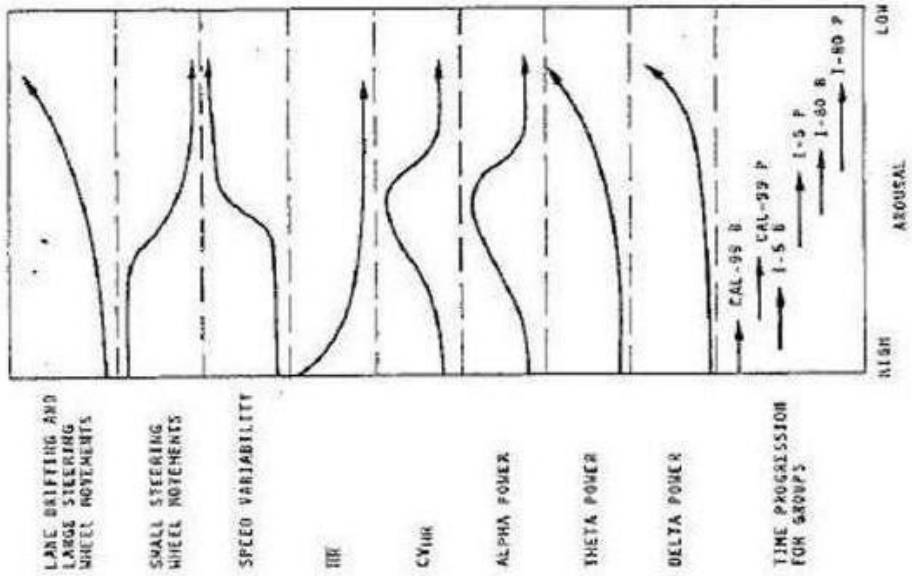
A droite du tableau, les auteurs considèrent ces mêmes paramètres mais lorsque le niveau d'éveil est faible. Ils indiquent que dans cette condition (éveil bas), (1) l'amplitude des SDLP sera importante, (2) il y aura peu de petits mouvements de volant (<10°) et (3) il y aura une forte de variabilité de la vitesse moyenne (*cf.* p.64 Tableau 3).

Concernant les paramètres électrophysiologiques, pour l'EEG, les auteurs suggèrent une évolution en cloche du rythme Alpha (α), faible amplitude du rythme lorsque l'éveil est haut, puis phase de croissance de l'amplitude du rythme α pendant l'épreuve, ce qui signifie que le niveau d'éveil des sujets diminue. La phase de décroissance de l'amplitude α serait due à une augmentation des rythmes Thêta (θ) et Delta (δ) indiquant que les sujets s'endorment au cours de l'épreuve. (*cf.* p.64 Tableau 3)

O'Hanlon et Kelley (1977) suggèrent, également, des variations de la fréquence cardiaque au cours de l'épreuve.

Tableau 3 : Performances comportementales et résultats physiologiques à partir des travaux d'O'Hanlon et Kelley 1977(p. 108) [traduction et interprétation dans le tableau bleu]

Variables	Perspectives	Interprétations
SDLP (« *Lane Drifting* »)	Augmentation amplitude	Dégradation de la performance en lien avec le niveau d'éveil des sujets
Petit mouvement de volant (<10°)	Diminution du nombre de mouvement	
Variabilité de la Vitesse	Augmente au cours de l'épreuve	
Fréquence cardiaque	Diminution	
Variabilité de la fréquence cardiaque	Augmentation au cours de l'épreuve puis retour à une certaine stabilisation vers la fin de l'épreuve	
Alpha	Augmentation au cours de l'épreuve puis disparition vers la fin de l'épreuve	Les sujets ferment fréquemment les yeux au cours de l'épreuve puis s'endorment, laissant place à d'autres fréquences d'activité
Theta	Augmentation vers la fin de l'épreuve	Les niveaux d'éveil des sujets diminuent
Delta	Augmentation vers la fin de l'épreuve	Les sujets s'endorment littéralement.
Durée/Temps	→	
Eveil Haut (« *high arousal* »)	Eveil Bas (« *low arousal* »)	

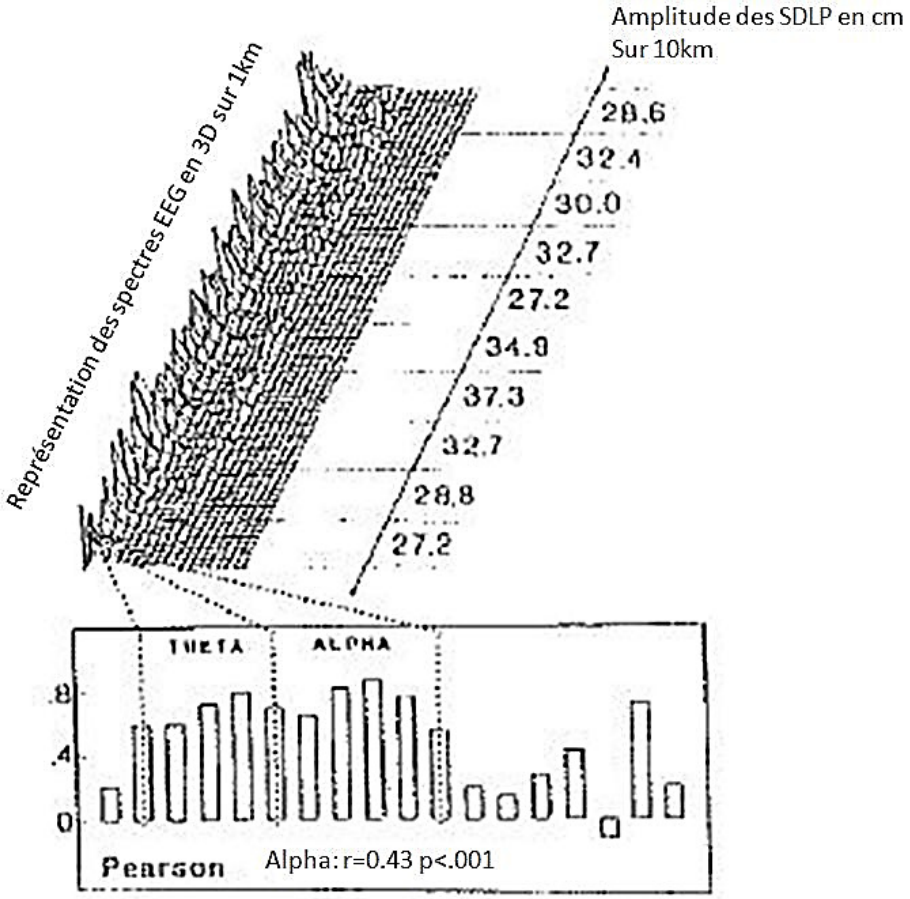


Suite à cette étude d' O'Hanlon et Kelley, en 1977, dont un certain nombre de résultats sont extrapolés, quelques années plus tard, lors d'une étude exploratoire de Brookhuis et al. (1986) sur les effets des antidépresseurs, ces auteurs sont venus confirmer certaines perspectives émises par O'Hanlon et Kelley, en 1977 [143].

En l'occurrence O'Hanlon et Kelley, en 1977, émettaient l'hypohèse que l'augmentation de l'amplitude des SDLP serait corrélé à une augmentation du spectre Alpha (α). Cette hypothèse a été effectivement confirmée par Brookhuis et al., en 1986, dans une étude sur les antidépresseurs.

Dans cette étude, les effets aigus d'un certain nombre d'antidépresseurs ont été testés sur la performance de conduite primaire de sujets jeunes (âge moyen de 25,3 ans). Les résultats de cette étude ont montré que la valeur de l'écart type de la position latérale variait en fonction de la molécule et était systématiquement supérieur à l'écart type de la position latérale sous placebo. De plus, l'activité neuronale et les spectres électroencéphalographiques étaient significativement affectés par les antidépresseurs testés.

Brookhuis et al. (1986) ont montré que les spectres Thêta (θ) et α, en Oz-Pz [électrodes centro-occipitales ou pariéto-occipitales (*cf.* p. 68 Figure 20)], étaient positivement corrélés à l'écart type de la position latérale : plus l'écart type de la position latérale était important, plus les spectres θ et α augmentaient. (Figure 19)



Répartition et amplitude des spectres EEG, le spectre Alpha est positivement corrélé à l'amplitude des SDLP

Figure 19 : Résultats originaux de l'étude de Brookhuis et al. (1986) montrant la corrélation entre l'écart type de la position latérale et les spectres électroencéphalographiques (p. 215). Ce résultat a été obtenu chez un seul sujet après administration de 25mg d'amitriptyline.

2.3 Électroencéphalographie et épreuves subjectives comme mesure de l'éveil.

L'exploration de l'éveil et de la somnolence dispose d'échelles subjectives et de mesures physiologiques objectives comme l'électroencéphalographie.

La somnolence peut être définie comme un état subjectif ou objectif d'éveil physiologique altéré. De même l'éveil peut avoir des origines diverses (processus homéostatiques). La Somnolence dépend, également, de processus homéostatiques, elle peut être induite par un mode de vie particulier, un travail à « horaires alternants », par un franchissement rapide de fuseaux horaires, ou la prise de médicaments psychotropes ou d'alcool. La somnolence n'est pas un concept homogène, il existe plusieurs définitions associés à la somnolence [102, 113, 144-148] ce qui rend son étude plus que complexe. (pour une revue sur la question voir [149])

2.3.1 L'électroencéphalographie, une épreuve objective.

Quelle que soit la tâche cognitive dans laquelle nous sommes engagés, le cerveau génère des ondes électromagnétiques qui sont le reflet de l'activité électrique des neurones (pour une revue sur la question voir [150, 151]). L'acquisition des signaux en EEG est purement passive : quel que soit le paradigme cognitif, le signal enregistré est la résultante, à un instant donné, de l'activité cérébrale et cela, pendant toute la durée de l'expérience. L'EEG traduit l'activité électrique globale spontanée de vastes ensembles de neurones corticaux, et on estime que chaque électrode enregistre l'activité, plus ou moins simultanée, d'environ cinq millions de neurones pyramidaux [152]. Il est généralement admis que ces signaux proviennent principalement des potentiels postsynaptiques, et en particulier des potentiels postsynaptiques excitateurs [153].

Les enregistrements permettent de distinguer *l'éveil attentif*, *l'éveil diffus*, le *sommeil léger* et *profond* et le *sommeil paradoxal* Chacun de ces états est caractérisé par des indicateurs électrophysiologiques, plus ou moins spécifiques. Ces indicateurs peuvent être rythmiques, constants ou transitoires. Ils se présentent sous la forme d'oscillations périodiques plus ou moins régulières dont la fréquence et l'amplitude varient en fonction du site de

recueil, et de l'état d'activation du système nerveux. (pour une revue sur la question voir [154, 155]) (p.309 Annexes)

La fréquence et l'amplitude des ondes ont pu être mises en rapport avec le type d'activité effectué par le sujet. Chez un sujet humain éveillé, détendu et les yeux fermés, on recueille dans la région occipitale un rythme Alpha (α) caractérisé par une fréquence d'environ 10 Hz. Il a été démontré une relation entre la présence de ce rythme et la relaxation du sujet [156]. Dès que le sujet fait attention, se met en état de veille attentive, le rythme de l'électroencéphalogramme augmente vers des fréquences comprises entre 15 et 30 Hz [onde Bêta (β)]. (Figure 20) S'il est profondément endormi, la fréquence de son électroencéphalogramme tombera entre 0,5 et 5 Hz.

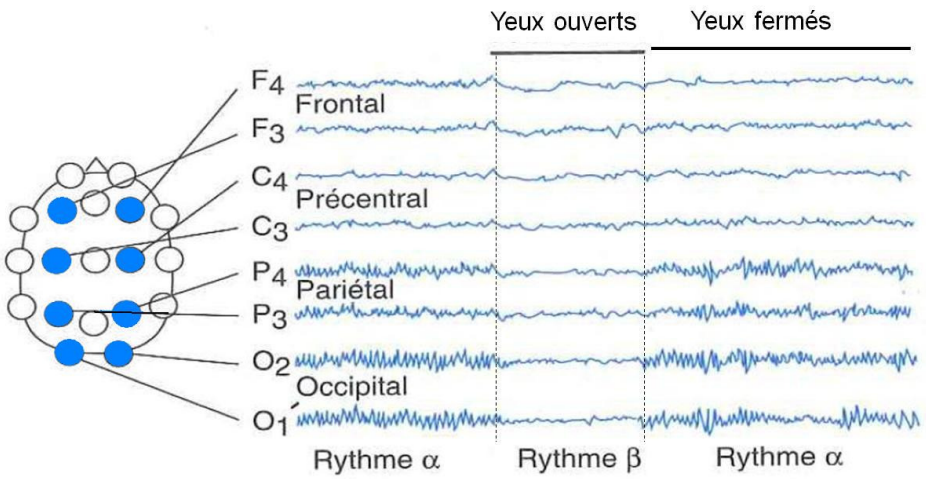


Figure 20 : Électroencéphalogramme normal d'un homme éveillé au repos. Lorsque le sujet est éveillé mais au calme et les yeux fermés, on observe le rythme Alpha sur les électrodes P3-P4 et O1-O2. Dès que le sujet ouvre les yeux, le rythme Alpha est bloqué et laisse place au rythme Bêta.

De nombreuses études s'accordent à dire que l'électroencéphalographie est un moyen sûr et objectif pour évaluer les niveaux d'éveil des sujets. (pour une revue sur la question voir [157])

2.3.2 Évaluation de la vigilance et de l'éveil par l'électroencéphalographie.

Deux types de résultats ont été obtenus par l'emploi de l'électroencéphalographie, mais ils ne renvoient pas au même paradigme [158].

(i) Un premier paradigme permet d'étudier l'évolution dans le temps d'une activité corticale. Il s'agit du paradigme des *potentiels évoqués*. Généralement, les études sur la vigilance s'intéressent au temps de réponse, temps mis par le sujet pour répondre à une stimulation sensorielle qui lui est délivrée. Cependant, un inconvénient de l'utilisation des temps de réponse réside dans l'impossibilité d'explorer les événements situés entre la stimulation sensorielle et la réponse comportementale. La technique des potentiels évoqués permet d'explorer ces événements, et leur évolution dans le temps.

(ii) Un second paradigme permet d'étudier les niveaux de veille d'un sujet, il nécessite d'employer l'électroencéphalogramme dans des conditions empiriques « standards ». Il est un indicateur suffisant pour renseigner sur le passage de l'état de veille à un état de somnolence puis de sommeil.

1. Sur le plan clinique, il existe plusieurs méthodes d'évaluation, de l'état de veille, à bases de tests itératifs.

a) Le test itératif d'endormissement a été mis au point pour apprécier et mesurer une somnolence diurne excessive [159]. Ce test est basé sur le postulat selon lequel un sujet s'endort d'autant plus vite qu'il est somnolent.

b) Le test de maintien d'éveil : il a été conçu pour apprécier la capacité d'un individu à rester éveillé [160]. Comme le test itératif d'endormissement, ce test comprend cinq sessions de vingt minutes.

c) Le test d'atténuation du rythme Alpha : il est fondé sur le fait que lorsqu'un individu devient somnolent, la puissance spectrale de la bande Alpha (7.8-12.7Hz) augmente avec les yeux ouverts, mais tend à diminuer avec les yeux fermés [161]. Dans ce test, on demande au sujet de s'asseoir toutes les deux heures dans une pièce normalement éclairée et de fermer et d'ouvrir alternativement les yeux toutes les deux minutes pendant douze

minutes. Le niveau d'éveil (coefficient d'atténuation de l'Alpha) est défini comme le rapport entre la puissance moyenne de l'Alpha avec les yeux fermés et la puissance moyenne de l'Alpha avec les yeux ouverts. Plus ce rapport est élevé et plus le sujet est somnolent. Ce test est hautement corrélé au test itératif de latence d'endormissement [162]. Ce test peut être ramené à 6 minutes et l'alternance yeux ouverts-yeux fermés à une minute [163].

Coefficient d'atténuation de l'Alpha = $\frac{Puissance\ moyenne\ de\ l'Alpha\ avec\ les\ yeux\ fermés}{Puissance\ moyenne\ de\ l'Alpha\ avec\ les\ yeux\ ouverts}$

2. Le signal électroencéphalographique (EEG) peut être analysé en utilisant des Transformés de Fourier Rapide, un algorithme en mathématiques du traitement du signal développé pour l'étude des fonctions non-périodiques et qui permet d'associer à chaque signal un spectre en fréquence [164]. (pour une revue sur la question voir [165])

Les médecins (neurologues et neurophysiologistes) ainsi que les chercheurs, dans le domaine de l'électrophysiologie, s'intéressent à des activités dont les fréquences ont fait l'objet d'un « consensus » comme les spectres de fréquence Delta, Alpha, Bêta [166] et Gamma. (pour une revue sur la question voir [167] et/ou [168]) (*cf.* p. 309 Tableau 30).

- Il a été démontré que quasiment tous les adultes sains présentent un pic de fréquence entre 8Hz et 12Hz (Alpha) en O1-O2 lorsqu'ils ont les yeux fermés [156].

L'analyse spectrale de l'EEG présente plusieurs intérêt puisqu'elle permet de montrer des variation de latéralisation, des effets du sexe, de l'âge.

- En effet, il a été montré que le fait d'être gaucher a une influence sur la latéralisation des spectres observé lors de l'évaluation de fonctions cognitives particulières [169]. Cependant, dans le domaine de l'évaluation de l'éveil, l'influence de la latéralisation du sujet est minime [170].

- Les hommes présentent une asymétrie fonctionnelle typique par rapport aux femmes [169, 171]. Ce phénomène peut s'expliquer par une ségrégation neuro-anatomique et fonctionnelle plus importante pour les hommes [172] ou une répartition bilatérale plus importante des fonctions et représentations cognitives chez les femmes [173]. Cependant, l'idée d'une répartition bilatérale des fonctions cognitives plus importantes chez la femme n'est pas une notion qui fait l'objet d'un consensus. En effet, la même année que Turkheimer et Farace [173], en 1992, Herring et Raitan ne retrouvent pas les mêmes résultats avec des populations comparable [174].

  Pour un certain nombre d'auteurs, les effets du genre, lorsqu'ils sont présents pourraient s'expliquer par des différences de maturation corticale [175]. Ils pourraient également être due à des caractéristiques de la tâche [176] ou bien à l'emploi de stratégies, de résolution de problèmes, différentes [177, 178].

  Les femmes présentent une plus grande amplitude sur l'ensemble des spectres électroencéphalographiques.

- Il a également été montré que les sujets jeunes sont plus sensibles à la variation de niveau d'éveil que les sujets matures et/ou âgés [179]. Les changements intervenant avec le vieillissement ne sont pas linéaires et systématiques (pour une revue sur la question voir [180]). Les femmes montrent, également, des changements de « patterns spectraux » en fonction de l'âge.

L'EEG permet également d'étudier les variations d'éveil, pendant une tâche :

- En effet, les « patterns électroencéphalograhiques » pendant les baisses d'éveil sont bien connus et, avec l'expertise, une analyse visuelle des tracés permet d'obtenir des informations satisfaisante [181]. Le principal résultat obtenu lorsqu'on compare une performance avec un enregistrement électroencéphalographique se situe au niveau des changements de niveau d'éveil, et ces différences entre les niveaux d'éveil peuvent être perçus avant, pendant et après la tâche [157, 182]. (pour une revue sur la question voir [183])

- Ray et Cole ont montré que les variations du spectre Alpha pendant une tâche de performance représentent l'investissement de ressources attentionnelles dans la tâche et le spectre Bêta reflète les aspects conatifs engendrés par la tâche ainsi que l'investissement de processus cognitifs (mémoire, perception visuelle) dans la tâche [184, 185].

- Enfin, dans le cas d'essais de benzodiazépines, il a été montré que le spectre Bêta présentait (comme inconvénient) d'avoir des variations énergétiques induites par ce type de molécule. (pour une revue sur la question voir [186]) (*cf.* p.310 Annexes [des algorythmes ont été développé pour évaluer les effets des benzodiazépines sur l'éveil])

L'EEG a également été utilisé pour caractériser les variations d'éveil avant et après une tâche :

- Il est également communément admis que les variations de niveau d'éveil peuvent être analysées sur des <u>enregistrements courts (indépendant et unique), yeux ouverts versus yeux fermés</u> (YO-YF) avant et après une tâche cognitive, de vigilance ou une mesure de mesure de l'éveil [182] (Figure 21). Ce type d'enregistrement montre principalement des différences au niveau du spectre Alpha, en O1 et O2, et, peut se représenter de la façon suivante :

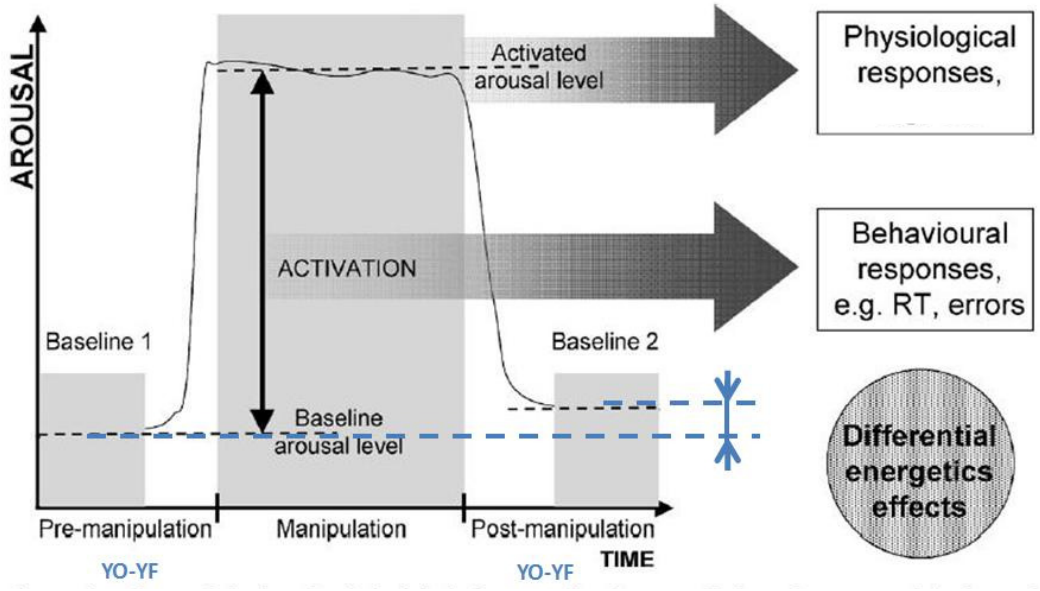


Figure 21 : Représentation symbolique des effets énergétiques sur les aspects comportementaux et physiologique de la performance. La tâche exige des changements de niveau d'éveil : activation. À gauche et à droite de l'activation engendrée par la tâche, les activations yeux ouverts-yeux fermés (YO-YF) qui peuvent être directement comparées à la tâche ou comparées entre elles (flèches bleues). (p. 2766, Barry, Clarke et al., 2007).

2.3.3 Évaluation de l'éveil par l'électroencéphalographie avant, pendant et après une épreuve de conduite automobile.

Les recherches sur l'éveil se font le plus souvent à l'aide de séances de conduite longues et monotones avec un minimum de trafic, et sont parfois précédées de privation de sommeil ou d'une journée de travail particulièrement fatigante, ou reproduisant tout contexte qui pourrait induire une somnolence. Les tracés électroencéphalographiques pendant la tâche de conduite reflètent essentiellement l'endormissement.

Pour rappel, de nombreuses études montrent que, dans une majorité des accidents de la route, les accidents sont dus à une baisse du niveau d'éveil des conducteurs, ils ont lieu préférentiellement la nuit ou tôt le matin après une longue durée de conduite De nombreux facteurs peuvent interagir sur le niveau d'éveil.

Lal et Craig, en 2001, ont rappelé que dans la littérature, il existe de nombreux indicateurs physiologiques qui peuvent être corrélés à une baisse du niveau d'éveil (par exemple la fréquence cardiaque, [144]), cependant l'électroencéphalogramme est l'indicateur le plus prédictible et le plus sûr pour détecter les changements de niveau d'éveil [187]. Pour ces auteurs « *Un conducteur ne peut pas maintenir un haut niveau d'éveil lorsqu'il est mentalement fatigué, cette fatigue peut être mise en évidence par un changement significatif de l'activité des ondes Delta, Thêta et Alpha.* » (traduit de Lal et Craig, 2002 [188], p. 313). (*cf.* p.311 Annexes [des algorythmes ont été développé pour évaluer les effets d'une tâche monotone sur l'éveil])

2.3.4 Les épreuves subjectives.

Il existe plusieurs échelles d'évaluation subjective de l'éveil, dans lesquelles des sujets doivent estimer leur niveau intra-individuel d'éveil. Elles ont pour objectif de mesurer les niveaux de somnolence de sujets. La plupart d'entre elles ont été développées dans les années 1970-1980 et au début des années 1990. Elles ont souvent été construites, développées et écrites en anglais et n'ont pas systématiquement fait l'objet de traduction validée, ce qui rend leur utilisation transculturelle délicate.

Une échelle classiquement utilisée est l'échelle de somnolence d'Epworth [189]. Elle est basée sur une auto-appréciation de la probabilité de s'endormir dans un échantillon de situations fréquemment rencontrées dans la vie courante. Les résultats obtenus sont corrélés à ceux du test itératif de latence d'endormissement [190].

Lors d'une enquête sur la fatigue et la conduite automobile, Maycock (1996) a fait passer l'échelle de somnolence d'Epworth à 4621 conducteurs (âge moyen 47,7 ans ± 17,1 ans) [191]. Les résultats montraient que sur une période de trois années précédant l'envoi du questionnaire, 7% des accidents étaient attribués à « la fatigue », ils avaient plutôt lieu sur des autoroutes ou sur des routes de campagne et dans les premières heures du matin. Dans 70% des cas, les personnes ayant déclaré avoir eu un accident dans les trois dernières années avaient également un score élevé à l'échelle de somnolence d'Epworth.

Dans le domaine de l'évaluation de la somnolence en conduite automobile, une des échelles subjectives les plus utilisée, encore à l'heure actuelle, est le KSS (Karolinska[24] Sleepiness Scale). Elle a été développée par Akersted et Gillberg (1990) [192]. Les réponses à l'échelle d'évaluation subjective KSS sont corrélées aux augmentations énergétiques des spectres Alpha (8-11,9Hz) et Thêta (4-7,9Hz) qui sont des spectres représentant une augmentation de la somnolence. Les scores à l'échelle d'évaluation subjective KSS, comme les puissances énergétiques des spectres Alpha et Thêta, augmentent avec la durée de l'épreuve de conduite [193].

D'autres études ont confirmé ces résultats [122, 194], ainsi que la corrélation entre les scores au KSS et les spectres Alpha (8-12Hz) et Thêta (4-7,9Hz) [195].

Schmidt et al. (2009) se sont intéressés aux variations des niveaux d'éveil pendant la conduite, et en particulier aux moyens de juger de ces niveaux [196]. L'épreuve de conduite automobile se déroulait sur autoroute à partir de 12h45 et pendant 3h45, en conduite réelle, dans un environnement monotone (les auteurs ne sont pas intéressés à la performance de conduite). Les auteurs ont enregistré l'électroencéphalogramme et l'électrocardiogramme des sujets, et toutes les 20 minutes ces derniers devaient estimer leur niveau d'éveil à l'aide du KSS. Les résultats montraient que sur la durée de l'épreuve les niveaux d'éveil physiologique diminuaient (l'amplitude du spectre Alpha en P3 diminue de façon linéaire) et les estimations subjectives d'éveil indiquaient une augmentation de la somnolence au début et au milieu de l'épreuve. À la fin de l'épreuve les sujets s'estimaient plus éveillé avec un niveau d'éveil subjectivement amélioré alors que les indicateurs physiologiques indiquaient une diminution de l'éveil. Ces résultats indiquaient une perte de la sensibilité du KSS et une insuffisance d'auto-estimation du niveau d'éveil après environ trois heures de conduite monotone de jour.

Enfin, une autre échelle d'évaluation subjective de l'éveil, souvent employée en psychopharmacologie, est l'échelle visuelle analogique. Elle s'inspire de l'échelle visuelle analogique crée par Norris, en 1971 (cité par [197]), et, elle a été définitivement validée par Bond et Lader, en 1974 [197]. L'intérêt de cette échelle repose sur le fait qu'elle permet non

[24] L'institut Karolinska (*Karolinska Institutet*) est une université médicale, basée à Stockholm en Suède. Il est l'un des centres de recherche médicale et un des groupements universitaires les plus importants d'Europe. Il décerne tous les ans le prix Nobel de médecine.

seulement d'appréhender les effets d'un psychotrope, mais également de suivre son évolution et ses fluctuations au cours du temps [198-200]. Elle permet également de mesurer l'éveil des sujets [197, 201]. L'utilisation de ce type d'auto-évaluation multifactoriel est rapide et peu contraignante pour les sujets ; de plus, l'utilisation d'une échelle visuelle non graduée, facilite la production d'une réponse et évite les distributions artificielles de réponses positives et négatives.

2.4 Synthèse : la vigilance et l'éveil.

La définition de la vigilance renvoie à plusieurs concepts. D'une part, aux capacités attentionnelles, et d'autre part à la notion de niveaux d'éveil. Le concept d'éveil recouvre le champ de l'électrophysiologie et de l'activation nerveuse, indépendamment de l'attention.

A partir de conclusion d'O'hanlon et Kelley (1977) et des travaux de Endsley (2000), nous avançons que : *la conduite automobile serait une situation de maintien d'éveil comprenant la recherche, la perception et la compréhension d'éléments de l'environnement dans un volume de temps et d'espace important, même lorsque le recours à des actions de correction est faible, et lorsque l'environnement est monotone. L'activité de conduite automobile peut être classée comme « une situation de maintien d'éveil » et l'écart type de la position latérale comme une « performance » liée à cette situation. De plus, la conduite automobile nécessite de faire des projections sur les éléments de l'environnement dans un avenir plus ou moins proche afin d'en évaluer les risques* (Tableau 2).

Un certain nombre d'étude sur la tâche de conduite primaire et l'éveil montrent qu'il y a une dépendance forte entre les variations de l'écart type de la position latérale et les variations des niveaux d'éveil [136, 143, 202].

L'électroencéphalogramme est le meilleur moyen d'évaluer les variations des niveaux d'éveil, même si les méthodologies d'analyse peuvent différer. Ces dernières se concentrent souvent autour des variations énergétiques des spectres Alpha, Thêta et Bêta, qui sont souvent divisés ou additionnés entre eux afin d'obtenir un indice d'éveil, sur les électrodes centro-occipitale et/ou centro-pariétale [202-204].

En accidentologie clinique, un exemple souvent cité est celui « *d'une personne âgée qui s'était vue prescrire un certain nombre de médicaments à prendre soir et matin, ainsi qu'un somnifère et qui a eu un accident tôt le matin. Pourtant, l'itinéraire était plutôt monotone, se déroulait sur un tracé facile, avec une chaussée large, dont le revêtement était en bon état et l'ambiance de l'habitacle était neutre (ni radio, ni conversation avec un passager)* » (Van Elslande, Jaffard et al. (2009), p. 57).

Dans ce contexte « *plutôt monotone* », nous pouvons faire l'inférence entre le fait que l'accident était lié à la consommation de psychotropes médicamenteux et le fait que la personne se soit possiblement ''endormie''. (pour une revue sur la question voir [124])

Avant de supposer une interaction entre des psychotropes médicamenteux, nous devons d'abord connaître les effets sur le comportement de chacun d'entre eux.

Dans le chapitre suivant, nous nous intéresserons au Codoliprane®, médicament utilisé dans le traitement de la douleur.

« *Combattre la douleur somatique de manière appropriée est le devoir le plus élémentaire du médecin* » (Moulin et coquerel (2002), p. 569).

Chapitre 3 : Les analgésiques, le cas codéine - paracétamol (Codoliprane®).

Le Dictionnaire Médical (sous la direction de Quevauvilliers, 2009, huitième édition) propose pour le terme « analgésie » la définition suivante : « (du grec *a*, *an* privatif ; *algos* : douleur) *Abolition de la perception des sensations douloureuses sans entraîner la perte de conscience. Le mécanisme fait surtout intervenir une activité agoniste sur les récepteurs morphinique (μ). Synonyme partiel : antalgie* » ; pour le terme « antalgie », il propose la définition suivante : « (du grec *anti* , *algos* douleur) *Ensemble des procédés, le plus souvent l'administration d'une substance active, tendant à s'opposer à la génération, à la transmission ou à la perception de la douleur sans provoquer de perte de connaissance par opposition aux anesthésiques généraux, et sans entraîner une atteinte de la conscience*

contrairement aux analgésiques centraux. Cf. Analgésie ». Ainsi pour le terme « analgésique » le Dictionnaire Médical donne la définition suivante : « *Qui permet d'obtenir l'analgésie. Ce qualificatif convient à la morphine et à nombre de ses dérivés naturels (codéine), hémisynthétique (diacétylmorphine) ou synthétique (péthidine, dextromoramide, méthadone, dextropropoxyphène, phénopéridine). Ce terme s'applique à d'autres substances actives, moins puissamment analgésiques, utilisées du fait de leur effet antagoniste partiel des récepteurs μ. La pentozocine est un agoniste des récepteurs κ (analgésie) et un antagoniste des récepteurs μ (agoniste-antagoniste partiel). Cf. Morphine, Azocine, Buprénorphine, Antalgique* ».

3.1 Pharmacologie.

Les *psychotropes* ont fait l'objet de nombreuses démarches de classification, principalement selon leurs effets. Cependant, cette démarche présente quelques limites car une même molécule peut avoir plusieurs effets (les benzodiazépines ont un effet tranquillisant, sédatif et/ou hypnotique) et les effets d'une même molécule sont dépendants de son dosage et de son mode d'administration.

La classification de Delay et Deniker (1957) est un ordonnancement des substances psychotropes en fonction de leur activité sur le système nerveux central [1]. Même si elle date du siècle dernier, elle reste, encore aujourd'hui, relativement utilisée en pharmacologie.[25] Elle classe chaque psychotrope en trois grande catégories : (i) les *psycholeptiques* : *ralentissant* l'activité du système nerveux central, (ii) les *psychoanaleptiques*, qui eux, *accélèrent* l'activité du système nerveux central et (iii) les *psychodysleptiques* qui *perturbent* l'activité du système nerveux. Les « *stupéfiants* (opium, morphine, héroïne) » [dénomination originale] sont classés dans la catégorie des psychodysleptiques. Une révision de cette classification, a été proposée en 1981 [205]. Dans cette nouvelle classification le terme « analgésiques (opiacés, morphine, héroïne) » apparaît, et, ils sont classés parmi « *les psycholeptiques ou les dépresseurs du système nerveux central : ils ralentissent le fonctionnement du système nerveux central, provoquent souvent une dépendance physique et peuvent avoir, à forte dose, des conséquences graves (dépression respiratoire)* ».

[25] Cette classification des psychotropes a été adoptée et validée par la communauté médicale, lors du IIIème Congrès mondial de psychiatrie à Montréal, du 4 au 10 juin 1961. (Ce congrès a permis, également, la fondation de l'Association Mondiale de Psychiatrie (AMP).)

La codéine et le paracétamol sont des analgésiques en vente libre, se présentant sous différentes formes de conditionnements seuls ou associés et à des doses variées.

3.1.1 Pharmacologie : généralités.

En 1832, Pierre-Jean Robiquet examine l'opium, et en extrait la codéine, un des principes actifs de cette sorte de thériaque[26] naturelle [206]. La codéine est aujourd'hui d'usage universel comme antitussif, ou comme analgésique. Elle est l'un des médicaments les plus utilisés au monde. De nos jours, elle est communément obtenue par voie de synthèse chimique à partir de la morphine plutôt que par extraction directe de l'opium.

Le paracétamol (ou acétaminophène) a été synthétisé pour la première fois en 1878 par Morse. Moins de 10 ans plus tard apparaît la première utilisation médicale par Von Mering (1887) (auteurs citée par [207]). Cependant, l'utilisation du paracétamol est rapidement abandonnée au profit du phénacetin. C'est l'étude de Brodie et Axelrod, en 1948, qui a permis la « redécouverte » du paracétamol comme médicament analgésique de remplacement du phénacetin (des études ayant montré les propriétés néphrotoxiques de ce dernier). Le paracétamol est un métabolite actif du phénacetin, dépourvu des effets myélotoxiques de celui-ci. C'est seulement à partir des années 1970, que le paracétamol est devenu un des médicaments les plus populaires et les plus largement utilisés dans le monde pour le traitement de la douleur et de la fièvre, en particulier chez l'enfant [208, 209]. (pour une revue sur la question voir [210])

Les analgésiques font partie d'une famille de médicaments hétérogènes du point de vue chimique et pharmacologique mais possédant en commun des effets régiosélectifs centraux ou périphériques sur les influx nociceptifs avec, dans certain cas, une action centrale contre les hyperthermies (ils sont antipyrétiques).

Cette famille des analgésiques se divise en deux groupes : (1) les analgésiques centraux, morphinique (codéine) ou narcotiques et (2) les analgésiques périphériques (paracétamol).

[26] Selon le Larousse 2010 : « Médicament utilisé autrefois par voie buccale et en applications cutanées comme antidote des poisons les plus divers (morsures venimeuses) ».

(1) les analgésiques centraux comprennent deux subdivisions : (i) les analgésiques morphiniques majeurs et (ii) les analgésiques morphiniques mineurs (codéine). (pour une revue sur la question voir [16]) Les analgésiques morphiniques mineurs (codéine, dextropropoxyphène) ont un effet analgésique et un effet dépresseur respiratoire plus faible que la morphine. Ils sont considérés comme peu toxicomanogènes.

(2) Les analgésiques périphériques comprennent, entre autres, le paracétamol (analgésique et antipyrétique), et l'acide acétylsalicylique (aspirine) (analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire).

Ces deux molécules (la codéine et le paracétamol) franchissent la barrière hématoencéphalique.

3.1.2 Pharmacodynamique et pharmacocinétique du Codoliprane ® (qui est une association de codéine et de paracétamol).

Sur le plan pharmacodynamique[27], la codéine est caractérisée par une action essentiellement centrale par l'intermédiaire des récepteurs morphiniques (μ). Elle inhibe la libération de substance P (neuromédiateur synaptique des fibres nociceptives) et probablement d'autres neuropeptides. Elle active les systèmes inhibiteurs descendants (bloquant l'action de neurones nociceptifs), vraisemblablement par l'intermédiaire des neurones sérotoninergiques. La codéine entraîne une suppression élective de la douleur avec une augmentation du seuil de perception douloureuse quelle que soit son origine et un état d'indifférence à la douleur (diminution des réactions affectives) ; c'est le méthyl-morphine contenu dans la codéine, dont 1/10 est transformé en morphine dans l'organisme qui explique son activité antalgique. Elle provoque également une dépression du centre de la toux et un myosis.

Le paracétamol, quant à lui, bloque de façon réversible la cyclo-oxygénase [211]. En bloquant cette enzyme, il empêche la production des prostaglandines responsables de la fièvre (effet antipyrétiaque central) et il empêche la sensibilisation des nocicepteurs périphériques

[27] « Étude des effets et des actions des médicaments » (p. 7, Moulin et Coquerel, 2002)

(effet analgésique périphérique) [212, 213]. Cependant le paracétamol n'est que faiblement anti-inflammatoire[28] [214].

L'association de paracétamol et (de phosphate) de codéine, contenu dans le Codoliprane® possède une activité antalgique supérieure à celle de chacun de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps : quatre à six heures. En cas d'échec du traitement, il peut s'agir d'un sujet métaboliseur lent ou dépourvu de la voie métabolique qui transforme la codéine en son métabolite actif [la morphine] (ils sont environ 7% de la population). (pour une revue sur la question voir [215]) De ce fait, l'effet antalgique ne se fera pas sentir.

Les paramètres pharmacocinétiques[29] les plus importants d'un médicament sont la concentration plasmatique maximale (Cmax) et la demi-vie plasmatique (T1/2) (Figure 22 courbe X). La concentration d'un médicament dans le sang en fonction du temps, présente toujours l'allure d'une courbe en cloche : elle croît jusqu'à une valeur maximale (Cmax) puis décroît. La concentration diminue de moitié dans un intervalle de temps caractéristique : demi-vie plasmatique (T1/2), jusqu'à devenir nulle ou négligeable.

La concentration plasmatique maximale (Cmax) et la demi-vie plasmatique (T1/2) varient avec les individus, elles dépendent de l'âge, du poids, du sexe, de l'ethnie, de l'environnement (tabagisme, alimentation), des caractéristiques génétiques et d'éventuelles physiopathologies et co-administration de médicaments. Elles varient entre des valeurs limites généralement données par le Vidal.

[28] La raison, pour laquelle le paracétamol n'est que faiblement anti-inflammatoire, n'est pas totalement élucidée : le paracétamol ne pourrait inhiber la cyclooxygénase dans un milieu riche en radicaux peroxydes ce qui est le cas dans les zone inflammatoires.

[29] « Devenir des médicaments dans l'organisme » (p. 7, Moulin et Coquerel, 2002)

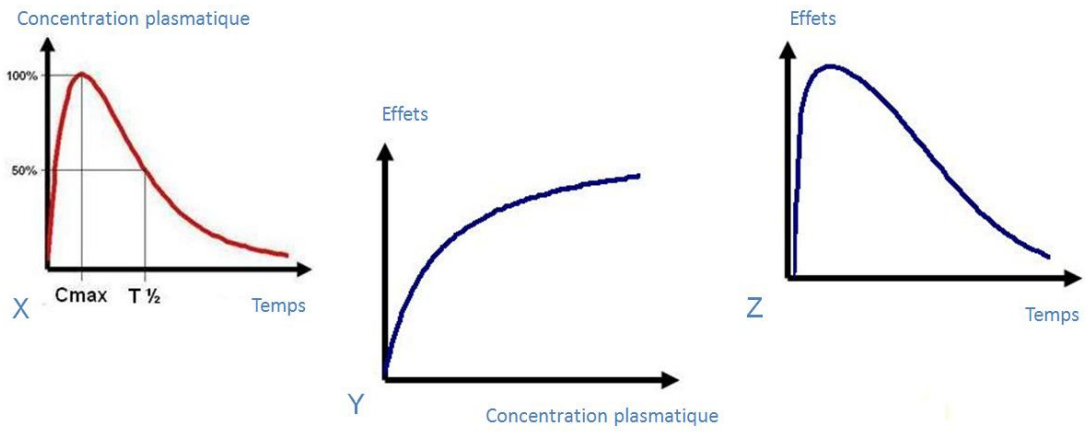


Figure 22 : Représentation graphique de la pharmacocinétique idéale d'un psychotrope en fonction de la concentration plasmatique et du temps (X), et des effets de ce psychotrope en fonction de la concentration plasmatique (Y) et du temps (Z).

La pharmacocinétique avance que les effets d'un psychotrope sont proportionnels à la concentration plasmatique (Figure 22 courbe Y) et que les effets d'un psychotrope dans le temps sont superposables à sa concentration dans le sang dans le temps (Figure 22 courbe Z).

Le Codoliprane® s'administre par voie orale. Le paracétamol, le phosphate de codéine et ses sels ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.

(1) Le paracétamol par voie orale s'absorbe complètement et rapidement par résorption digestive. Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) sont atteintes en 30 à 60 minutes après ingestion. La demi-vie plasmatique (T1/2) est de l'ordre de deux heures. Le paracétamol se distribue dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. Le paracétamol est métabolisé au niveau du foie et son élimination est essentiellement urinaire. 90% de la dose ingérée (proportionnellement à des doses thérapeutiques) est éliminée par le rein en 24 heures. Moins de 5% du paracétamol est éliminé sous forme inchangée.

(2) La codéine par voie orale s'absorbe assez rapidement au niveau intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) sont atteintes en 60 minutes après ingestion. La demi-vie plasmatique (T1/2) est de l'ordre de trois heures. La codéine et ses sels sont métabolisés au niveau du foie et sont excrétés par voie urinaire sous forme inactive.
(pour une revue sur la question voir [216])

3.2 Effet du Codoliprane® sur le comportement.

3.2.1 L'antalgie.

L'association de la codéine et du paracétamol est utilisée depuis de nombreuses années pour le traitement symptomatique de la douleur aiguë ou chronique, d'éthiologie variée et d'intensité allant de modérée à sévère (douleur de palier II) (pour une revue sur la question voir [216]). L'association codéine - paracétamol a une activité analgésique qui la place parmi les antidouleurs les plus efficaces du palier II de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (cette classification est basée sur une stratégie de traitement progressive et comporte quatre paliers)[30].

Le principe de l'utilisation de l'association entre codéine et paracétamol repose sur une étude de Quiding et al. (1982) [217]. Ces auteurs, en double aveugle, ont donné à 266 patients après une opération de retrait des dents de sagesse, soit 500mg de paracétamol, soit 500mg de paracétamol et 20, 30 ou 40mg de codéine. Après la prise du traitement, les patients devaient situer leur niveau d'intensité de douleur sur une échelle visuelle analogique. Quiding et al. (1982) ont montré que l'intensité de la douleur diminuait en fonction de l'augmentation de la dose de codéine, et que cliniquement 30mg de codéine était la dose optimale à ajouter à 500mg de paracétamol après une opération des dents de sagesse. Ce n'est qu'un peu plus tard que d'autres publications ont suggéré un effet antalgique additif de la codéine et du paracétamol [218-220].

Pour traiter une douleur aiguë post-opératoire, une dose unique de 30mg de codéine est efficace, mais une dose de 60mg apporte une meilleure efficacité antalgique sans effets secondaires, neurologiques ou digestifs [221].

[30] Convention de 1971 sur les substances psychotropes, Nations Unies, fait à Vienne le 21 Février 1971 et remis à tous les états membres pour ratification et adhésion.

Pour comparer l'effet antalgique de différentes molécules, les cliniciens et les chercheurs utilisent le « *number needed to treat* »(NNT)[31]. Les traitements antalgiques les plus efficaces ont une valeur de NNT le plus proche de 2.

Moore et collaborateurs ont montré que l'adjonction d'une dose de 60mg de codéine à 600/650mg de paracétamol permettait d'améliorer significativement l'antalgie obtenue [219, 220]. Le paracétamol 1000mg vs. placebo obtenait un NNT de 3,6 (3,0-4,4) et le paracétamol 600/650mg associé à 60mg de codéine vs. placebo obtenait un NNT de 3,1 (2,6-3,8).

Smith et al. (2001) ont suggéré qu'il existait une relation dose-effet de l'association codéine – paracétamol qui plaidait pour une dose unitaire antalgique de 1000mg de paracétamol et de 60mg de codéine [223]. Pour l'association de 1000mg de paracétamol et de 60mg de codéine la valeur de NNT était de 2,2 (±0,5).

Ces valeurs de NNT confirment que l'association codéine-paracétamol est un antalgique efficace.

3.2.2 Fonctions perceptivo-motrices et cognitives chez le sujet sain : effet de la codéine.

Dans la littérature les effets des analgésiques, sur les fonctions psychomotrices et cognitives sont difficilement comparables : d'une part de nombreuses molécules, à des dosages variables constituent la famille des analgésiques, et, d'autre part, leurs effets ont été étudiés dans des contextes différents (douleur aiguë post opératoire, douleur chronique) avec diverses populations (sujet âgé, sujet sain), et elles s'intéressent soit aux effets d'une prise unique (effet aigus) soit aux effets d'une prise chronique.

En général, il semble que les analgésiques ne perturbent pas les fonctions psychomotrices et cognitives. Cependant certains (surtout les analgésiques agonistes-antagonistes[32]) ont des effets aigus qui perturbent des volontaires sains. Nonobstant, les sujets

[31] Le NNT est utilisé lors des essais cliniques de nouvelles molécules. Un NNT de 2 signifie qu'il faut traiter en moyenne 2 sujets, avec la molécule cible, pour éviter un événement. 222. Lesaffre, E., *Number Needed to Treat*, in *Encyclopedia of Statistic in Behavioral Science*, B.S. Everitt and D.C. Howell, Editors. 2005, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. p. 1448-1450.

[32] Un médicament « agoniste-antagoniste » ou « agoniste-partiel » est un médicament qui est capable de mimer une réponse cellulaire de type physiologique (agoniste), et il est également capable de reconnaître ce même récepteur sans donner de réponse cellulaire après liaison au site (agoniste).

souffrant de douleurs chroniques (ou dépendants aux analgésiques) n'ont aucune perturbation de leurs fonctions psychomotrices et cognitives, ces résultats pourraient s'expliquer par l'influence de mécanismes de tolérance. [pour une revue sur la question voir [224]]

Saarialho-Kere et al. (1986) ont montré que, sur dix sujets jeunes sains l'administration orale de 100mg de codéine seule n'avait pas d'effets sur les performances psychomotrices, 1h30 après l'administration de codéine, les auteurs ne montraient pas de perturbation à l'épreuve des codes de la WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) (pour une revue sur l'épreuve des codes de la WAIS : [225]) et ni sur d'autres mesures physiologiques (nystagmus) [226]. Mais une échelle visuelle analogique témoignait d'un effet subjectif négatif : les sujets se sentaient intellectuellement ralentis sous l'effet de 100mg de codéine seule.

Trois autres études se sont intéressées au temps de réaction auditif après administration orale de 60mg de codéine [effets aigus] [227-229]. Deux seulement indiquaient une augmentation du temps de réaction auditif [228, 229].

Pour le temps de réaction visuel, une étude deBradley et Nicholson (1986) montrait, sur six femmes adultes saines, après administration orale de 30mg, 60mg ou 90mg de codéine seule, que les effets sur la coordination visuo-motrice étaient limités et dépendaient de la dose administrée [230]. Les auteurs ont également montré que 75 minutes et 2 heures après administration, seuls 60mg et 90mg de codéine avaient un effet sur la coordination visuo-motrice et 90mg de codéine avaient un effet sur l'acuité visuelle. Dans cette étude, l'épreuve des codes de la WAIS n'était pas modifiée par l'administration des différentes doses de codéine.

Une seule étude d'Evans et Witt (1966), montrait un effet délétère de 32mg de codéine seule à l'épreuve des codes de la WAIS [231]. Mais une des variables indépendantes de l'étude était de réaliser l'épreuve des codes de la WAIS dans un avion à 15 000 pieds d'altitude, ce qui a mis en évidence que les effets des psychotropes sur les performances psychomotrices peuvent être dépendants du contexte (environnement).

Les trois principales publications ayant effectuées une revue de littérature arrivent aux mêmes conclusions, les analgésiques ont plutôt des effets délétères sur les processus cognitif

complexes et de haut niveau que sur les processus cognitif simple et de bas niveau (automatisé).

Stout et Farrell (2002) dans une revue de la littérature rapportaient des conclusions similaires à celles de Zacny (1995) sur les effets des analgésiques sur la cognition et les processus perceptivo-moteurs [232]. Cependant, les analgésiques avaient un effet délétère, proportionnel à la complexité de la tâche d'évaluation, sur les fonctions psychomotrices et cognitives (attention divisée, conduite automobile). Les effets des analgésiques étaient plus importants chez les sujets sains qui n'avaient jamais pris d'analgésiques auparavant, Les sujets consommateurs d'analgésiques, souffrant de douleur chronique, ne souffraient d'aucune perturbation de leurs fonctions cognitives. Ces recherches indiquent que les effets des analgésiques sur les performances psychomotrices pourraient également être dépendants de l'environnement ainsi que de la personnalité des sujets.

(Dans sa revue de Littérature, [233], met en évidence les mêmes conclusions que [224] et [232])

3.2.3 Études des fonctions perceptivo-motrices et cognitives chez le sujet sain : effet du paracétamol.

En ce qui concerne l'étude des effets du paracétamol, des études récentes se sont intéressées aux effets d'analgésique associé à du paracétamol sur les fonctions cognitives de sujets sains ou consommateurs occasionnels [234-237].

Les différentes études effectuées par Zacny et collaborateurs utilisaient la même méthodologie. Ils ont développé leur propre protocole ainsi que des évaluations subjectives spécifiques à l'étude des analgésiques. Les sujets participaient à plusieurs sessions (5 ou 6) espacées d'une semaine. Chaque session durait une demi-journée (environ 360 minutes) et les épreuves étaient répétées plusieurs fois au cours des sessions qui démarraient tout de suite après l'administration en double aveugle et contrebalancées des analgésiques ou du placebo.

Dans un ordre chronologique, Walker et Zacny, en 1998, se sont intéressés aux effets de 60mg et 120mg de codéine seule comparés aux effets de 20mg et 40mg de morphine, avec 12 sujets sains volontaires (âge moyen 25 ans) [234]. La dose de 120mg de codéine a été choisie car elle était considérée comme équi-antalgique à la dose de 40mg de morphine.

En 1998, ils montraient un effet dose pour la codéine et la morphine sur la taille de la pupille (myosis) (les variations de la taille de la pupille sont considérées comme un indicateur du niveau d'éveil des sujets [238, 239], et elles sont également un effet reconnu des analgésiques [240, 241]). Ils montraient, également, une réduction de l'intensité subjective de la douleur mais uniquement en fonction des doses de morphine. Les variations plasmatiques de la morphine et de la codéine étaient dépendantes des doses administrées. De plus, les différentes doses de codéine et de morphine n'impactaient pas les performances cognitives et psychomotrices (codes de la WAIS).

En 2005, Zacny, Gutierrez et Bolbolan (2005) se sont intéressés aux effets de 5mg, 10mg et 20mg d'hydrocodone en association avec 500mg et 1000mg d'acétaminophène (paracétamol)[33], ainsi que 40mg de morphine seule et 1000mg d'acétaminophène seul, avec 18 sujets sains volontaires (âge moyen 27,9 ans) [235]. Tous les sujets avaient déjà consommé des drogues de façon occasionnelle mais aucun n'était considéré comme dépendant[34].
Les résultats indiquent un effet dose sur l'ensemble des tests proposés durant l'expérimentation (cognitif, physiologique et estimations subjectives), et la dose de 20mg d'hydrocodone – 1000mg paracétamol produisait des effets similaires à la dose de 40mg de morphine. Lors des estimations subjectives, seules les femmes ressentaient des sensations désagréables liées à l'administration des différents analgésiques. Enfin, seules les doses de 20mg d'hydrocodone – 1000mg paracétamol et 40mg de morphine avaient un effet délétère sur les fonctions psychomotrices et cognitives.

Cette étude est intéressante car elle est la seule à montrer des effets du paracétamol. En effet, en 2008, Zacny et Gutierrez reproduisaient l'expérimentation de 2005, avec des sujets ayant déjà consommé des drogues de façon occasionnelle mais dont aucun n'étaient considéré comme dépendant [236]. Cette recherche portait sur les effets de 5mg et 10mg d'hydrocodone et 5mg et 10mg d'oxycodone respectivement en association avec 325mg et 650mg

[33] L'association hydrocodone - paracétamol est plus connue sous le nom de Vidocin® et l'hydrocodone est un dérivé semi-synthétique de la codéine [pour une revue sur la question voir 242. Eddy, N.B., H. Halbach, and O.J. Braenden, *Synthetic substances with morphine-like effect: clinical experience; potency, side-effects, addiction liability.* Bull World Health Organ, 1957. **17**(4-5): p. 569-863.]. La dose de 20mg d'hydrocodone a été choisie car elle était considérée comme équi-antalgique à la dose de 40mg de morphine.
[34] Dans cette étude la dépendance est estimée cliniquement à partir des critères du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (DSM-IV). 243. Association, A.P., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-IV*. 1994, Washington, DC: American Psychiatric Association.

d'acétaminophène, ainsi que 650mg d'acétaminophène seul, avec 16 sujets sains volontaires (âge moyen 27,2 ans). L'oxycodone est un dérivé synthétique de la thébaïne qui est un des nombreux alcaloïdes présent dans l'opium. Il est chimiquement proche de la codéine et de la morphine. Les doses de 5mg et 10mg d'hydrocodone et d'oxycodone sont des doses couramment prescrites aux États-Unis, et ces deux molécules sont considérées comme équi-antalgique dans les premières heures de traitement pour une douleur aiguë [244].
Aucun effet n'a été trouvé avec 5mg d'hydrocodone et 5mg d'oxycodone en association avec 325mg d'acétaminophène, sur les évaluations subjectives, les tests psychomoteurs et les mesures physiologiques effectué pendant l'expérimentation. En revanche 10mg d'oxycodone avait des effets significativement plus importants que 10mg d'hydrocodone sur les évaluations subjectives et les mesures physiologiques. À partir de 10mg pour les deux analgésiques administrés, les auteurs trouvaient une dégradation des performances psychomotrices. De plus, ils notaient également une dégradation des performances psychomotrices avec 650mg d'acétaminophène seul, alors qu'en 2005, avec 1000mg d'acétaminophène seul, sur les mêmes épreuves aucun effet n'était relevé.

En 2009, Zacny et Gutierrez reproduisaient l'expérimentation de 2008, avec des sujets ayant déjà consommé des drogues de façon occasionnelle mais dont aucun n'était considéré comme dépendant [237]. Ils testaient les effets de 15mg et 30mg d'hydrocodone et 10mg et 20mg d'oxycodone respectivement en association avec 487mg et 975mg d'acétaminophène, ainsi que 975mg d'acétaminophène seul, avec 20 sujets sains volontaires (âge moyen 24,3 ans). Les doses d'hydrocodone et d'oxycodone ont été déterminées en fonction de leurs effets sur le myosis, elles avaient les mêmes effets physiologiques. Le profil de résultats était identique à celui des expériences de 2008. L'oxycodone avait des effets plus marqués que l' hydrocodone sur les performances psychomotrices, les mesures physiologiques et les estimations subjectives. Toutefois, l'acétaminophène seul n'avait pas d'effet sur les performances psychomotrices avec 975mg d'acétaminophène, alors qu'en 2008, 650mg d'acétaminophène seul produisait une dégradation de la performance. Comme en 2005, 1000mg d'acétaminophène seul, ne produisait aucun effet.

L'ensemble de ces travaux sur les effets des analgésiques chez des sujets sains ou consommateurs occasionnels, montre que des doses de codéine et de morphine équi-

antalgique n'impacte pas les performances psychomotrices, ce qui confirme les conclusions des revues de la littérature. Les nouvelles molécules dérivées de l'opium ont des effets sur les performances psychomotrices et ces effets sont dépendants des doses administrées. Enfin, sur trois études s'intéressant aux effets du paracétamol, deux d'entre elle avec des doses supérieures à 900mg ne montraient pas d'effet de cette molécule sur les performances psychomotrices, et, une seule, montrait une baisse significative de la performance psychomotrice avec une dose de 650mg de paracétamol. Néanmoins, en 2009, Zacny et collaborateurs ne reproduisent pas les résultats précédemment obtenus malgré une dose supérieure d'acétaminophène. Ces études ont montré un effet isolé et non reproductible du paracétamol.

3.3 Effet du Codoliprane® sur l'éveil.

Peu d'études se sont intéressées aux effets des analgésiques sur les variations de l'électroencéphalographie, aucune ne se rapportait directement aux effets de l'association codéine - paracétamol sur l'éveil.

Une première étude de Van Dyke et Feringa (1969) [245], s'est intéressée au dextropropoxyphène hydrochloride, un analgésique synthétisé en 1953 [246]. Cet analgésique a souvent été comparé à la codéine [247]. Elle a été menée sur 80 hommes volontaires sains (âge moyen 26,5 ans) et montrait que le dextropropoxyphène hydrochloride ne provoquait aucune modification statistiquement significative de l'électroencéphalogramme des sujets. Chaque enregistrement comportait 80 secondes d'enregistrement au repos puis 180 secondes d'enregistrement en hyperventilation puis 100 secondes d'enregistrement avec stimulation photonique à différentes fréquences. Cependant, Van Dyke et Feringa (1969) ont fait les premières analyses en aveugle et ils ont eu l'impression que le dextropropoxyphène hydrochloride augmentait la quantité d'activité rapide de bas voltage de l'électroencéphalogramme, cette impression n'a pas été confirmée par les traitements statistiques effectués.

Plus récemment, en 2005, Pickering et al., ont abordé les associations entre 37,5 mg de tramadol et 325mg de paracétamol ainsi qu'entre 30mg de codéine et 500mg de paracétamol sur la vigilance de 24 sujets sains (âge moyen 24 ans) [248]. Après avoir ingéré en double aveugle (et contrebalancé) l'analgésique ou un placebo, les sujets répétaient pendant quatre heures un test de vigilance (temps de réaction) et l'échelle visuelle analogique de Bond et Lader (1974). Les résultats ont montré que les performances à l'épreuve de vigilance sont significativement altérées par les différents analgésiques testés, cependant lors de la dernière évaluation de la vigilance à la 240ème minute les performances étaient similaires aux performances sous placebo. Durant toute la durée de l'expérimentation, les sujets avaient des estimations de leur niveau de somnolence supérieur à placebo et à 37,5 mg de tramadol et 325mg de paracétamol.

En 2006, Fingelkurts et collaborateurs publiaient une série d'études sur les effets des analgésiques sur les enregistrements électroencéphalographiques chez des sujets dépendants ou consommateurs chroniques d'analgésique [249-251]. Ces études se basaient sur des enregistrements yeux fermés des sujets. Malgré les critiques que l'on peut formuler, en particulier sur la diversité des analgésiques consommés par les sujets qui ont été recruté[35], il semblerait que les spectres de fréquence Alpha (8-13Hz) et Bêta (15-21Hz) soient les plus impactés par les analgésiques.

Concernant les effets de la méthadone sur les enregistrements électroencéphalographiques, une étude [252], menée sur 41 sujets consommateurs chroniques ou ex-consommateurs de méthadone et 14 sujets sains, montrait que les sujets sous influence de la méthadone ont des tracés et des spectres de fréquence similaire aux sujets contrôles. L'électroencéphalogramme consistait en un enregistrement de minimum 5 minutes yeux fermés avec un minimum d'artefact. Tous les artefacts dus aux mouvements oculaires ou à l'activité musculaire, ont systématiquement été retirés au moyen d'ICA (« *Independent Component Analysis* ») [253].

Les analgésiques centraux morphiniques semblent ainsi avoir aucun ou peu d'effet sur un enregistrement électroencéphalographique.

[35] Les molécules étant différentes, on peut supposer que leurs effets soient, également, différents. Il est « compliqué » de montrer des effets car chaque médicament peut avoir des effets différents, qui sont gommés lorsqu'on les regroupe.

Bromm et al. (1992) se sont intéressés aux effets de 1000mg d'acétaminophène sur la vigilance et l'éveil sur 32 sujets sains pendant un test d'évaluation de la douleur [254]. Pour l'évaluation de la vigilance et de l'éveil, ils montraient que cette dose de 1000mg d'acétaminophène n'impactait pas le temps de réaction (mesure de la vigilance) et n'avait qu'un effet sur le spectre Thêta en augmentant sa puissance ce qui est un indicateur caractéristique de baisse du niveau d'éveil. Cette conclusion est à prendre avec prudence, car de nombreux auteurs ont montré une augmentation du spectre Thêta pendant une évaluation de l'éveil ou pendant une tâche de vigilance chez des sujets sains (pour une revue sur la question voir [255]). De plus cette étude ne comportait pas de condition placebo, mais comparait plusieurs analgésiques et anti-inflammatoire non stéroïdien entre eux, elle ne permet donc pas de savoir si ces effets sur le spectre Thêta sont un effet de l'analgésique périphérique ou un effet de l'évaluation.

3.4 Effet du Codoliprane® sur la conduite automobile.

Il existe deux méthodes, principales et complémentaires, pour évaluer les risques d'accidents lié à l'usage et la consommation d'un psychotrope : (1) les études épidémiologiques et (2) les études expérimentales. (pour une revue sur la question voir [75])

3.4.1 Impact des analgésiques sur l'accidentologie : approche épidémiologique.

En France, les études épidémiologiques sur la consommation de psychotropes et le risque d'accident de la route sont extrêmement rares en raison de l'éthique médicale et de la législation. Les seules études épidémiologiques françaises portent essentiellement sur les stupéfiants [256], les tranquillisants et les somnifères (pour une revue sur la question voir [257]). À notre connaissance, il n'y pas, en France, d'étude épidémiologique qui se soit intéressée au risque d'accident induit par la prise d'opiacé ou d'analgésique narcotique, seule ou en interaction avec un autre psychotrope.

En général, les anciennes études épidémiologiques s'intéressaient à des populations spécifiques dans des environnements particuliers, comme par exemple : les jeunes consommateurs de méthadone à New-York [258] ou les personnes âgées dans un état rural des États-Unis [259]. Ces anciennes études n'ont pas montré d'implication des analgésiques narcotiques (ou opiacés) dans la survenue d'accident de la route.
Néanmoins, en Europe, le pourcentage de conducteurs impliqués dans des accidents de la route après avoir consommé des analgésiques a été chiffré à 3% [260, 261].
Aux États-Unis, il était estimé à 5% en 1993 [262] et a été quantifié à 10% dans l'étude récente de Dubois et al. (2010) [263].

Les premières données épidémiologiques, dans les années 1980-1990, suggéraient que le rôle des analgésiques seuls dans les accidents routiers n'était probablement pas une source d'accident significative [264, 265]. Cependant, des études récentes, à partir de 2007, ont montré que les conducteurs sous l'influence d'un alcaloïde naturel de l'opium (comme la codéine) présenteraient un risque significativement plus important d'être impliqués dans un accident de la route [266, 267]. De plus, il a été montré que chez des personnes âgées la consommation d'analgésique seul ou en interaction avec un autre psychotrope augmentait de façon significative le risque d'accident par rapport à la consommation d'autres psychotropes comme les benzodiazépines et les antidépresseurs [268].
Par ailleurs, les études épidémiologiques montrent que d'autres psychotropes, notamment des benzodiazépines, accompagnent fréquemment les analgésiques narcotiques [269, 270] et c'est l'interaction entre les analgésiques et d'autres psychotropes qui augmentent le risque d'accident.

3.4.2 Impact des analgésiques sur la tâche de conduite automobile : approche expérimentale.

3.4.2.1 Impact des analgésiques sur la tâche de conduite automobile : approche expérimentale avec des sujets sains.

Bien que quelques études épidémiologiques aient indiqué une augmentation du risque d'accident avec les antalgiques, dont la codéine, les études expérimentales sont extrêmement rares pour confirmer ces résultats. En effet, à notre connaissance, une seule étude, réalisée sur simulateur de conduite, s'est intéressée aux effets d'un analgésique morphinique similaire à celui que nous étudions. Il s'agit de l'étude de Linnoila et Hakkinen en 1974, qui a étudié les effets sur le comportement de 50mg de codéine seule ou en association avec de l'alcool, lors d'une prise unique [271, 272]. Ces auteurs se sont intéressés à l'évitement d'accident en conduite automobile dans un environnement monotone.

Linnoila et Hakkinen (1974) se sont intéressés à une population d'hommes sains, âgés de 19 à 22 ans, chauffeurs professionnels dans l'armée finlandaise.

Ils ont étudié 3 psychotropes : (1) le diazépam (Valium®) qui était l'anxiolytique le plus vendu en Scandinavie en 1974, (2) la codéine, et (3) l'alcool. À l'époque les effets d'une association entre l'alcool et un autre psychotrope étaient encore peu étudiés.

Les médicaments ont été administrés en double aveugle aux sujets, répartis en 7 groupes de 10, testant chacun une combinaison médicamenteuse (p. 94 Tableau 4). L'expérimentation sur simulateur de conduite commençait 30 minutes après l'absorption du traitement.

Tableau 4 : Répartition des sujets de l'étude de Linnoila et Hakkinen (1974). Il y a 10 sujets par groupes.

Médicaments	Alcool	Groupes
Aucun médicament	Aucune boisson	Groupe 0
Placebo de médicament	Placebo de boisson	Groupe Placebo
Placebo de médicament	Alcool 0.5 mg/kg	Groupe Alcool seul
Diazépam 10 mg	Placebo de boisson	Groupe Diazépam seul
Diazépam 10 mg	Alcool 0.5 mg/kg	Groupe Diazépam/Alcool
Codéine phosphate 50 mg	Placebo de boisson	Groupe Codéine seul
Codéine phosphate 50 mg	Alcool 0.5 mg/kg	Groupe Codéine/Alcool

Le simulateur de conduite utilisé dans cette étude est peu décrit, il s'agit d'une version modifiée d'un simulateur Sim-L-car.

Les sujets étaient invités à conduire pendant 40 minutes. Le circuit se composait d'une route et de 4 intersections, toutes les combinaisons de circuit étaient modélisées. Les sujets étaient avertis avant leur arrivée sur les croisements, de la direction qu'ils devaient prendre par l'apparition d'une flèche. Un même cycle de conduite apparaissait toutes les 7 à 11 minutes en fonction de la vitesse. Une situation d'urgence apparaissait à des endroits du circuit prédéterminés par les expérimentateurs, deux fois par session de 40 minutes : les sujets suivaient une voiture qui s'arrêtait brusquement et ils devaient l'éviter. Au moment où la situation d'urgence se déclenchait, deux paramètres étaient automatiquement enregistrés : le temps de réaction pour freiner et la fréquence cardiaque.

Sur l'ensemble du circuit, les auteurs ont enregistré : les coups de volant, les coups de frein, le nombre de coup de klaxon, le nombre d'utilisation des commodos (clignotants), la vitesse, le nombre de changement de voies et le temps de réaction pour freiner, le nombre de fois où les sujets négligent les instructions, le nombre de collisions et le nombre de fois où les sujets sortent de la route.

Ils n'ont enregistré qu'une seul variable physiologique : la fréquence cardiaque.

Les sujets ont également répondu, tout de suite après leur passage sur le simulateur à 3 tests subjectifs sur leur performance personnelle, la nature des traitements qu'ils ont eu et leur vitesse moyenne pendant la simulation.

Cette étude a mis en évidence que les sujets du groupe 50mg de codéine seule par rapport au « groupe 0 » : (1) surestimaient, de façon subjective, leur vitesse mais ils ne roulaient pas à une vitesse différente des sujets du « groupe 0 ». (2) Ils contrôlaient significativement mieux leur trajectoire en donnant moins de coups de volant ; et (3) en situation d'urgence ils avaient une très faible augmentation de fréquence cardiaque (tachycardie émotionnelle). Enfin (4) Ils avaient significativement plus de collisions.

Linnoila et Hakkinen, en 1974, concluent que la tâche d'évitement d'obstacles au cours d'un trajet monotone présentait une augmentation du risque d'accident avec une prise unique de 50mg de codéine.

La seule autre étude expérimentales réalisée avec des antalgiques a été menée avec d'autres molécules, en particulier l'oxycodone.

Plus récemment, Verster et al. (2006) ont recherché les effets d'autres molécules analgésiques, chez des sujets jeunes et sains, sur la performance de conduite automobile [273]. Ils avaient testé : 25mg et 50mg de bromfénac, 5mg et 10mg d'oxycodone en association respectivement avec 325mg et 650mg de paracétamol et placebo, en double aveugle et contrebalancé. L'épreuve de conduite commençait une heure après l'ingestion des médicaments ou du placebo.

Elle consistait à circuler à une vitesse constante de 90km/h sur une distance de 100 km, sur une autoroute. Les variables mesurées étaient : l'écart type de la trajectoire latérale (m) (SDLP) et l'écart type de la vitesse moyenne (km/h).

Ils ont montré une différence significative entre l'association d'oxycodone (10 mg) et paracétamol (650 mg) et le placebo, néanmoins ils ont conclu que cet effet bien que significatif n'était pas dangereux pour la conduite puisque cette différence était inférieur aux effets produits par une alcoolémie de 0,5 g d'alcool par litre de sang.

3.4.2.2 Impact des analgésiques sur la tâche de conduite automobile : approche expérimentale avec des sujets consommateurs chroniques ou souffrant de douleurs chroniques.

Deux études sur les comportements de conduite automobile, chez des consommateurs d'analgésique chroniques, sont souvent citées dans la littérature, Il s'agit des expériences de Galski et al., en 2000, et Byas-Smith et al., en 2005 [274, 275]. (pour une revue sur la question voir [276])

Galski et al. (2000) ont recruté 128 patients admis dans un programme, de gestion de la douleur et des traitements pharmacologiques associés, de l'institut de réhabilitation de Kessler. Au final, seuls 16 sujets répondaient à leurs critères de sélection et ont participé à l'expérimentation. Leur âge moyen était de 48,38 ans avec un écart type de 11,10 ans. Ils suivaient un traitement antalgique chronique. Ils ont été comparé à 327 sujets cérébro-lésés.

Les sujets cérébro-lésés ont été répartis en deux groupes : (i) ceux qui avaient réussi un test de conduite sur route et (ii) ceux qui l'avaient échoué.

L'hypothèse qui induisait la comparaison avec des cérébro-lésés est la suivante : les personnes qui ont de lésions cérébrales ont des atteintes et des déficits spécifiques, si un sujet sous traitement antalgique avait une performance équivalente à un des groupes de sujet avec des lésions cérébrales, alors les auteurs pourraient inférer le type de déficit causé par le traitement antalgique.

Galski et al. (2000) ont utilisé un simulateur de conduite. Les sujets devaient répondre aux différents événements simulés en freinant, accélérant ou tournant le volant correctement. Le nombre d'erreurs de freinage, d'accélération et mouvements de volant, ainsi que la vitesse moyenne étaient automatiquement compilés. Les sujets sous traitement analgésique semblaient avoir des réponses anticipées (coup de frein et mouvement de volant plus nombreux), avec un comportement un peu plus *impulsif* et avec quelques difficultés à suivre les consignes, mais aucun des résultats n'était significatif.

Les auteurs en ont conclu qu'une dose stable d'analgésique n'interférait pas avec les compétences de conduite automobile.

L'étude de Byas-Smith et al. (2005) a concerné 215 patients. Au final, seuls 11 sujets sous traitement pour la douleur sans analgésiques centraux, morphinique, et 21 sujets, sous traitement pour la douleur avec analgésiques centraux, morphinique, ont été comparés à 50 sujets contrôle sains. L'âge moyen des sujets était équivalent pour les trois groupes[36]. Dans le groupe avec analgésiques centraux, l'analgésique le plus prescrit était l'oxycodone ; un seul sujet du groupe avec analgésiques centraux prenait 30mg de codéine toutes les 12 heures.

Byas-Smith et al. (2005) ont utilisé différentes tâches de conduite : (i) une tâche de conduite réelle en ville (dans un quartier résidentiel) et sur autoroute, dans lesquelles les sujets ne devaient pas rouler à plus de 8km/h au-dessus de la vitesse limite. Les sujets conduisaient sous le contrôle d'un investigateur qui possédait des doubles commandes. Les variables mesurées étaient : la vitesse, le nombre de sorties de voies, le nombre de coup de frein. (ii) Les sujets effectuaient également une tâche de conduite avec obstacle, cette épreuve était

[36] (46,5 ans pour les sujets du groupe sans analgésiques centraux ; 47,7 ans pour les sujets du groupe avec analgésiques centraux et 42,6 ans pour les sujets du groupe contrôle)

adaptée du « *Georgia state precision driving course* » qui est une épreuve utilisée à l'académie de police de l'État de Géorgie. Les variables mesurées lors du « *Georgia state precision driving course* » étaient : le temps mis pour effectuer chaque parcours (4 répétitions), le nombre de cônes touchés et le nombre de cônes renversés (ou le nombre de fois où le sujet était à l'extérieur des cônes). Pour cette épreuve, les sujets avaient pour instruction de faire chaque parcours le plus rapidement possible et de toucher le moins de cônes possible.

Ces auteurs ont montré que les *patients* (avec et sans analgésiques centraux) n'avaient commis aucune erreur de conduite (sorties de voies, nombre de coup de frein), 90% des *patients*, des deux groupes[37], avaient une vitesse supérieure à la vitesse recommandée mais cette différence n'était pas significative par rapport au groupe contrôle. Aucune différence significative n'a été montrée entre les *patients* et le groupe contrôle pour l'épreuve adaptée du « *Georgia state precision driving course* ».

Pour Byas-Smith et al. (2005), les *patients* avec un traitement antalgique chronique ne semblaient pas perturbés pour conduire.

Une étude récente de Veldhuijzen et al. (2006) portant sur les performances de conduite automobile sur autoroute de sujets souffrant de douleur chronique bénigne montra que ces sujets ont des performances de conduite dégradées par rapport au groupe contrôle apparié [277]. Cette étude a été menée sur 14 sujets souffrant de douleur chronique (âge moyen : 46,9 ans) et se plaignant depuis 94,3 mois en moyenne (ampleur de la durée des plaintes : de 12 mois à 240 mois). Ils ont été comparés à 14 sujets sains (âge moyen : 50 ans). Sept sujets souffrant de douleurs chronique ne prenaient aucun traitement antalgique, deux ne prenaient que du paracétamol, deux prenaient du paracétamol en association avec un analgésique central, et deux ne prenaient qu'un analgésique central et un prenait deux analgésiques centraux dont un en association avec du paracétamol. Les doses administrées aux sujets n'étaient pas indiquées.

Cette étude utilisait un test standard de conduite automobile sur autoroute [63] et s'intéressait principalement aux variations de l'écart type de la position latérale (Figure 23).

[37] « Greater than 90% of patients in all groups exceeded the speed limit » (p. 349, Byas-Smith, Chapman et al. (2005)

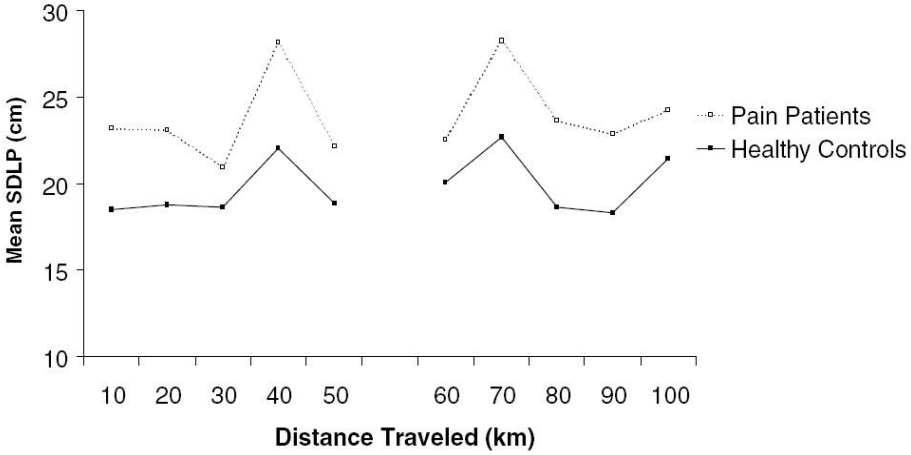


Figure 23 : Moyenne de l'amplitude des écarts types de la position latérale en fonction de la distance parcourue pour le groupe contrôle et le groupe de sujets atteint de douleur chronique. L'espace au milieu du graphique correspond au moment où les sujets ont fait demi-tour pour revenir au point de départ. [p. 32 [277]]

L'amplitude des écarts types de la position latérale des sujets souffrant de douleur chronique (« *pain patients* ») est systématiquement et significativement plus importante que l'amplitude des écarts types de la position latérale des sujets du groupe contrôle. Les sujets souffrant de douleurs chroniques estimaient leur performance de conduite « correcte » et il n'y avait pas de différence significative entre les patients et les sujets contrôles lors des tests cognitifs (attention divisé, coordination visuo-motrice) effectués avant l'épreuve de conduite.

3.5 Synthèse : Codoliprane®.

Le Codoliprane® est un antalgique de niveau II, indiqué dans le traitement des douleurs modérée à intense, dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé. Cependant, il est classé niveau 1, en termes de risque de somnolence, par l'AFFSAPS. La prise de Codoliprane® n'interdit pas la conduite de véhicule « groupe lourd » et « groupe léger », mais nécessite des précautions d'emploi.

Les données comportementales (épreuves cognitives) indiquaient que les analgésiques ont plus d'effets chez les sujets sains après une prise unique que chez des sujets souffrant de douleurs chroniques ou chez les consommateurs réguliers. Cependant ce résultat est à relativiser en fonction de la classe d'analgésique testé.

Les données épidémiologiques d'accidentologie suggèrent que l'utilisation des analgésiques seuls ou en association avec d'autres psychotropes pourrait présenter un risque d'accident en conduite automobile. Les données épidémiologiques de consommation montrent également une augmentation de la consommation d'analgésique ces dernières années, ce qui renforce la nécessité de mener des études expérimentales.

Sur un plan expérimental, il est difficile de conclure puisque les différentes études retrouvées dans la littérature ont été menés avec des médicaments différents et dans des situations expérimentales différentes.

En ce qui concerne la codéine, une seule étude a été précédemment menée avec un dosage unique de 50 mg. Or la dose thérapeutique usuelle en une prise peut varier de 20 à 60 mg. Aucune donnée n'est disponible dans la littérature sur les effets de ce médicament aux doses thérapeutiques usuelles.

Dans ce chapitre nous nous intéresserons au Stilnox® : « *premier hypnotique mondial, préconisé dans le traitement à court terme de l'insomnie* »[38].

Chapitre 4 : Les hypnotiques, le cas du zolpidem (Stilnox®).

« La France est le leader mondial de la prescription d'hypnotique, […] cela s'explique par la fréquence des troubles du sommeil. […] L'importance particulière de la consommation en France a sans doute plusieurs raisons : niveau de consommation pharmaceutique élevé de manière générale, […] retard de prise de conscience des inconvénients éventuels – au premier rang desquels une accoutumance et une dépendance possibles- par le corps médical, les pouvoirs publics et même les consommateurs, par rapport a d'autres pays industrialisés de même niveau. » (p. 461 [278]) [279-282]. Morel et al. (2003) estiment, qu'en 1997, 11% des adultes français faisaient un usage régulier de la consommation d'hypnotique [283]. Actuellement, cette consommation est estimée entre 5%, 7% ou 9%, selon les méthodes épidémiologiques utilisées [284], les pourcentages s'élevant avec l'âge. La prescription initiale est fréquemment renouvelée, de façon routinière. La consommation de cette classe thérapeutique reste stable depuis environ une décennie [285]. Elle représente 30% de la prescription médicamenteuse globale des pays occidentaux, soit 30 comprimés par an et par personne [286].

Toutes les substances, le plus souvent psycholeptiques, capables d'induire ou de maintenir le sommeil sont dites hypnotiques. Les médicaments hypnotiques ont tous une action dépressive sur le système nerveux central.

[38] Sanofi-Aventis, (2010, 1er décembre 2009). « Stilnox®/Ambien®/Myslee® (zolpidem). » [Consulté le 23 août 2010]. Disponible sur : http://www.sanofi-aventis.com/nos_activites/medicaments_prescription/snc/stilnox_ambien_myslee/stilnox_ambien_myslee.asp

Leur structure chimique permet de les différencier en trois groupes : les barbituriques, les benzodiazépines et un dernier groupe rassemblant tous les hypnotiques n'appartenant pas aux deux premiers.

L'utilisation des barbituriques est abandonnés du fait des conséquence secondaire de leurs consommations (dans un cadre thérapeutique ou non, entraîne la présence de manifestation de *hangover* (état de post-ivresse), une toxicité aiguë, un risque de tolérance et dépendance physique et psychologique, des troubles objectifs de la mémoire, une altération de la vigilance, une altération de l'habilité gestuelle, et un retard à la prise de décision). (pour une revue sur la question voir [287])

Les benzodiazépines forment une classe de substances psychotropes ayant en commun des propriétés *anxiolytiques*, *hypnotiques* et/ou *sédatives*, *anticonvulsivantes* et *myorelaxantes* [288]. Ils sont également amnésiants et orexigènes. Certains sont utilisés préférentiellement comme hypnotiques, c'est-à-dire administrés juste avant le coucher (flunitrazépam), d'autres sont utilisés comme anxiolytiques avec une administration diurne (diazépam) mais retentissent bien évidemment sur la qualité du sommeil nocturne, la diminution de l'anxiété favorisant le sommeil. Presque toutes les molécules benzodiazépiniques ont qualitativement ces quatre mêmes activités fondamentales dont les intensités peuvent varier entre elles, d'un produit à l'autre, principalement en fonction de leur pharmacocinétique.

Les hypnotiques non benzodiazépiniques de la classe des imidazopyridines et/ou des cyclopyrolones, ne possédent qu'une seule activité, soit hypnotique, soit anxiolytique. C'est dans ce groupe que se situe zolpidem.

4.1 Pharmacologie.

4.1.1 Pharmacologie : généralités.

Le GABA (acide γ aminobutyrique) est l'un des principaux neuromédiateurs inhibiteur du système nerveux central.

Le mécanisme d'action des hypnotiques met en jeu une facilitation de la transmission inhibitrice GABAergique par interaction des sites de reconnaissance des hypnotiques

(benzodiazépine) et des récepteurs au GABA [289]. Les récepteurs aux benzodiazépines se répartissent au niveau du système nerveux central avec de grandes variations de concentration selon les régions considérées [290]. On les retrouve principalement au niveau du système limbique, du cortex cérébral et cérébelleux, du tronc cérébral et des noyaux gris centraux.

Les hypnotiques (en particulier les benzodiazépines) agissent sur le complexe GABA-A/canal chlore en modifiant la perméabilité membranaire au chlore. Le mode d'action de ces molécules est d'accroître l'affinité du GABA pour son récepteur en activant le site ω (récepteur « macromoléculaire GABA-OMEGA ») (Figure 24).

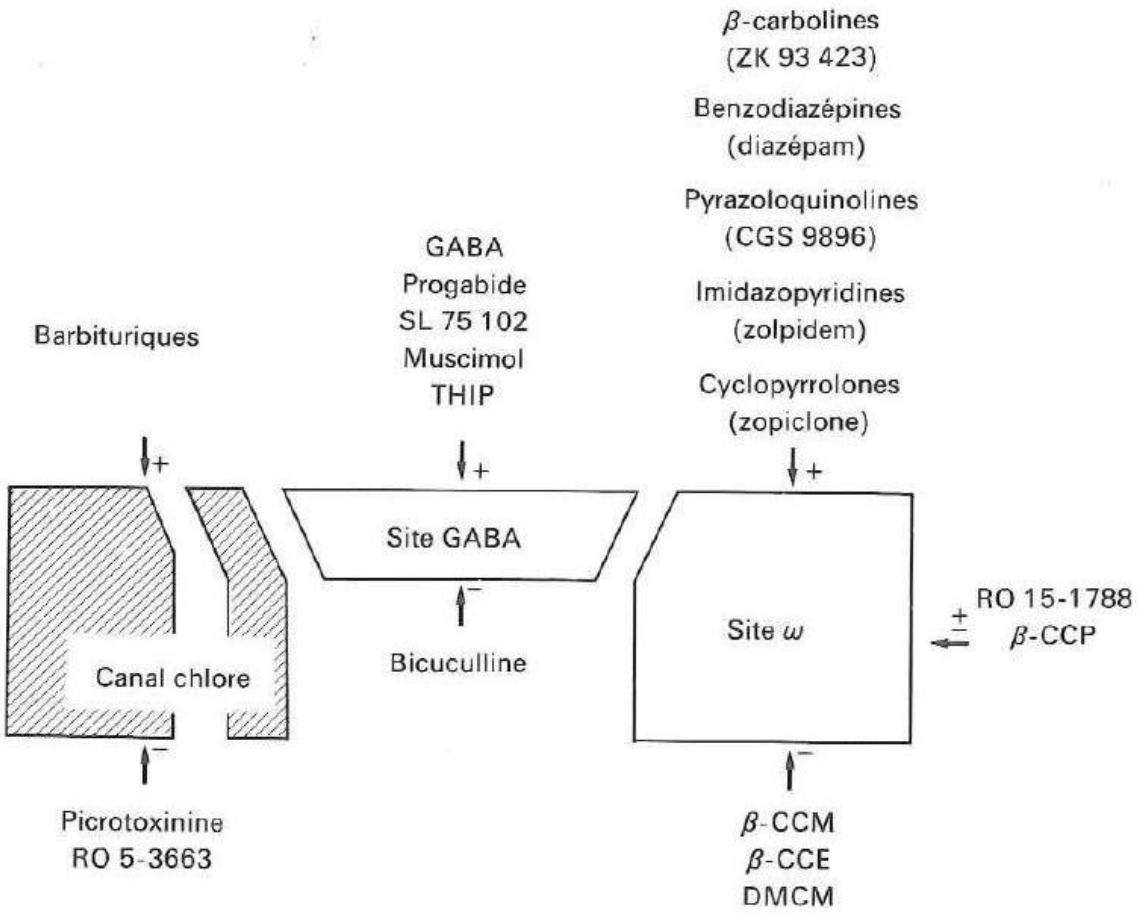


Figure 24 : Récepteur GABA-A/Canal chlore : Pharmacologie du complexe macromoléculaire du récepteur GABA-OMEGA associé au canal chlore [p. 62 [291]].

La découverte de nouvelles molécules chimiquement différentes des benzodiazépines (imidazopyridines et cyclopyrolones) se fixant sur les sites GABAergiques a permis d'isoler différents sous-types de récepteurs centraux et périphériques aux hypnotiques

benzodiazépinique ou non benzodiazépinique. On distingue actuellement trois sous-types de récepteurs dénommés ω1, ω2 et ω3 (également appelés BZ1, BZ2, BZ3), mais il en existerait d'autres [292].

L'activité différente de ces molécules pour ces sous-types de récepteurs expliquerait les seuils d'activité différents de leur effet hypnotique, anxiolytique, myorelaxant et anticonvulsivant.

4.1.2 Pharmacodynamique et pharmacocinétique du Stilnox®.

Le zolpidem (Stilnox®) est un hypnotique non benzodiazépinique de la classe des imidazopyridines [293], agoniste du récepteur ω1 (sous-type oméga1 ou BZ1) dont l'effet sédatif, aux doses thérapeutiques, est prépondérant aux effets myorelaxants, anxiolytiques et anticonvulsivants (pour une revue sur la question voir [294, 295]).

Le zolpidem a une affinité préférentielle pour les régions possédant surtout des récepteurs ω1 comme le cervelet, le *colliculus* inférieur, la *pars reticulata* de la *substantia nigra* et la couche IV du cortex cérébral [296].

La dose conseillée est de 10mg en une prise vespérale. Le zolpidem réduit le nombre d'éveil nocturne et augmente la durée totale du sommeil (pour une revue sur la question voir [297]).

Sur le plan pharmacocinétique, l'absorption du zolpidem se fait au niveau de la partie haute du tube digestif. Elle est généralement rapide avec une biodisponibilité d'environ 70% et une concentration plasmatique maximale atteinte en 0,5 à 3 heures (Cmax), sa pharmacocinétique est linéaire. La présence d'aliments ou de substances antiacides ralentit le transit digestif et diminue l'absorption du zolpidem donc retarde son délai d'action.

Zolpidem (Stilnox®) a une demi-vie courte, puisqu'elle est en moyenne de 2,4 heures (elle est comprise entre 0,7 et 3,5 heures) ($T_{1/2}$) [pour une revue sur la question voir [298]].

Le zolpidem est éliminé sous forme de métabolites inactifs.

Précautions d'emploi du zolpidem (Stilnox®).

Parmi les précautions d'emploi du zolpidem figurent « le risque d'accumulation » qui signifie que le zolpidem peut perdurer dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies. Soit une durée de 3,5 heures à 17,5 heures.

Le zolpidem peut entrer en interaction pharmacodynamique avec d'autres dépresseurs du système nerveux central, notamment avec les dérivés morphiniques (codéine), ce qui aurait pour effet une potentialisation des effets sédatifs (« majoration de la dépression centrale » (Vidal, 2010)).

4.2 Effet du Stilnox® sur le comportement.

4.2.1 L'effet hypnotique.

Les hypnotiques s'adressent aux sujets qui se plaignent de mal dormir, c'est-à-dire soit qu'ils mettent trop longtemps pour s'endormir et/ou se réveillent plusieurs fois dans la nuit avec des difficultés à se rendormir, soit qui ont un sommeil trop bref et/ou bien un sommeil non récupérateur.

Le zolpidem est recommandé et limité aux troubles du sommeil dans les cas suivants : (1) insomnie occasionnelle (*jet-lag*) ou (2) insomnie transitoire (survenue d'un événement grave : décès, etc.).

4.2.2 Le sommeil et les effets des hypnotiques.

La physiologie du sommeil est essentiellement descriptive [139].

Par convention, on utilise les dérivations dites « centrales » pour scorer l'EEG du sommeil et de l'éveil. S'appuyant sur le système de placement international, les dérivations C3 et C4 sont choisies de façon préférentielle pour l'analyse de l'EEG du sommeil et de l'éveil. (pour une revue sur la question voir [104])

Les hypnotiques donnés à des doses adéquates améliorent le maintien du sommeil et l'induisent plus rapidement. Les hypnotiques « efficaces » altèrent aussi le fonctionnement de la veille aussi longtemps qu'ils sont pharmacologiquement actifs. Ils diminuent la capacité du sujet à répondre à l'environnement externe. Idéalement, un agent hypnotique doit maintenir le sommeil seulement pendant la période où le patient souhaite rester endormi.

Les hypnotiques sont efficaces (tout au moins à court terme) pour améliorer « subjectivement » le sommeil. Ils sont également efficaces pour diminuer « objectivement » le délai d'endormissement, augmenter la durée du sommeil, diminuer le nombre et la durée des éveils intercurrents. Ils ont uniquement un effet anti-éveil. Par contre, ils ont des effets objectivement indésirables sur la répartition des différents stades de sommeil, ce qui fait que le « sommeil hypnotique n'est pas physiologique » (p. 172 [299]).

Le stade 2 est, généralement, le seul stade de sommeil augmenté par les hypnotiques[39]. Il constitue la durée de sommeil supplémentaire obtenue par les hypnotiques. Les benzodiazépines sont connues pour augmenter le nombre de *spindles* du stade 2 (p. 58 Figure 18).

Les effets des benzodiazépines sur les différents stades de sommeil sont dépendants des doses administrées : plus la dose est importante plus les effets augmentent.

Si les effets hypnotiques persistent pendant la journée quand le patient souhaite être réveillé, l'effet thérapeutique devient un effet secondaire indésirable. Si la demi-vie de l'hypnotique est longue, et qu'en plus il ait des métabolites actifs, ses effets peuvent perdurer

[39] Si tous les hypnotiques agissent sur le stade 2. Certains d'entre eux agissent, également, sur d'autres stades de sommeil.

le lendemain matin. C'est ce qu'on appelle l'effet résiduel : « *c'est l'association d'une somnolence diurne et d'une diminution des performances* » (traduit de [300], p. 88).

Cependant, il est réducteur de lier la demi-vie d'élimination à l'effet résiduel. Une longue demi-vie n'implique pas nécessairement une longue durée d'action, de même qu'une courte demi-vie n'implique pas systématiquement une courte durée d'action. L'effet résiduel peut, également, être dû à l'accumulation.

4.2.3 Effets du zolpidem sur le sommeil.

Les imidazopyridines (dont fait partie le zolpidem) sont, également, associées avec une augmentation des spectres Delta et une diminution des spectres lents Thêta [140, 301, 302].

Globalement, les effets du zolpidem sur le sommeil sont semblables à ceux observés avec d'autres ligands des récepteurs à benzodiazépine. Cependant, on peut observer quelques effets diffèrents : chez les sujets sains, il ne semble pas y avoir de modification du stade 2 sous zolpidem, mais une augmentation des stades 3 et 4, dans la « première partie de la nuit » [303-307].

L'enregistrement polysomnographique de 10 sujets « sains » non obèse mais « gros ronfleurs », après une prise vespérale unique de 10mg de zolpidem, montrait que les sujets dormaient significativement plus de temps. L'efficacité du sommeil et le pourcentage de stade 2 étaient significativement plus importants [308].

Le profil spectral de l'EEG avec zolpidem se caractérise par une augmentation de la présence d'ondes Delta et Bêta, marquée dans la « première partie de la nuit », et une diminution des ondes Alpha [302]. Les modifications induites par zolpidem sur les spectres Alpha (diminution) et Delta (augmentation) ont une durée de trois à quatre heures. L'ampleur et la durée de ces changements, sur le profil électroencéphalographique du zolpidem, semblent indépendantes du mode et de la dose administrée [302].

4.2.4 Études du sommeil, sous l'effet du zolpidem, chez le sujet sain.

Les études sur le sommeil sous zolpidem, chez le sujet sain, jeune et/ou âgé, montrent une amélioration subjective de la qualité de la nuit ainsi qu'un délai subjectif d'endormissement plus court (évaluée avec des échelles visuelles analogiques) [303, 305, 306]. (pour une revue sur la question voir [309])

Chez le sujet sain, le zolpidem n'augmente pas la durée totale de sommeil, même à forte dose (20mg en une prise vespérale) [303, 304]. (pour une revue sur la question voir [310])

Chez le sujet jeune et sain, le nombre des éveils intra-sommeil est variable [306].

Par contre, chez le sujet âgé, ne se plaignant pas d'insomnie, le zolpidem diminue de façon significative le nombre et la durée des éveils intra-sommeil [303, 304]. (pour une revue sur la question voir [310])

4.2.5 Étude des fonctions perceptivo-motrices et cognitives après administration d'un hypnotique chez le sujet sain : effets résiduels.

Les revues de la littérature sur l'exploration des fonctions perceptivo-motrices et cognitives après administration d'un psychotrope indiquent que les paradigmes employés sont divers, parfois complexes, et que les psychotropes, doses et effets recherchés sont difficilement comparables. (pour une revue sur la question voir [311])

Chez les sujets jeunes et sains, les tâches de vigilance sont sensibles aux effets résiduels des anxiolytiques et hypnotiques. Cette sensibilité dépend de la dose administrée, et les effets résiduels se manifestent principalement par une augmentation du temps de réaction. Cependant, chez les sujets régulièrement consommateurs d'anxiolytiques et hypnotiques, aucun effet résiduel n'est remarqué sans doute à cause d'une tolérance aux produits. (pour une revue sur la question voir [312-314])

En ce qui concerne le zolpidem, il y a relativement peu d'étude sur ses effets résiduels sur les performances psychomotrices ; Bensimon et al. (1990) se sont intéressés aux effets résiduels de 20mg de zolpidem et 2mg flunitrazépam, deux hypnotiques couramment prescrits, chez 12 hommes jeunes et sains [315]. Des tests classiquement utilisés dans le

champ de la psychopharmacologie pour évaluer les effets des psychotropes sur la performance psychomotrice ont été utilisés : l'épreuve des codes de la WAIS et une épreuve de temps de réaction. Les effets subjectifs ont été évalués par différentes échelles. Comparés au placebo, 2mg de flunitrazépam avait des effets résiduels sur les épreuves subjectives d'évaluation de l'éveil et les sujets estimaient avoir une plus grande propension à s'endormir au cours de la matinée. De plus, 2mg de flunitrazépam avait un impact sur les performances de mémoire et produisait une augmentation du temps de réaction. À l'inverse, 20mg de zolpidem n'avaient aucun effet résiduel sur les évaluations subjectives comme sur les performances psychomotrices. La concentration plasmatique testée le lendemain matin témoignait de traces de zolpidem, qualifié de marginale par les auteurs.

En 1992, Fairweather et al., se sont intéressés à des doses de 5mg ou 10mg de zolpidem la première nuit, puis, après sept jours de traitement, chez des sujets âgés sains (6 hommes et 18 femmes) entre 63 ans et 80 ans [316]. Le lendemain matin, les sujets devaient évaluer subjectivement la qualité de leur nuit et passaient différents tests de performances psychomotrices. Le zolpidem améliorait subjectivement la qualité de la nuit et n'avait aucun effet résiduel sur les performances psychomotrices. Après une prise répétée, aucun signe d'effet de tolérance, ou d'effet résiduel, sur les évaluations subjectives ni sur les performances perceptivo-motrices.

Cependant, avec un paradigme oculomoteur permettant de tester des effets spécifiques liés à la prise de psychotropes sur les fonctions visuo-attentionnelles. Bocca et Denise (2000) indiquaient qu'une prise vespérale unique de 10 mg de zolpidem, chez 17 sujets sains entre 25 ans et 67 ans (12 hommes et 5 femmes), n'avait pas d'effet délétère sur le désengagement visuo-spatial mais sur la programmation du mouvement oculaire [317].

Quelques études se sont intéressées aux effets aigus et aux effets résiduels des hypnotiques sur les performances psychomotrices. En 1995, Allain et al., ont comparé les effets de : 7,5mg de zopiclone, 10mg de zolpidem, 1mg de flunitrazépam sur 16 hommes caucasiens sains (âge moyen 23 ans) [318]. Les effets aigus de ces trois hypnotiques ont été testés sur l'attention, la vigilance et la mémoire et indiquent des effets délétères sur l'attention

et la vigilance. Ces effets sont concomitants à la phase pharmacocinétique d'absorption des hypnotiques jusqu'à Cmax. Les effets sur la performance mnésique sont temporairement délétères et disparaissent complètement 4 heures après l'administration des hypnotiques (pour une étude confirmant se résultat voir [319]). Allain et al. (1995) montraient que les trois hypnotiques testés ne sont pas fondamentalement différents au niveau de leur relation pharmacocinétique et, concluaient qu'ils n'avaient aucun effet résiduel.

En 2008, Otmani et al., montraient, chez 16 sujets matures sains (d'âge moyen : 59,4 ans), que lors d'une prise de 10mg de zolpidem à 20h, les performances psychomotrices et les performances mnésiques des sujets étaient détériorées entre une et quatre heures après l'administration [320]. Cependant, Otmani et al. (2008) ne montraient pas d'effet résiduel (8 heures après l'administration, le lendemain matin) de 10mg de zolpidem.

4.3 Effet du Stilnox® sur l'éveil diurne : mesuré par des tests itératifs d'endormissement.

De nombreuses études ont montré que le zolpidem n'a quasiment pas d'effet résiduel [306, 313, 316, 321-323]. Ces études portent, pour la plupart sur des tests de vigilance, des tests de performance et des tests itératifs d'endormissement.

Parmi les études sur l'éveil diurne après une prise vespérale de zolpidem, l'étude de Quera-Salva et al. (1994) montrait, également qu'une prise vespérale unique de 10mg de zolpidem, après une nuit normale, n'avait aucun impact sur le niveau d'éveil diurne de 10 sujets « sains » non obèse mais « gros ronfleurs » [308]. En effet, le test itératif d'endormissement indiquait que les sujets n'avaient pas d'effet résiduel avec 10mg de zolpidem.

En 2000, Nakajima et al. (2000), montraient, à partir d'un test itératif d'endormissement, qu'une prise vespérale, unique, de 10mg de zolpidem, n'avait pas d'impact sur le niveau d'éveil de 10 sujets sains (âge moyen : 22,8 ans) le lendemain [324].

4.4 Effet du Stilnox® sur la conduite automobile.

4.4.1 Impact des hypnotiques sur l'accidentologie : approche épidémiologique.

Un problème de santé publique inquiétant est l'occurrence d'accident de circulation en raison de l'utilisation de médicament délivré sur ordonnance. En effet, les études reliant les données de prescription et les données d'accidentologie ont révélé que la consommation de benzodiazépines et ses dérivés étaient associé à une augmentation risque d'accident plus importante qu'avec une alcoolémie de 0,5 g d'alcool par litre de sang [77, 325-328].

Christophersen et Morland (2008) se sont intéressés au rôle des benzodiazépines et des substances légales (médicaments) et illégales qui affectent le système nerveux central [329]. Ces auteurs ont reçu 796 échantillons de sang. Sur l'ensemble des échantillons reçus, ils ont retrouvé des traces de drogues (légales et/ou illégales) dans 80% des cas. Les benzodiazépines étaient la classe de médicaments la plus couramment retrouvée : 38-57% des échantillons. La majorité des benzodiazépines a été détectée à des seuils supra-thérapeutiques et fréquemment en co-consommation avec des drogues illégales [tétrahydrocannabinol (30-43%), amphétamines (33-39%]. Les échantillons provenaient de sujets jeunes entre 20 ans et 39 ans, alors que la majorité des benzodiazépines sont prescrites à des personnes de plus de 50 ans.

Smink et al. (2008) se sont intéressés à la consommation de substances psychotropes par des sujets entrant dans un centre de rééducation fonctionnelle après un accident de voiture « grave » [330]. Entre mai 2000 et août 2001, 106 sujets sont entrés dans le centre de rééducation fonctionnelle. Les psychotropes étaient recherchés dans le sang et les urines et les auteurs se sont particulièrement intéressés à l'alcool, aux amphétamines, aux barbituriques, aux benzodiazépines, au cannabis, à la méthédone, aux opiacés et aux antidépresseurs. Approximativement 43% des sujets étaient positifs pour au moins une des drogues recherchées. Aucune différence significative entre la gravité des accidents des sujets positifs à l'alcool ou à d'autres psychotropes et les sujets négatifs n'a pu être démontrée.

Une autre étude a cherché à mettre en évidence l'incidence de la consommation d'hypnotiques (zopiclone, zolpidem flunitrazépam et nitrazépam) sur le risque d'accident [331]. La consommation d'hypnotiques augmentait le risque d'accident, notamment pour les hypnotiques à demi-vie longue : flunitrazépam et nitrazépam (benzodiazépines), et le risque d'accident après consommation d'hypnotiques était plus important pour les sujets jeunes.

De même, en Angleterre, sur une période allant d'août 1992 à juin 1995 et un échantillon de 410 306 individus, 4,72% ont eu un accident dont 1,21% étaient des consommateurs de benzodiazépines. Le risque d'accident de la route était de plus corrélé positivement avec l'âge des consommateurs, augmentant avec ce dernier. Il augmentait également lorsque le conducteur associait à sa consommation de benzodiazépine une consommation d'alcool [325].

L'ensemble de ces recherches s'accorde sur le fait que la prise d'hypnotiques, seuls ou en interaction avec d'autres psychotropes légaux ou illégaux, augmente le risque d'accident, ceci d'autant plus que le consommateur est âgé [265, 327]. Cependant, ces données portent principalement sur les benzodiazépines [332]. Différentes études ont montré que les concentrations sanguines de benzodiazépines chez les personnes impliquées dans les accidents de la route pouvaient aller du double [333] au quintuple [327] de la concentration sanguine pour une consommation thérapeutique.

Peu d'études épidémiologiques s'intéressent au zolpidem. Il est très rapidement devenu l'hypnotique le plus prescrit car il est considéré comme cliniquement efficace, relativement sûr et bien toléré [334-339]. Ces éléments et son profil pharmacocinétique (avec son absorption et son élimination rapide) contribuent à sa popularité et sa bonne réputation (pour une revue sur la question voir [339]). Généralement, le risque d'accident augmente avec la dose et la durée d'élimination du psychotrope [328, 331, 340, 341] : le zolpidem ayant une demi-vie courte il est considéré comme ne présentant peu ou pas de risque d'accident [342].

4.4.2 Impact des hypnotiques et en particulier du zolpidem sur la tâche de conduite automobile : approche expérimentale.

Les résultats obtenus sur des épreuves fondamentales après l'absorption d'une dose de zolpidem ne sont pas forcément directement applicables à une situation réelle courante comme la conduite automobile.

4.4.2.1 Impact des effets résiduels du zolpidem sur la tâche de conduite automobile : approche expérimentale avec des sujets sains.

En 1995, Etard et al. se sont intéressés aux effets d'une prise vespérale de 10mg de zolpidem et d'une concentration d'alcool égale ou légèrement supérieur à 0,8 g par litre de sang sur la conduite automobile, 12h après absorption de ses deux psychotropes, chez des sujets jeunes et sains (étudiant en médecine [5 hommes, 5 femmes], âge moyen 21,5 ans) [343]. Les sujets devaient se coucher moins de 30 minutes après l'absorption du zolpidem et l'alcool devaient être bu « rapidement » (au moins 30 minutes avant la prise des 10mg de zolpidem). Cette étude a été réalisée sur simulateur de conduite, et les sujets devaient conduire 90 minutes sur un trajet autoroutier, dans un paysage de campagne. Seuls des camions circulaient dans les deux sens et le trajet était effectué de jour. Avant chaque séance, il était demandé au sujet de conduire à une vitesse moyenne de 125 km/h et de se maintenir sur la voie de droite. Etard et al. (1995) se sont donc principalement intéressés à la tâche de conduite primaire : régulation longitudinale et latérale du véhicule.

Ils ont montré un effet significatif de chacun des psychotropes, zolpidem et alcool, sur l'écart type de la vitesse moyenne. Ils ont également mis en évidence une additivité des effets du zolpidem et de l'alcool sur la régulation longitudinale (Figure 25). Cette additivité était concordante avec la littérature épidémiologique qui montrait une augmentation du risque d'accident relatif à l'absorption concomitante d'alcool et d'hypnotique.

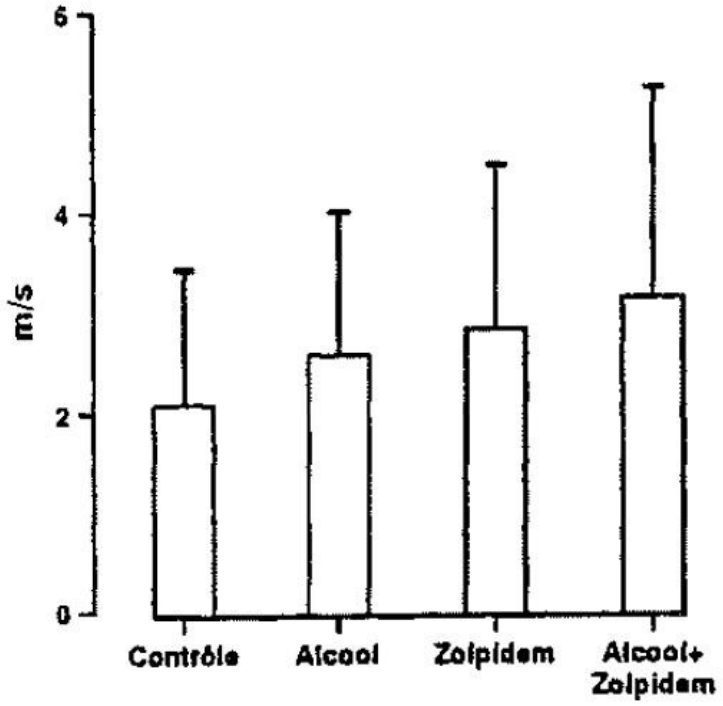


Figure 25 : Moyenne pour les dix sujets de l'écart type de la vitesse dans les 4 conditions de l'expérimentation d'Etard et al. En 1995 (p. 167)

12h après absorption, le zolpidem augmente significativement la variabilité de la position latérale du véhicule alors que l'alcool n'a pas d'effet significatif (Figure 26).

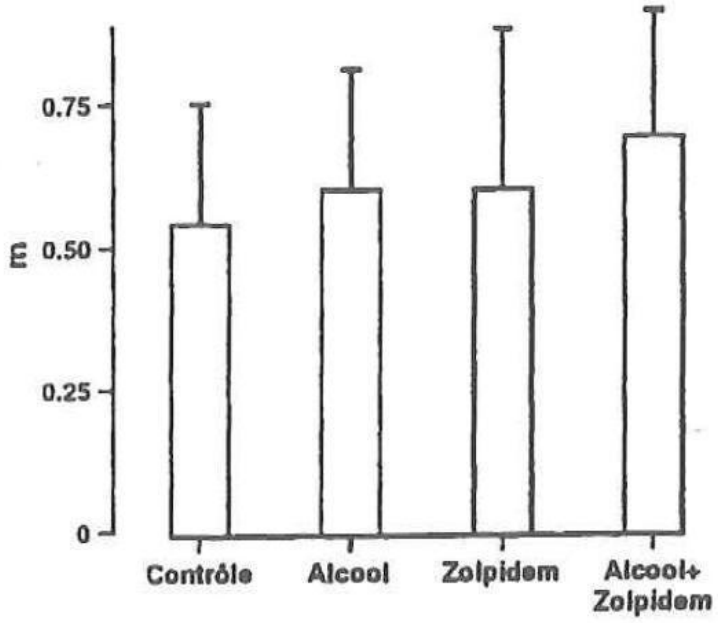


Figure 26 : Moyenne pour les dix sujets de l'écart type de la position latérale dans les 4 conditions de l'expérimentation d'Etard et al. En 1995 (p. 168)

Les auteurs ont relativisé leurs résultats par rapport à la méthodologie qu'ils avaient employée (l'étude a été réalisée en ouvert, et le simulateur de conduite pourrait être beaucoup plus sensible que les tests de laboratoire), indiquant que les effets résiduels observés sur le simulateur de conduite pourraient être de conséquence négligeable en situation réelle.

En 1999, Bocca et al. cherchaient à confirmer et reproduire les résultats obtenus par Etard et collaborateurs en faisant une étude simultanée sur les effets résiduels d'hypnotiques, à dose thérapeutique minimale, à demi-vie longue et demi-vie courte [344, 345]. Bocca et al., en 1999, s'étaient intéressé aux effets d'une prise vespérale de 10mg de zolpidem (Zp), 7,5mg de zopiclone (Zc) et/ou 1mg de flunitrazépam (Fln) sur la conduite automobile, 10h ou 12h après absorption, chez des sujets jeunes et sains (9 hommes et 7 femmes, âge moyen 24,5 ans). Ils ne montraient aucun effet résiduel du zolpidem sur la tâche de conduite primaire (Figure 27) dans une épreuve de conduite automobile simulée dans un environnement monotone d'une durée de 90 minutes.

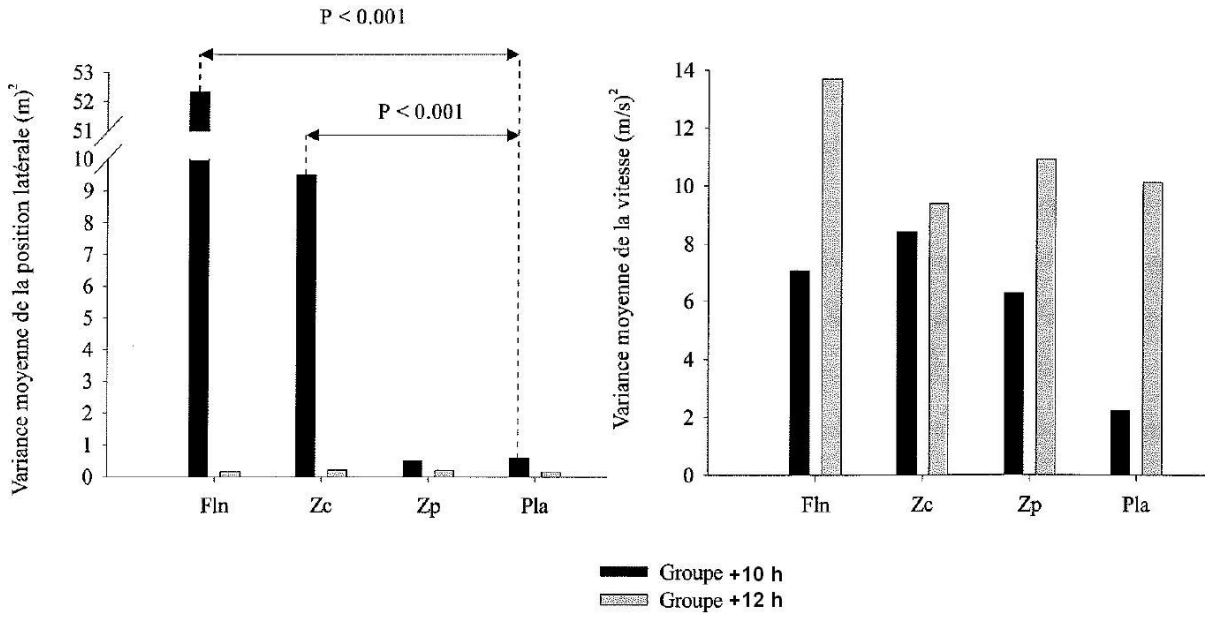


Figure 27 : Effets résiduels sur les variances moyennes de la position latérale et de la vitesse dans l'expérimentation de Bocca, en 1999 (p. 376). Les comparaisons significatives par rapport au placebo sont représentées (Test de Fisher).

Ces résultats ne confirment pas l'effet résiduel de zolpidem mis en évidence par Etard et al., en 1995.

Verster et collaborateurs avaient fait une revue de la littérature sur les effets résiduels des hypnotiques [346]. Dans cette revue, ils ont montré qu'une prise vespérale de zolpidem n'avait pas d'effet résiduel sur la performance de conduite le lendemain matin mais une prise de zolpidem en milieu de nuit avait un effet délétère sur la performance de conduite le lendemain matin. Cet effet était dépendant de la dose administrée en milieu de nuit [347]. (pour une méta-analyse sur la question voir [348])

Une autre revue de littérature, de Verster et collaborateurs, sur les effets résiduels et les mésusages du zolpidem suggérait que si un sujet ou un insomniaque suivait les recommandations d'utilisation et la posologie du zolpidem : c'est-à-dire une prise vespérale de 10mg avec au minimum 8 heures de sommeil ininterrompu, il n'y avait aucun effet résiduel sur la performance de conduite [349].

D'autres recherches se sont intéressés aux effets le lendemain matin d'une prise vespérale et/ou d'une prise en milieu de nuit d'hypnotiques, à demi-vie courte, chez des sujets jeunes et sains (âge moyen : 31,4 ans) [350, 351]. Chaque traitement ou placebo était administré à 23h pour la première prise, puis à 4 heures du matin pour la seconde prise et les performances de conduite étaient évaluées le matin de 9 heures à 10 heures. La prise vespérale tardive (23 heures) de 15mg de gaboxadol ou d'un placebo était suivie d'une prise d'un placebo en milieu de nuit. La prise en milieu de nuit (4 heures du matin) de 7,5 mg de zopiclone ou 10 mg de zolpidem ou d'un placebo était précédée d'une prise tardive (23 heures) d'un placebo. La performance de conduite, a été mesurée par l'écart type de la position latérale lors d'une épreuve de conduite sur autoroute. Une prise en milieu de nuit de 10mg de zolpidem avait un effet significatif sur cette variable (SDLP), augmentant le risque d'accident (Figure 28).[40]

[40] Leufkens et collaborateurs ont également fait passer à leurs sujets différents tests cognitifs ; ils ont montré que 10mg de zolpidem avait un effet délétère sur l'évaluation de toutes les fonctions cognitives testés dans leur étude.

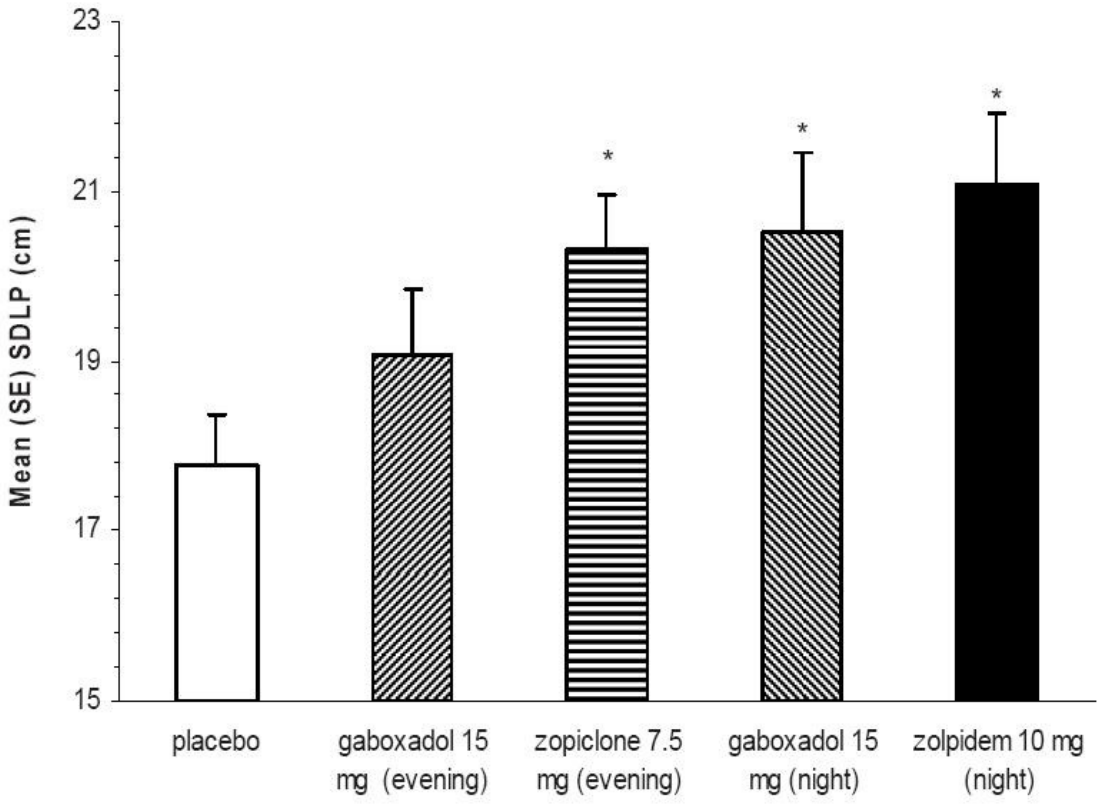


Figure 28 : Moyenne de l'écart type de la position latérale (SDLP) pour chaque hypnotique. Les comparaisons significatives par rapport au placebo sont représentées (p<0.001). [(Leufkens, 2009) p. 35]

Une autre étude récente, d'Otmani et al. (2008), s'est intéressée aux effets, 1 heure à 4 heures après administration vespérale de 10 mg de zolpidem, chez des sujets sains de plus de 55 ans (âge moyen : 59,4 ans) [320]. Les auteurs ont mis en évidence un effet délétère du zolpidem sur la performance de conduite sur simulateur.

4.4.2.2 Impact des hypnotiques et du zolpidem sur d'autres aspects de la tâche de conduite automobile : approche expérimentale avec des sujets sains.

Depuis quelques années, grâce à la simulation de conduite et aux progrés des calculateurs, il devient possible d'étudier d'autres aspects de la conduite automobile, en particulier des conditions de collision et de conduite automobile urbaine. Ce type d'étude reproduisant des situations accidentogène ne peut être envisagé qu'en simulation.

Ainsi, Berthelon et al. (2003) ont recherché les effets résiduels de la prise vespérale d'une dose d'hypnotique (flunitrazépam (1mg), zopiclone (7,5mg) et zolpidem (10mg)) sur les capacités d'anticipation de l'arrivée d'un autre véhicule avant ou après une intersection, chez 10 sujets sains jeunes [entre 23 ans et 42 ans (4 hommes, 6 femmes)] [352]. Ils n'ont pas montré de dégradations de la capacité d'anticipation de collision (excepté pour le flunitrazépam).

De même, ces trois hypnotiques, zopiclone et zolpidem et flunitrazépam, n'ont pas d'effet résiduel sur les capacités des sujets à estimer leur propre vitesse de déplacement et à anticiper une situation de collision avec un véhicule arrêté devant eux [353]. La perception de la vitesse et l'estimation du temps à la collision n'étaient pas affectés par les effets résiduels de ces hypnotiques, le traitement de l'information n'était pas modifié le lendemain de la prise. Les dégradations observées dans d'autres études sur les hypnotiques résulteraient d'autres fonctions sollicitées dans la tâche de conduite.

L'effet résiduel de ces trois hypnotiques a, également, été testé sur la conduite urbaine chez des sujets sains matures de 55 ans à 65 ans [89]. Cette étude de Meskali et al. (2009) a montré que la consommation d'hypnotique à dose thérapeutique et dans des conditions d'utilisation normale n'augmentait pas le risque de collision en conduite sur un trajet urbain. Sur les aspects primaires de la tâche de conduite, en situation de conduite urbaine, Meskali et al. (2009) ont montré que seul zopiclone (7,5mg) et flunitrazépam (1mg) augmentaient significativement la vitesse et que zolpidem (10mg) induisait des variations sur la position latérale du véhicule soit un déplacement latéral constant vers la gauche par rapport au centre de la voie de circulation. Cependant, ce comportement ne peut être clairement défini en termes de préventions d'accidents, bien que l'hypothèse soit émise qu'il soit lié à une

stratégie préventive des dangers venant de la droite (marge de sécurité). D'autres aspects de la tâche primaire de conduite comme la régulation de la distance inter-véhiculaire ou la vitesse, ne témoignaient pas d'effet résiduel du zolpidem.

4.4.2.3 Impact des hypnotiques et du zolpidem sur la tâche de conduite automobile : approche expérimentale avec des sujets insomniaques.

En 1995, Vermeeren et al. ont montré sur une épreuve de conduite réelle sur autoroute, que des prises vespérales de 10mg de zolpidem, sur une population de femmes insomniaques n'avaient pas d'effet résiduel et n'augmentaient pas le risque d'accident 10 heures après la prise [354].

En 2003, Partinen et al., se sont intéressés aux effets d'une prise de 10mg de zolpidem en milieu de nuit (5,5 heures après la prise) chez des patients insomniaques (19 femmes entre 35 ans et 60 ans) [355]. Ils n'ont pas montré d'effet significatif de zolpidem sur la performance de conduite, sur la variation de la vitesse moyenne ni de variations sur la position latérale. Cependant, deux patientes sur les dix-neuf étaient très sensibles aux effets du zolpidem. Les conclusions recommandaient d'informer les patients sur le risque de prendre le volant tôt le matin après une prise tardive de zolpidem.

En 2005, Staner et al., se sont intéressés aux effets résiduels d'hypnotiques chez 23 insomniaques primaires (9 hommes, 14 femmes, âge moyen : 38,8 ans) sur la performance de conduite avec un enregistrement simultané de l'activité électroencéphalographique [356]. Les sujets effectuaient leur test de conduite monotone sur simulateur 9h et 11h après la prise vespérale de l'hypnotique. Ces auteurs ne montraient pas de différence, entre le placebo et la prise de 10mg de zolpidem, dans leurs analyses de la conduite de la performance de conduite automobile (nombre de collision, variation de la vitesse, contrôle de la trajectoire).

Les performances de conduite de 22 insomniaques matures et/ou âgés, prenant régulièrement des hypnotiques, de 20 insomniaques matures et/ou âgés ne prenant qu'occasionnellement des hypnotiques et de 21 sujets contrôles sains matures et/ou âgés ont été comparées (pour l'ensemble des sujets les âges varient entre 52 ans et 73 ans) [351, 357].

Sur l'ensemble des sujets consommant des hypnotiques, seulement 2 sujets consomment du zolpidem (10mg) depuis 3 ans et 10 ans et respectivement 4 et 7 nuits par semaines. Les performances de conduite n'étaient pas altérées par les insomnies des patients, que ces derniers soient sous traitement ou non.

Les patients insomniaques réussissaient correctement un test d'évaluation de la performance de conduite nécessitant un certain nombre de ressources attentionnelles pendant une durée de 1 heure, et la consommation chronique d'hypnotiques ne semblait pas avoir d'influence sur la performance de conduite évaluée 10 heures après l'absorption tardive du traitement hypnotique (pour ceux qui étaient sous traitement).

4.5 Synthèse : Stilnox®

Le Stilnox® est un hypnotique, indiqué et limité aux traitements des troubles sévères du sommeil dans les cas suivant : insomnie occasionnelle et insomnie transitoire. Il est classé Niveau 3, en termes de risque de somnolence, par l'AFFSAPS. La prise de Stilnox® est incompatible avec toute forme de conduite de véhicules motorisés.

Les données de la littérature sur le sommeil montrent que le zolpidem a un effet subjectif et objectif sur le sommeil, ce qui en fait un hypnotique efficace et populaire [310]. De plus, le zolpidem n'a pas d'effet résiduel sur l'évaluation de l'éveil diurne [324].

L'ensemble des données comportementales suggère que les hypnotiques (benzodiazépines ou barbituriques) ont plus d'effets chez les sujets sains après une prise unique que chez des sujets souffrant d'insomnie ou consommateur réguliers d'hypnotiques. Cependant, ce résultat est à relativiser en fonction de la demi-vie des hypnotiques testés. Pour le zolpidem les effets dépendent du moment de la prise (vespérale ou en milieu de nuit) et du moment où ils sont testés. Il apparaît qu'entre 4 heures et 5 heures après la prise de zolpidem, ce dernier ait des effets sur les performances psychomotrices [318, 320, 350].

L'ensemble des données épidémiologiques montrent que l'utilisation d'hypnotiques (benzodiazépines) dans un cadre thérapeutique légal ou dans une utilisation contre-indiquée et/ou illégale, seuls ou en association avec d'autres psychotropes, augmente le risque d'accidents en conduite automobile. De plus, ce risque est croissant avec l'âge des consommateurs [265, 325, 327].

Les études expérimentales, avec des sujets sains, suggèrent qu'il n'y a pas d'effets résiduels du zolpidem si l'évaluation est précédée d'une nuit « normale » d'une durée minimale de huit heures [317, 348, 358]. Cependant, des études portant sur la prise en milieu de nuit d'une dose thérapeutique de 10mg de zolpidem suggèrent qu'entre trois et quatre

heures après l'absorption, zolpidem a des effets sur les performances psychomotrices et les performances de conduite automobile [320, 350].
Avec des insomniaques, la prise vespérale de 10mg de zolpidem n'a aucun effet résiduel sur les performances (psychomotrices, mnésique et conduite automobile) après une nuit « normale » d'au moins huit heures [356], avec ou sans traitement hypnotique les insomniaque sont capables d'avoir une performance de conduite automobile correcte [351].

Cependant, l'étude d'Etard et al., en 1995, a montré chez des sujets jeunes et sains un effet résiduel de 10mg de zolpidem sur la performance de conduite, 12h après absorption [343]. Toutefois l'administration de la dose minimale et thérapeutique de zolpidem était précédée d'une prise d'alcool calculée pour atteindre une concentration égale ou légèrement supérieure à 0,8 g par litre de sang.

Ainsi, les effets des psychotropes sont variables en fonction de la dose, mais également en fonction de la population sur laquelle ils sont testés.

D'un point de vue épidémiologique, les effets des hypnotiques sont dangereux pour la conduite automobile (principalement les benzodiazépines). Nous nous sommes intéressés à la classe des imidazopyridines : zolpidem. Ce dernier est efficace sur le plan clinique dans le traitement de l'insomnie, et il a été expérimentalement montré qu'il n'a pas d'effet résiduel sur les performances de conduite automobile le lendemain matin après une prise thérapeutique « normale ».

Une seule étude, dont les résultats n'ont pas été reproduits à ce jour, montre que le zolpidem est sensible aux interactions médicamenteuses. Cette étude a montré une additivité des effets du zolpidem et de l'alcool sur la régulation longitudinale de la tâche de conduite.

Chapitre 5 : Les interactions médicamenteuses.

« *La modification des effets d'un médicament par l'administration d'un autre peut être voulue pour favoriser les effets thérapeutiques ; mais, le plus souvent, elle apparaît fortuite, et très généralement fâcheuse : on parle alors d'interaction médicamenteuse. Les ordonnances comportant la prescription de nombreux médicaments rendent ces interactions inévitables : il est impossible de les étudier toute avant l'Autorisation de la Mise sur le Marché, et il est reconnu que la prise simultanée de plus de trois médicaments actifs rend imprévisible l'effet final.* » (p. 101, Moulin et Coquerel, 2002)

Sur le plan pharmacologique, les modifications d'effets peuvent être de plusieurs ordres : (1) synergie additive (effet de A + effet de B) ; (2) synergie renforçatrice (supérieure à effet de A + effet de B) et (3) potentialisation (multiplie l'effet de A ou de B) Le terme « potentialisation » peut, pour de nombreux auteurs, renvoyer à des effets bénéfiques ou délétères.

Les interactions de nature pharmacodynamique sont les plus fréquentes et mettent simplement en jeu les propriétés les plus élémentaires des médicaments. À ce titre, elles n'ont aucun caractère imprévisible. Cependant, il peut y avoir des interactions pharmacologiques dues à des actions simultanées sur une même fonction physiologique ou les mêmes récepteurs : on observe alors des effets de synergie additive ou renforçatrice, des effets de potentialisation ou d'antagonisme ; lorsque ces actions s'exercent sur les mêmes récepteurs, on dit qu'elles sont « homotopiques ». (pour une revue sur la question voir [16])

5.1 Principes pharmacologiques : « l'homotopie » du zolpidem et de la codéine en association au paracétamol.

Nous avons vu que le zolpidem présente une forte affinité avec les récepteurs GABAergiques qui sont l'un des principaux inhibiteurs du système nerveux central.

Nous savons qu'il existe différents sous-types de récepteurs centraux et périphériques sur les récepteurs GABAergiques. (pour une revue sur la question voir [359]) Les récepteurs GABAergique peuvent se représenter de la façon suivante : (Figure 29)

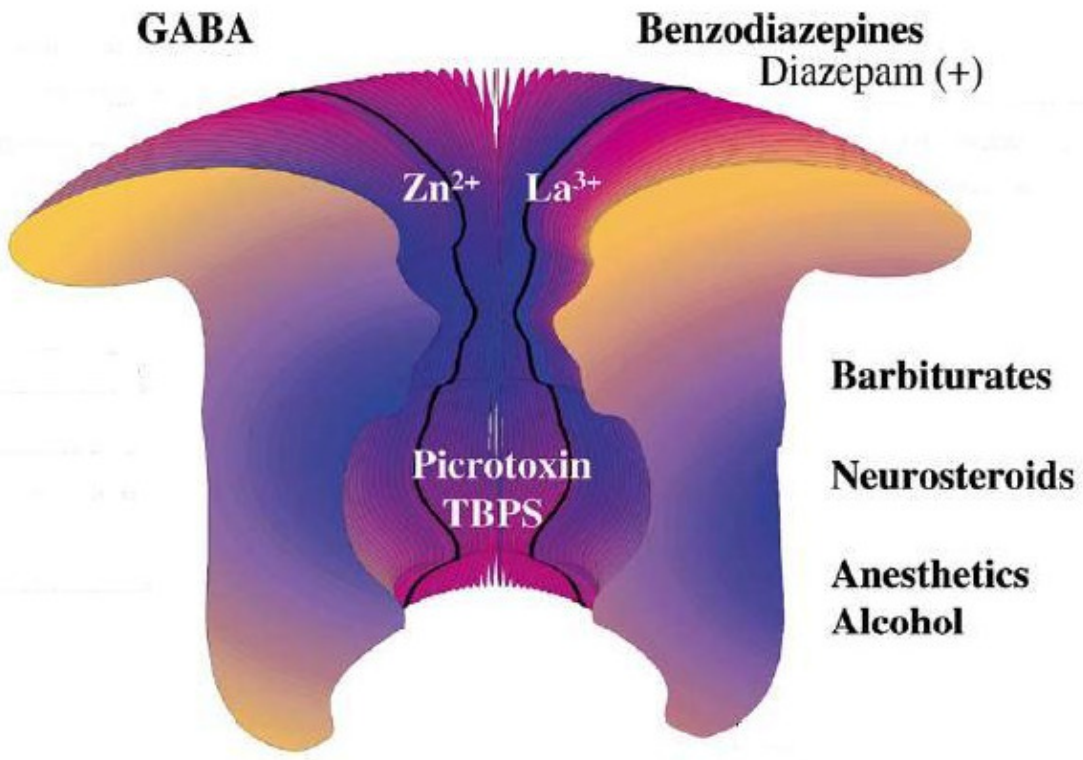


Figure 29 : Représentation schématique d'un récepteur $GABA_A$ avec ses principaux ligands. (p. 115 Korpi, Grunder et al., 2002). Représentation ouverte et coupée pour exposer le canal ionique intérieur. Quand le récepteur GABAergique est stimulé, il permet à des anions, principalement le chlorure, de passer dans les neurones adultes provoquant ainsi une hyperpolarisation de la membrane post-synaptique. Sur les récepteurs GABAergique, un certain nombre de récepteurs sont extracellulaires : GABA (acide γ aminobutyrique) et benzodiazépines ; alors que plusieurs autres sites sont localisés dans les régions transmembranaires : barbituriques, alcool, neurostéroïdes. Zn^{2+}, La^{3+}, Picrotoxin et le t-butylbicyclophosphorothionate (TBSPS) se lient sur des sites à l'intérieur du canal ionique

Les sous-unités des récepteurs GABAergique, quant à elles, peuvent être représentées ainsi : (Figure 30)

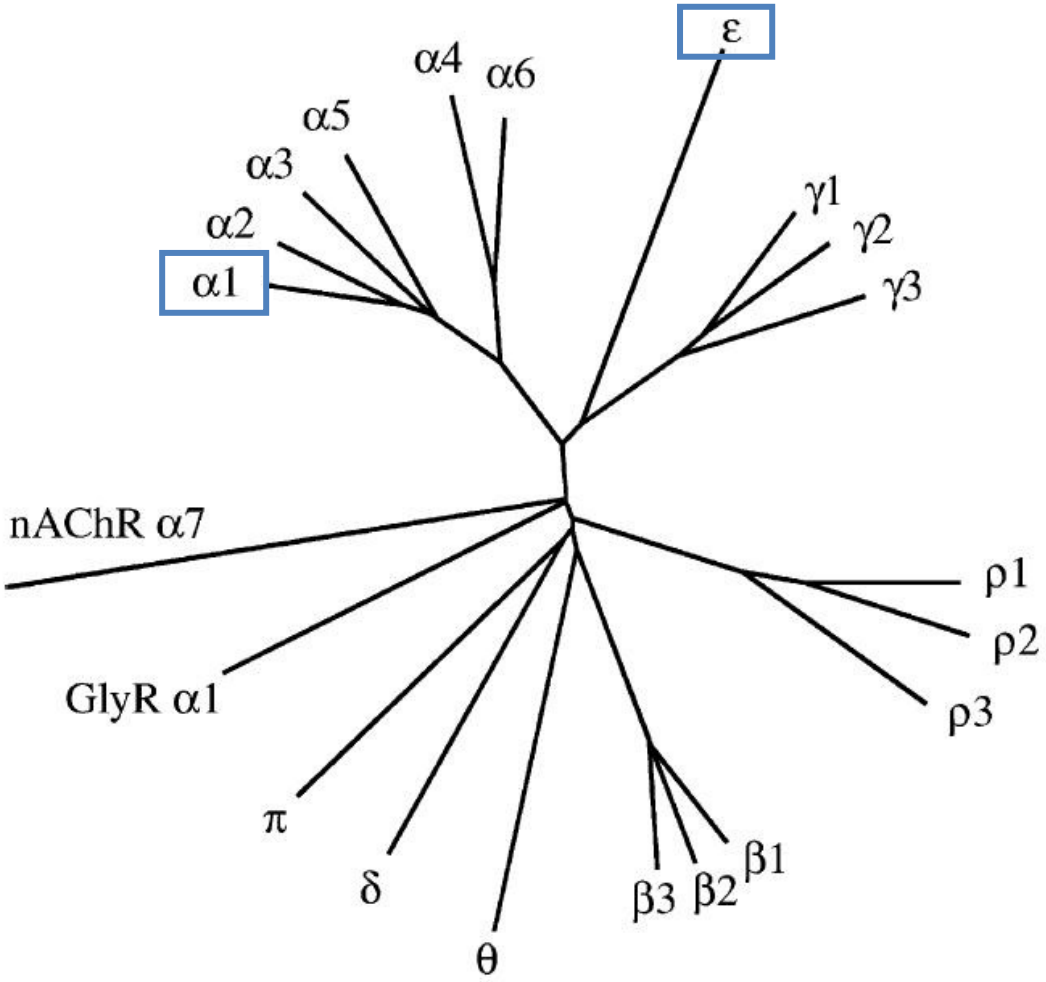


Figure 30 : Représentation des sous-unités protéiniques des récepteurs GABAergique (p. 117 Korpi, Grunder et al., 2002). Encadrés en bleu, les récepteurs présentant des affinités avec le zolpidem (α1) et les opioïdes (ε).

Le complexe GABAergiques est composé de plusieurs sous-unités formant différents sous-types de récepteurs [292, 360-368]. Plusieurs types de molécules peuvent se fixer à ce complexe (l'alcool, les benzodiazépines, les imidazopyridines (zolpidem) et les cyclopyrolones, entre autres).

Le zolpidem (Stilnox®) est un agoniste du récepteur ω1 ou α1 [293, 296, 360, 369].

La codéine, quant à elle, est une dérivée de la morphine, agoniste du récepteur ε [370, 371]. La codéine aurait une affinité préférentielle pour l'aire segmentale ventrale, qui jouerait un rôle important dans la dépendance, ainsi que le *locus coeruleus*. Les neurones du *locus coeruleus* ont de nombreuses projections dans le cortex, et ces projections se font également dans l'hippocampe, le cervelet et la moelle épinière.

L'activité du système GABAergique et opioïdergique sont significativement et anatomiquement liées, et ont une activité commune sur la régulation neuronale (Figure 31) [372].

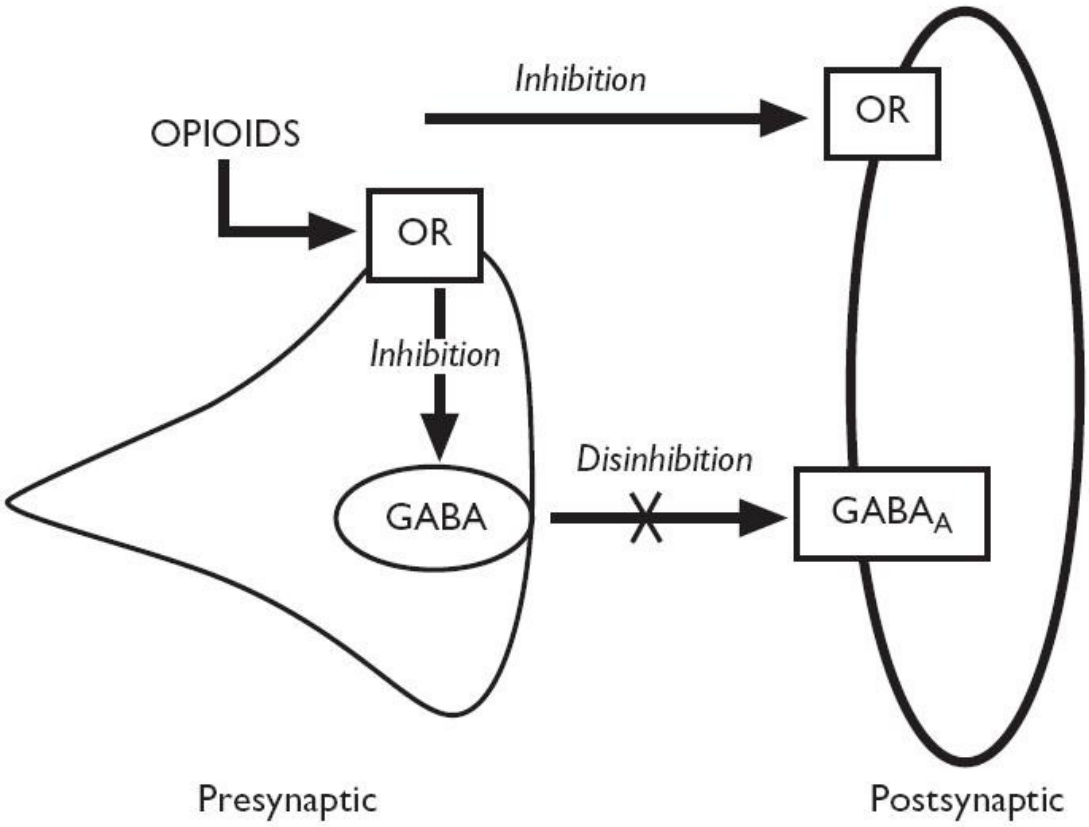


Figure 31 : Diagramme schématique représentant l'action inhibitrice des opioïdes sur l'activité neuronale. Ce diagramme montre que les récepteurs opioïdes (OR) sont également présents sur les neurones GABAergiques. Les opioïdes peuvent agir directement sur les sites postsynaptiques ou agir sur les sites présynaptiques. Dans les deux cas, ils auront une action inhibitrice. (p. 2626, Kalyuzhny, Dooyema et al., 2000)

5.2 Principes comportementaux : l'usage et le mésusage du zolpidem et de la codéine en association au paracétamol.

Sur le plan comportemental le zolpidem et les opioïdes sont susceptibles d'avoir des effets délétères sur les fonctions psychomotrices, en fonction de la dose et/ou du moment d'évaluation.

En 2007, Victorri-Vigneau et al., ont montré que l'abus et la consommation détournée de zolpidem étaient largement sous-estimés, en France [373]. En effet, ils ont rapporté au travers de 53 cas cliniques, collectés entre 1993 et 2005, qu'il existe un lien « significatif » entre la dépendance au zolpidem (évalué selon les critères du DSM-IV) et son usage abusif [pourcentage de prescription médicale falsifiée contenant du zolpidem, données issue du Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), Nantes (France)]. Avec une démarche similaire, ils ont collecté entre 1993 et 2002, les cas de dépendance au zolpidem du CEIP de Nantes. Ce travail a révélé une croissance annuelle significative des prescriptions falsifiées de zolpidem à partir de 1995 jusqu'en 2002.

Quand à la codéine, qui est classée parmi les stupéfiants lorsque son usage est détourné, de nombreuses études ont montré un usage abusif. Par exemple, Ceder et Jones (2001), ont trouvé que 85% des échantillons sanguins positifs à la présence de codéine l'était aussi à la présence d'héroïne [374]. Ce travail a été réalisé sur un échantillon de 339 accidents où le conducteur était suspecté d'avoir consommé un ou plusieurs psychotropes.

Plus récemment, Orriols et al. (2009) ont montré, au travers d'une enquête pilote dans les officines de la région Midi-Pyrénées (France), que sur 53 personnes consommant de la codéine, 8 personnes en font un usage détourné soit : 15,1% [375].

Le zolpidem et/ou la codéine peuvent donc entraîner des mésusages et des dépendances. Backmund et al. (2005) ont mis en évidence, à partir d'un échantillon de 1 685 patients admis dans un centre de désintoxication, que 44% des consomatteurs de méthadone ou de codéine consommaient également des benzodiazépines ou apparentés [376]. Ces auteurs ont montré

que cette consommation de benzodiazépines ou apparentés est significativement plus importante chez les consommateurs de méthadone ou de codéine que chez les héroïnomanes.

5.3 Effets sur la conduite automobile : l'usage et le mésusage du zolpidem et de la codéine associée au paracétamol.

Impact des interactions médicamenteuses sur l'accidentologie : approche épidémiologique.

L'ensemble des données épidémiologiques depuis une vingtaine d'années montre que la poly-consommation de psychotropes augmente le risque d'accidents. Christophersen et al. (2003) ont montré qu'en Norvège, depuis 1990, le nombre de conducteur conduisant sous influence de psychotropes a été multiplié par 2,5 [269]. De plus, ils ont mis en évidence que le Rapport standardisé de mortalité (SMR) pour les conducteurs de sexe masculin poly-consommateur de psychotrope était SMR=18.1 (14.1-21.8) ; pour la même population se ratio chez les consommateurs d'alcool était SMR=3.7 (2.9-4.7).

Par exemple, dès 1994, Leveille et al., ont montré en ce qui concerne les personnes âgées qui consommaient simultanément de nombreux psychotropes (principalement des benzodiazépines) que la combinaison de plusieurs psychotropes amplifiait significativement ce risque [la consommation de 1 médicament augmente le risque d'accident de 30% RR=1.3 (0.8-2.0). Ce risque est augmenté avec le nombre de médicaments consommés RR=2 (1.0-4.0)] [268]. Cette consommation de benzodiazépines augmentait le risque d'accident, et, en association avec un autre psychotrope, elle amplifiait significativement ce risque. Chez les personnes âgées, la consommation d'analgésiques seuls ou en interaction avec un autre psychotrope augmentait de façon significative le risque d'accident [RR=1.8 (1.0-3.4)]. L'augmentation du risque d'accident lié à la consommation d'hypnotique (benzodiazépine) et/ou d'analgésique s'expliquerait, par l'effet sédatif de ces psychotropes.

En 2000, McGwin et al., ont collecté des données démographiques, des données médicales et les habitudes de conduite de 901 conducteurs de plus de 65 ans [14]. Les

physiopathologies du vieillissement (accident vasculaire) augmentaient le risque d'accident [cardiopathologie : OR=1.5 (1.0-2.2) ; accident vasculaire cérébral : OR=1.9 (0.9-3.9)]. Ce dernier augmentait également lorsque le conducteur suivait un traitement [anti-inflammatoire, anticoagulant : OR=2.6 (1.0-7.3)] et/ou lors de la consommation de benzodiazépine seule ou en association avec un autre traitement [OR=5.2 (0.9-30)]. L'augmentation du risque d'accident chez les conducteurs matures n'est donc pas uniquement une conséquence de la sénescence mais il serait également une conséquence des conditions de santé du conducteur âgé et des traitements qui lui sont administrés.

Récemment, Orriols et al. (2009) ont montré, au travers d'une synthèse de la littérature, l'impact des plusieurs psychotropes sur le risque d'accident [377]. Ces auteurs montraient que la définition du niveau d'exposition variait d'une étude à l'autre et dépendait de la source des données. Leur source de données (Medline) suggérait que l'interaction entre la physiopathologie et ces traitements médicamenteux était souvent considérée comme un seul et même facteur, bien que la physiopathologie induisant le traitement médicamenteux puisse être également un facteur influant sur ce risque. Dans cette synthèse, Orriols et al. (2009) rappellaient également que l'impact des benzodiazépines sur le risque d'accident a été largement étudié et démontré (leurs données sont issues des publications entre 1979 et 2008).

L'étude la plus récente dans le domaine a été produite par Oriols et al., en 2010, elle s'intéressait spécifiquement aux bases de données françaises [378]. Cette étude incluant 72 685 rapports d'accident, entre Juillet 2005 et Mai 2008, suggérait que le risque d'accident était plus important chez les consommateurs de médicaments niveau 2 (Codoliprane®) [OR=1.31 (1.24-1.40)] et niveau 3 (Stilnox®) [OR=1.25 (1.12-1.40)].[41] Orriols et al. (2010) estimaient que la fraction d'accident de la circulation, attribuable à la consommation de médicaments de niveau 2 et niveau 3 en France, n'était que de 3,3% (2,7%-3,9%). Des comparaisons inter-groupes montraient que les consommateurs de médicaments de niveau 3 augmentaient leurs risques d'accident dans un delai de 30 jours après administration du traitement [OR=1.15 (1.05-1.27)].[42]

[41] niveau 2 : « ne pas conduire sans l'avis d'un médecin » et niveau 3 : « pour la reprise de la conduite demandez l'avis d'un médecin » (17. AFSSAPS, *Mise au point. Médicaments et conduite automobile*. 2009, Agence Francaise de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé. p. 34.)

[42] Dans cette étude, l'interaction entre la physiopathologie et ces traitements médicamenteux était considérée comme un seul et même facteur.

5.4 Synthèse de l'interaction médicamenteuse entre le zolpidem et la codéine associée au paracétamol.

Les données pharmacologiques n'excluent pas la possibilité d'une potentialisation entre le zolpidem et la codéine associés à du paracétamol, puisque ces deux molécules agissent sur différentes sous-unités formant différents sous-types de récepteurs GABAergique (ε et ω1 ou α1).

Elles pourraient avoir des effets résiduels et/ou aigus chez les sujets sains après une prise unique bien que ces résultats soient à relativiser pour le zolpidem. Les effets dépendent de la vie plasmatique (T1/2) de la molécule et pour la codéine les effets sont dépendants de la dose administrée.

Des données épidémiologiques montrent que l'utilisation de plusieurs psychotropes dans un cadre thérapeutique légal ou dans une utilisation contre-indiquée et/ou illégale augmente significativement le risque d'accidents en conduite automobile [373, 378]. Ce risque augmente d'autant plus avec l'avancée en âge, la sénéscence et les physiopathologies sous-jaccentes [14].

Bien que les études épidémiologiques indiquent une augmentation des risques d'accidents avec les associations médicamenteuses, aucune étude expérimentale n'a été réalisée afin d'évaluer directement les conséquences d'une interaction médicamenteuse sur le comportement de conduite automobile. En effet, les seules études d'association ont évalué les effets combinés de l'alcool avec un médicament.

Par exemple, les effets additifs de l'alcool et du zolpidem ont été testés par Etard et al., en 1995 [343], et ceux de l'alcool avec la codéine par Linnoila et Hakkinen, en 1974 [271]. Seuls Otmani et al., en 2008 [320], ont recherché les effets du zolpidem et de la mélatonine. Seule l'étude de Linnoila et Hakkinen en 1974 a montré que la codéine potentialisait les effets de l'alcool ; celle d'Etard, Denise et al en 1995 a montré une synergie additive entre l'alcool et le zolpidem.

HYPOTHÈSES

Les expériences présentées dans ce travail visent à répondre aux questions suivantes :

- Quels sont les effets aigus d'une prise matinale de différentes doses thérapeutiques de l'association codéine - paracétamol pour la conduite automobile ?
    - Existe-t-il une relation dose-effet ?
    - Peut-on apprécier le niveau de dangerosité de ces doses sur le plan comportemental et subjectif chez des sujets jeunes et sains (20-25 ans) ?
- Les sujets matures sont-ils plus sensible que les sujets jeunes aux effets de la codéine comme il a été montré avec le zolpidem ?

- Quelle est la conséquence de l'association médicamenteuse de zolpidem pris la veille au soir et l'association codéine-paracétamol pris le matin chez des sujets matures ?
    - Peut-on apprécier le niveau de dangerosité de cette « interaction médicamenteuse » sur le plan comportemental et subjectif chez des sujets matures sains (55-65 ans) ?

- Les dégradations de la performance de conduite pourrait-elle être liées à des diminutions de l'éveil mesurées par électroencéphalogramme ?

Pour répondre à ces questions, deux expérimentations ont été menées sur notre simulateur de conduite, pour cerner les effets de ces psychotropes pris isolément ou combinés sur la performance de conduite et les niveaux d'éveil. L'éveil a été évalué par trois types de mesures : des mesures subjectives (questionnaires), des mesures physiologiques (indices d'activité électroencéphalographique) et une mesure de performance (paramètres longitudinaux et latéraux de la conduite). La vigilance a été évaluée par une mesure de performance simple (temps de réaction), ainsi que des échelles visuelles analogiques (EVA).

Au cours d'un premier protocole, l'influence de la prise de différentes doses thérapeutiques de l'association codéine - paracétamol a été étudiée sur la performance de conduite dans un environnement monotone. La vigilance et l'éveil, évalués de façon subjective et objective (temps de réaction), ont été étudiés au cours de différentes épreuves menées entre 8 heures et 13 heures chez des sujets jeunes et sains. Nous faisons ici l'hypothèse que la prise de différentes doses thérapeutiques de l'association codéine – paracétamol interagit avec la performance de conduite et amplifie les dégradations de la tâche primaire de conduite. De plus, la prise de différentes doses thérapeutiques de l'association codéine – paracétamol dégrade la performance d'évaluation de la vigilance, ainsi que l'auto-estimation subjective de l'éveil.

Au cours du second protocole, l'influence de l'« interaction médicamenteuse » que nous avons choisie a été étudiée au cours d'une tâche de conduite monotone. La vigilance (temps de réaction) et l'éveil, qui a été évalué de façon subjective par des échelles visuelles analogiques et de façon objective par des enregistrements électroencéphalographiques, ont été étudiés au cours de différentes épreuves menées entre 8 heures et 13 heures chez des sujets matures sains. Nous faisons ici l'hypothèse que, chez des sujets matures sains, les effets résiduels d'une dose thérapeutique de zolpidem et les effets aigus d'une dose thérapeutique minimale de l'association codéine – paracétamol interagissent avec la performance de conduite et amplifie les dégradations de la tâche primaire de conduite. Nous faisons également l'hypothèse que les effets résiduels d'une dose thérapeutique de zolpidem et les effets aigus d'une dose thérapeutique minimale de l'association codéine – paracétamol dégradent la performance d'évaluation de la vigilance, ainsi que l'auto-estimation subjective

et que les effets résiduels de cette association médicamenteuse interagissent avec l'épisode de conduite pour amplifier la dégradation des niveaux objectifs d'éveils.

Dans une dernière partie, nous présenterons les résultats d'analyses, d'une partie des données des expériences précédentes, afin d'évaluer les modifications de la performance de conduite, de l'auto-estimation de l'éveil et de la vigilance en fonction du vieillissement après la prise d'une dose thérapeutique minimale de l'association codéine – paracétamol. Nous émettons l'hypothèse qu'il peut exister des différences de performances et d'auto-estimation de l'éveil, et que les sujets jeunes et sains seraient plus sensibles que les sujets matures sains.

MÉTHODOLOGIE

Méthodologies Générales et particulières.

Nous décrirons, dans ce chapitre, l'ensemble des outils et des méthodes d'investigation communs aux deux expériences et préciserons le matériel et les méthodes propres à chacune d'elles.

Chaque expérimentation a été approuvée par le comité d'éthique local, puis soumise au ministère de la santé en accord avec la loi française sur la recherche biomédicale sur sujets volontaires sains. Chaque sujet volontaire a, préalablement à l'expérience, signé un formulaire de consentement libre et éclairé et a bénéficié d'une indemnité forfaitaire.

Chapitre 6 : Matériel et méthodes communs aux deux expériences.

6.1 Les sujets.

6.1.1 Le recrutement.

Le recrutement des sujets a été réalisé par voie d'affichage dans des lieux publics ou l'UFR[43] de Médecine ou l'UFR de Lettres et Sciences Humaines de l'Université de Caen, Basse Normandie (selon la classe d'âge recherchée).

Une première sélection était réalisée par téléphone, à partir d'une base de données comportant les coordonnées de sujets ayant déjà participé à une expérience organisée par notre laboratoire. Deux groupes d'âge différents ont été sélectionnes, un groupe jeune (20-25 ans) et un groupe « matures » (55-65 ans). Les sujets devaient également rouler au moins 5000 km par an, de jour comme de nuit et posséder leur permis depuis plus de deux ans.

Cet entretien téléphonique permettait d'informer les personnes sur les modalités et les contraintes de l'expérimentation.

6.1.2 L'examen de présélection.

L'examen de présélection comportait une visite médicale suivie d'une décision d'inclusion ou de non-inclusion, puis un test de conduite sur simulateur si le sujet était inclus.

[43] Unité de Formation et de Recherche.

6.1.2.1 La visite médicale.

Les sujets sélectionnés étaient soumis à une visite médicale (p. 310 Annexes) effectuée au laboratoire par un médecin intégré au projet de recherche. La visite médicale comportait un entretien portant sur les antécédents médicaux du sujet, son état de santé actuel, et notamment la prise de médicaments. Elle se terminait par un examen clinique des paramètres cardiovasculaires, respiratoires, neurologiques et moteurs. Elle incluait, également, un examen de la vision (lecture à distance, champ visuel, et examen des pupilles) et la mesure du poids et de la taille du sujet.

Les critères d'exclusion médicale étaient les suivants (liste non exhaustive) :

- une hygiène de vie non compatible avec l'expérimentation (prise de drogues : amphétamines, cannabis, opiacés, cocaïne, …), consommation journalière d'alcool supérieure à 30g, consommation journalière de café supérieure à 4 tasses, et enfin consommation journalière de cigarettes supérieure à 5 ;
- une prise d'un traitement médicamenteux incompatible avec l'expérience (anxiolytiques, antidépresseurs, hypnotiques…) ou pouvant avoir une influence sur la vigilance, la vision ou le comportement ;
- une pathologie telle que : épilepsie, apnée du sommeil, diabète…
- une audition insuffisante à la compréhension du langage parlé ;
- une vision non corrigée à la normale (vision binoculaire inférieur à 7/10) et/ou une anomalie du champ visuel ;
- Le fait d'être enceinte.

6.1.2.2 Le test sur simulateur.

Chaque sujet devait effectuer un test sur simulateur. Ce test, d'une durée de 30 minutes, a permis de familiariser les sujets à la conduite et aux commandes de bord du simulateur et de limiter les erreurs de conduite et le stress lié à la découverte du simulateur le jour de

l'expérimentation. Cet entrainement avait surtout pour objectif de limiter les risques liés aux effets d'apprentissage d'une session à l'autre et ainsi de risquer d'observer un effet ordre, puisque chaque sujet réalisait les tests quatre fois. Ce test a, également, permis d'écarter les sujets souffrant de cinétose (« mal des transports ») et du « mal du simulateur ». Ce dernier, dont les principaux symptômes sont les nausées, des perturbations oculaires et de l'ataxie, proviendrait de la discordance entre les informations visuelles et les informations vestibulaires [379].

6.2 Matériel expérimental utilisé et mesures effectuées.

6.2.1 La simulation de conduite automobile.

La tâche de conduite a été réalisée sur un simulateur de conduite à base fixe (simulateur mono-écran F72100R, *FAROS*®). Ce simulateur se présente sous la forme d'un système ouvert comportant une interface volant-pédales-tableau de bord-boitier de vitesse, un vidéoprojecteur ainsi qu'une station de travail spécialisée dans le graphisme en 3 dimensions (Photographie 1). À partir des actions du sujet, la station de travail calcule la nouvelle position du véhicule en utilisant ses caractéristiques dynamiques. L'image résultante est projetée à l'aide d'un vidéoprojecteur sur l'écran (1,3×1,7 m) situé à 2,3 m du sujet. L'acquisition des paramètres de conduite était effectuée à une fréquence de 30 Hz.

Photographie 1 : Aperçu de l'habitacle du simulateur et de l'écran sur lequel sont projetées les images de synthèse.

Le circuit de base, identique pour les deux expériences, se présentait sous la forme d'un parcours sur autoroute (2 fois 2 voies) de 50 kilomètres comportant des courbes à gauche et à droite, lignes droites, montées et descentes (Figure 32). Le circuit comporte les équipements nécessaires à la conduite (panneaux indicateurs, panneaux de limitation de vitesse, téléphones d'urgence,...), éléments qui ont enrichi le décor et amélioré la simulation. Les voies empruntées par le véhicule font 3,60 m de largeur. Aucun véhicule ou obstacle n'est présent sur les voies.

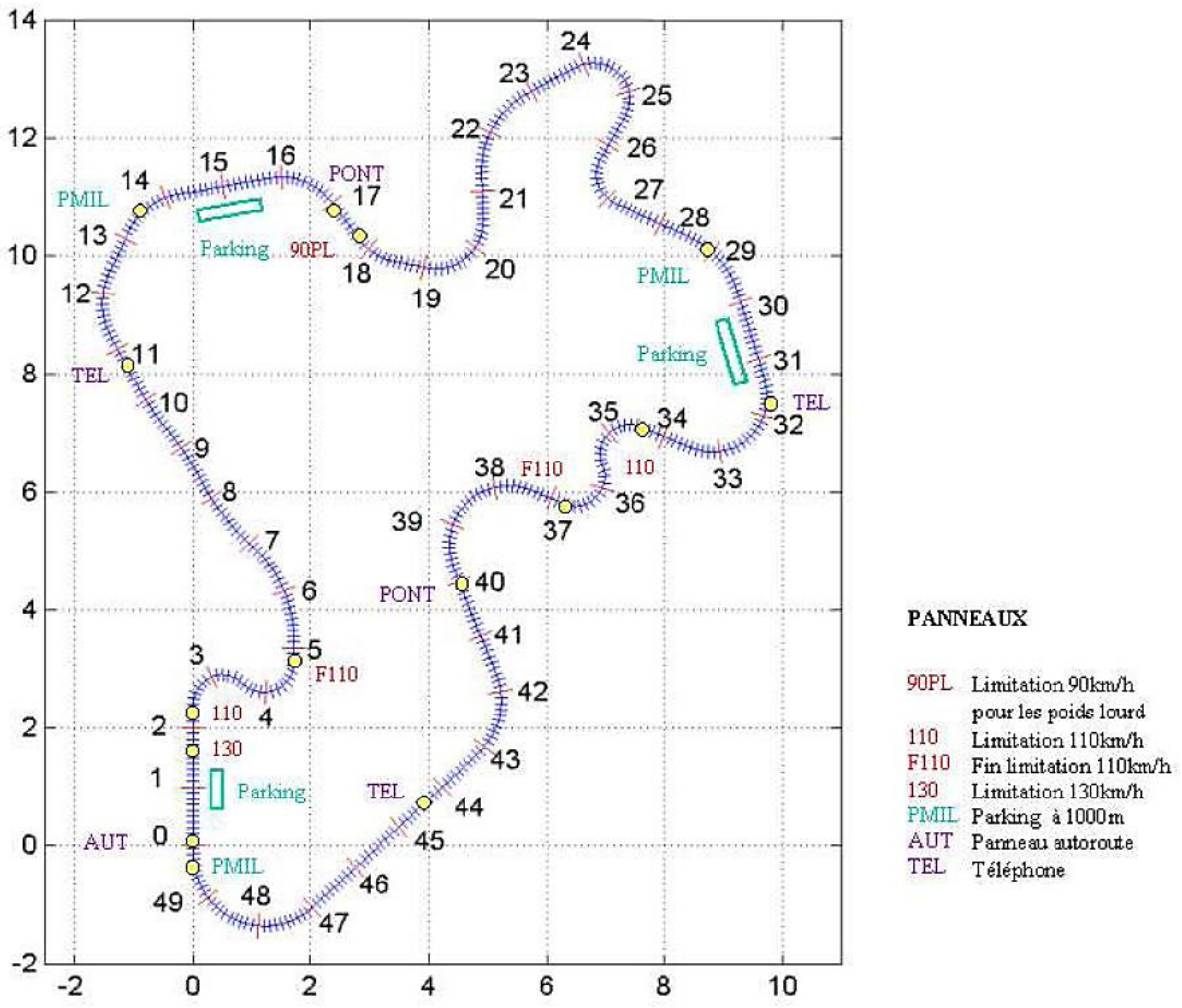


Figure 32 : Schéma du circuit de 50 km précisant la localisation des différents équipements routiers (barres rouges=point kilométrique, barres bleues=subdivisions par 100 m) [380].

Ce circuit a été réalisé dans une seule configuration, celle d'un parcours autoroutier de jour. (Photographie 2).

Photographie 2 : Vues du panneau Parking prise au point kilométrique 49 en configuration de jour.

La chaussée mesure 11,40 mètres de large entre les deux lignes de rives (deux voies de 3,60 plus la bande d'arrêt d'urgence de 2,20 mètres). La ligne médiane se situe à 5,60 m entre les deux voies. Les rails de sécurité sont situés de part et d'autre des lignes de rives à une distance de 2.20 mètre à droite et de 2 mètres à gauche (sur le terre-plein central).

Lors de la tâche de conduite quatre paramètres ont été analysés (Figure 33) :

1) l'écart type par rapport à la position moyenne du véhicule (SDLP ou écarts types de la position latérale) ;
2) le nombre de sorties de voie (lorsque la moitié du véhicule a franchi la ligne médiane) et le nombre de sorties de route (lorsque la moitié du véhicule a franchi la ligne de bord de route) ;
3) la vitesse moyenne (km/h) ;
4) la variabilité de la vitesse (km/h) correspondant à l'écart type par rapport à la vitesse moyenne.

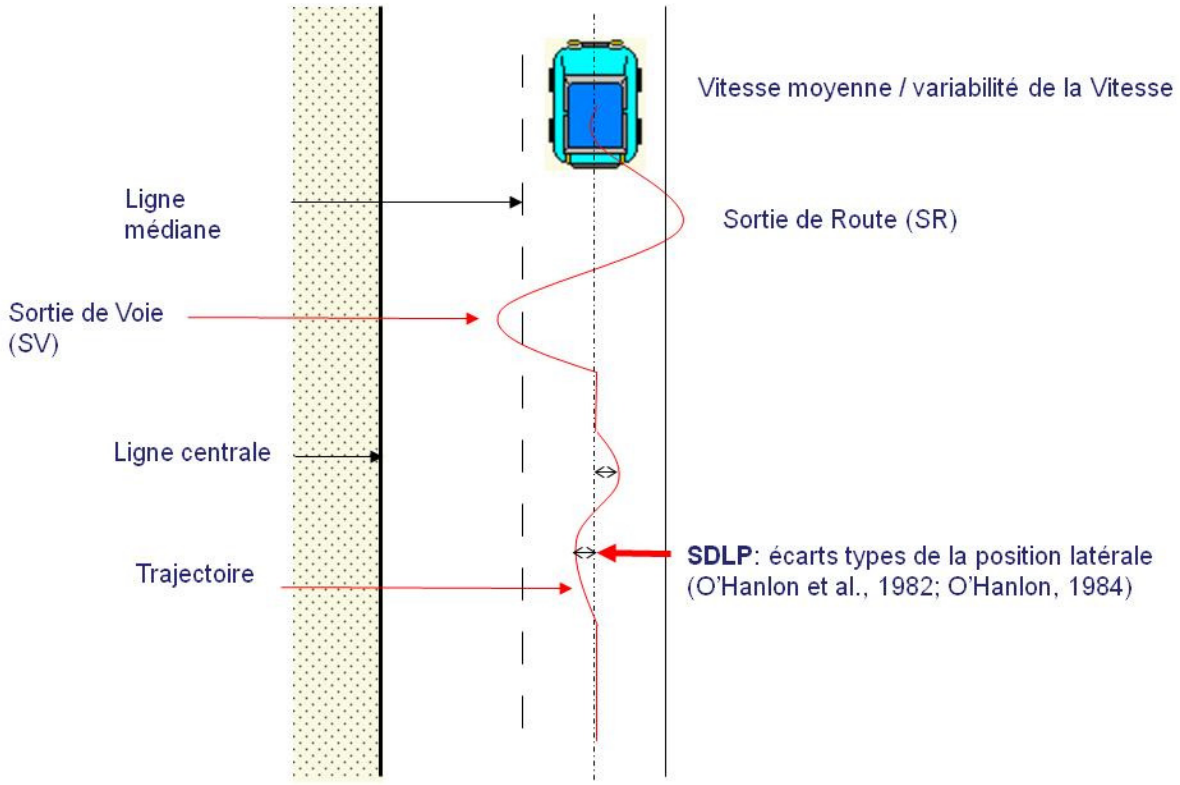


Figure 33 : Paramètres d'évaluation de la tâche primaire de conduite automobile.

6.2.2 L'absorptiométrie biphotonique.

L'absorptiométrie biphotonique est une mesure servant de contrôle afin de quantifier les masses graisseuse des sujets et leur répartition. En effet, la pharmacocinétique, des substances actives, contenues dans un psychotrope, peut être modifiée, lors de la phase de distribution, par la répartition des graisses. Les substances actives peuvent s'accumuler dans certains tissus contenant ou non des récepteurs pharmacologiques.

Cette méthode est inspirée des techniques de scintigraphie. La double énergie permet d'évaluer l'absorption spécifiquement due à l'os en la différenciant de celle due aux parties molles. Les appareils actuels appelés DEXA *(Dual Energy X Absorptiometry)* utilisent le rayonnement émis par des tubes à rayons X ou Gamma (Figure 34).

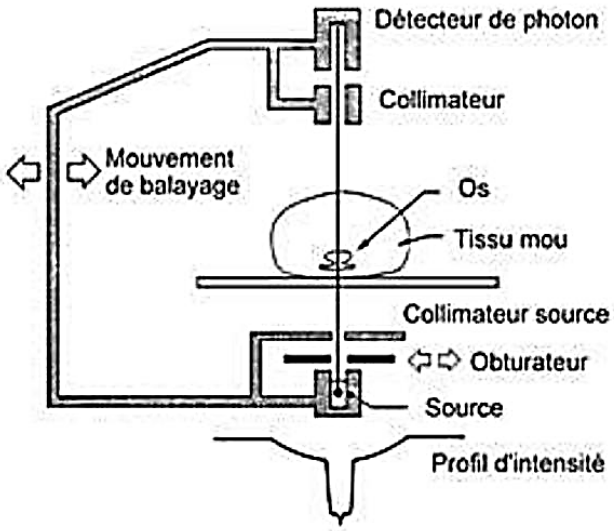


Figure 34 : Schéma de l'absorptiométrie [381].

Cet examen simple, non agressif, de courte durée, de 15 à 20 minutes environ, n'entraîne qu'une irradiation modérée (comparable au dixième de la dose employée au cours d'une radiographie thoracique standard).

À la fin de l'examen, une image est reconstituée et donne une représentation du site osseux et un chiffre en g/cm² de la masse osseuse ainsi que la masse de tissus mous par unité d'aire (g/cm²). (*cf.* p. 319 Annexes)

6.2.3 Le PVT (« Psychomotor Vigilance Task »).

Le PVT est considéré comme une mesure objective de performance et d'éveil (« *alertness* ») [382-385]. Cependant, une des critiques que l'on peut adresser à cette épreuve est que sa validation a, principalement, été déduite d'étude dans le domaine de la privation de sommeil. Ce test est encore peu utilisé dans le domaine de la psychopharmacologie. Le PVT sollicite l'attention soutenue, et se présente comme une épreuve de temps de réaction simple. Des cibles sont présentées dans des intervalles de temps aléatoires entre 3 secondes et 10 secondes pendant 10 minutes. Il est demandé au sujet de répondre le plus rapidement possible à l'apparition de chaque cible et un *feedback* du temps de réactions des sujets s'affiche à l'écran, pendant une seconde après chaque essai. Les principaux paramètres du PVT sont le temps de réaction (correspondant à la moyenne des temps de réaction de tous les essais) et le pourcentage de lapses que l'on définit comme les réponses dont le temps de réaction est supérieur ou égal à 500 millisecondes. Nous avons choisis ce test car les médicaments testés dans ce travail ont des effets sédatifs, aussi nous avons émis l'hypothèse que ces effets peuvent être mesurés par le PVT.

6.2.4 Les questionnaires et autres échelles subjectives.

6.2.4.1 Le questionnaire de matinalité / vespéralité.

Ce questionnaire, développé par Horne et Ostberg (1976), permet d'évaluer le chronotype des sujets [386].

Cinq chronotypes ont été définis par ces auteurs :

« Assurément du matin » (70<score<86),

« Modérément du matin » (59<score<69),

« Ni du matin ni du soir » (42<score<58),

« Modérément du soir » (31<score<41), et

« Assurément du soir » (16<score<30).

Ce questionnaire était remis aux sujets lors de la visite médicale de présélection puis rempli et remis aux expérimentateurs avant la fin du protocole.

6.2.4.2 Le questionnaire de somnolence « Karolinska Sleepiness Scale ».

Les estimations subjectives de somnolence ont été obtenues en utilisant l'échelle « Karolinska Sleepiness Scale » (KSS) [192].

Cette échelle comporte les neuf points suivants :

« très bien éveillé » _____ 1
_____ 2
« éveillé » _____ 3
_____ 4
« ni éveillé ni endormi » _____ 5
_____ 6
« endormi mais capable de réagir » _____ 7
_____ 8
« très endormi, très peu capable de réagir luttant contre le sommeil » _____ 9

Les points (2, 4, 6 et 8) indiquent des états intermédiaires qui ne sont pas désignés verbalement.

Après la conduite, le sujet donnait une estimation du niveau de somnolence ressentie au cours de cette période.

6.2.4.3 Les échelles visuelles analogiques.

Des échelles visuelles analogiques (EVA) concernant le niveau d'éveil subjectif [197] ont été présentées aux sujets à plusieurs reprises au cours de l'expérimentation : à l'arrivée, avant et après la conduite, à la fin de l'expérimentation.

Le score obtenu à partir des échelles analogiques pour les différentes propositions était la mesure (en cm) entre le début de l'échelle (l'adjectif correspondant à un niveau de vigilance élevé) et la marque que place le sujet à l'endroit qui lui convient le mieux. (*cf.* p. 320 Annexes)

6.2.4.4 Auto-évaluation de la qualité de la performance de conduite.

Cette échelle d'auto-évaluation subjective de la qualité de conduite, a été développée par Brookuis et al., en 1985, pour tester l'effet de médicaments sur la performance subjective de conduite automobile [387].

Cette échelle se présente sous la forme d'une échelle visuelle analogique verticale de 10 cm de hauteur. À zéro cm se trouve l'indication « j'ai très mal conduit », à 5 cm se trouve l'indication « j'ai conduit normalement » et à 10 cm se trouve l'indication « j'ai très bien conduit ». Le score obtenu est la mesure (en cm) entre l'indication « j'ai conduit normalement » et la marque que place le sujet à l'endroit qui lui convient le mieux. Le score est positif entre 5 cm et 10 cm et négatif entre 5 cm et zéro cm.

6.2.4.5 Échelle d'anxiété d'Hamilton.

L'échelle d'anxiété d'Hamilton [388, 389] comprend 14 items qui couvrent une grande partie des champs de « l'anxiété psychique, somatique musculaire et viscérale », des troubles cognitifs et du sommeil, ainsi que de « l'humeur dépressive ». (pour une revue sur la question voir [390])

Les items ne sont pas, à proprement parler, définis, mais à chacun d'entre eux correspond une liste de symptômes donnés à titre d'exemples aboutissant à une définition de l'item par extension [391]. Chaque item est évalué à l'aide de cinq degrés de gravité, de l'absence (0) jusqu'à l'intensité invalidante (4). La note globale va de 0 à 56. Le seuil généralement admis pour une anxiété significative est de 15 et plus. (*cf.* p. 321 Annexes)

6.2.4.6 Inventaire abrégé de la dépression de Beck.

L'inventaire abrégé de la dépression de Beck comporte 13 items. Il mesure les aspects subjectifs dépressifs, en proposant, pour chacun des items, une série de 4 énoncés représentant des degrés croissants de symptômes. Pour chaque item, la cotation va de 0 à 3. Plus la note globale est élevée, plus le sujet est dépressif. Cette forme abrégée est principalement utilisée en médecine générale et en épidémiologie, elle fut traduite en français et validée en 1963 [392], cette forme abrégée fut revisée en anglais en 1974 [393] et à nouveau traduite français et validée en 1986 [394]. (pour une revue sur la question voir [395])

6.2.4.7 Échelle de somnolence d'Epworth.

L'échelle de somnolence d'Epworth a pour objectif d'évaluer la somnolence diurne. Elle se compose d'une série de 8 questions. Pour chaque item, la cotation va de 0 (pas de risque de s'assoupir) à 3 (grande chance de s'assoupir). Plus la note globale est élevée, plus le sujet a de chance de somnoler ou s'endormir dans la journée. En dessous de 8 : le sujet n'a aucune dette de sommeil, de 9 à 14 : le sujet a un léger déficit de sommeil, nécessitant une réévaluation de ses habitudes de sommeil, enfin si le total est supérieur à 15 : le sujet présente des signes de somnolence diurne excessive.

6.3 Procédure expérimentale commune.

La veille de l'expérimentation, les sujets avaient pour consigne de restreindre leur consommation de thé ou de café, et de ne pas boire d'alcool.

Chaque expérience comprenait plusieurs séances expérimentales et se déroulait de la même façon (Figure 35) en commençant par une épreuve de conduite sur simulateur dans un environnement monotone d'une heure environ, suivie d'une batterie de tests (objectifs) et des évaluations subjectives. Pour chaque sujet, chaque séance était répétée 4 fois, toutes les deux semaines et seul l'ordre et les traitements administrés variaient. L'ordre était contrebalancé et les traitements étaient administrés en double aveugle.

Pour chaque session de conduite, les sujets conduisaient dans le noir, seul l'écran de projection était allumé. Ils restaient également seuls dans la pièce du simulateur.

À l'issue de la conduite, le sujet remplissait des questionnaires évaluant sont niveau subjectif d'éveil et de performance de conduite. Seules les EVA étaient répétées plusieurs fois par séance, ainsi qu'avant et après l'épreuve de conduite automobile.

Des prélèvements de sang étaient, également, effectués avant et après chacune des séances expérimentales. Le premier prélèvement était effectué dans un délai de 45 minutes à une heure après l'arrivée et l'administration du traitement matinal. Le second prélèvement était effectué à la fin de la séance expérimentale, dans un délai de 4 à 5 heures après le premier prélèvement.

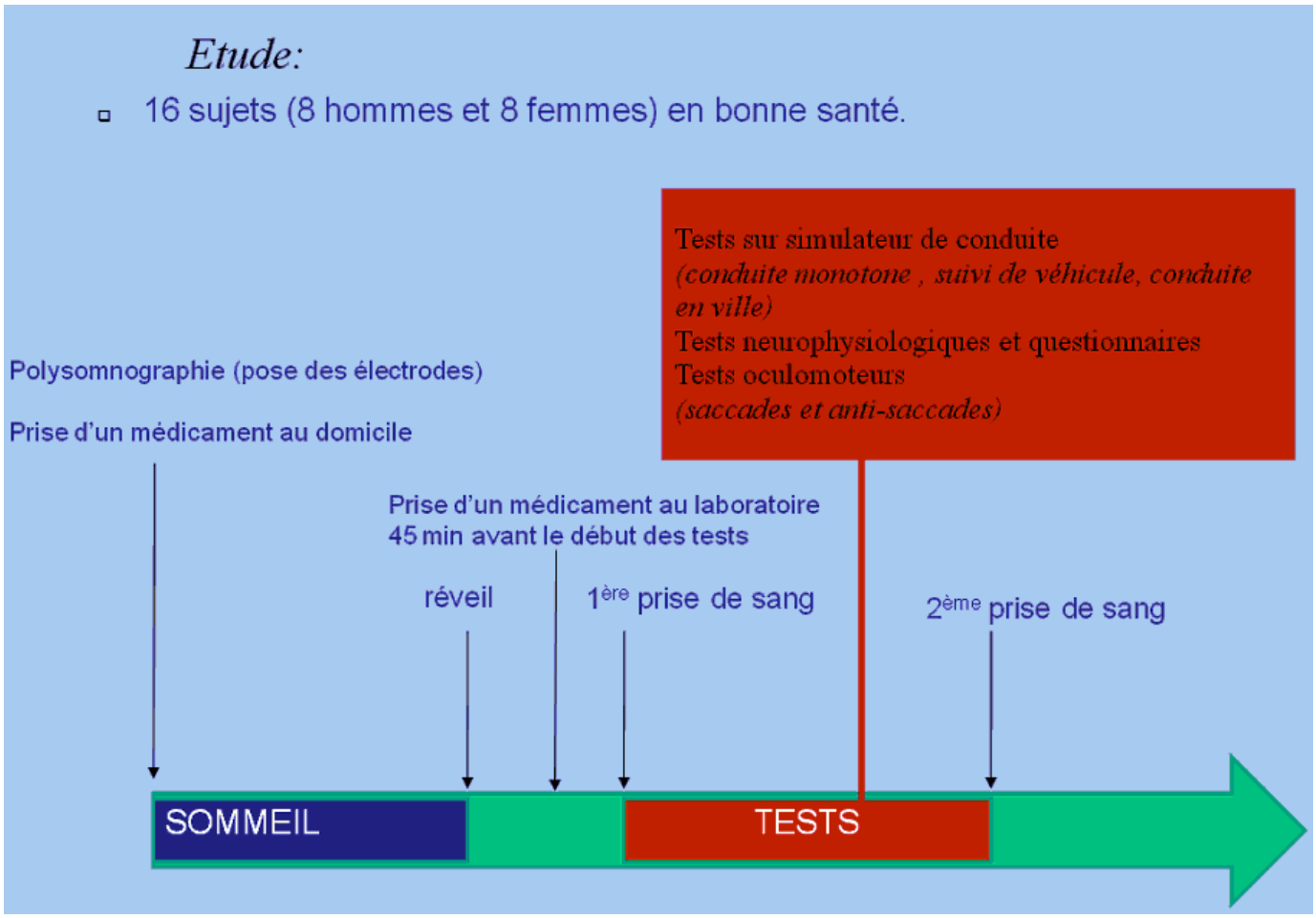


Figure 35 : Shéma général de déroulement d'une séance.

6.4 Traitements statistiques.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel de traitement statistique Statistica® version 7.1 (Stasoft, États-Unis) et étaient des analyses de variance (ANOVAs). Le seuil d'erreur retenu était de 5% ($p<0,05$). Cependant, certains résultats révélant une tendance ($0,05<p<0,1$) seront mentionnés.

Pour les tests d'ANOVAs sur des données répétées comparant les principales variables de conduite automobile (L'écart type de la position latérale et Vitesse moyenne), la puissance a postériori a été évaluée à l'aide du logiciel IBM® SPSS® Statistics version 18.0 (IBM Corporation, États-Unis). La puissance correspond à la probabilité que l'on avait de détecter une différence significative entre les jeux de données.

Chapitre 7 : Matériel et méthode spécifiques à chaque expérience.

7.1 Les sujets.

Pour **l'expérience 1**, 16 sujets sains, 8 de sexe masculin et 8 de sexe féminin, âgés entre 20 et 30 ans ont été sélectionnés (Tableau 5).

Tableau 5 : Description de la population expérimentale de l'expérience 1.

	Sujets de sexe masculin	Sujets de sexe féminin	Ensemble des sujets
Âge (Année)	22.8 (3.6)	22 (1.2)	22.37 (2.69)
Taille (cm)	175.8 (4.1)	167.9 (2.7)	171.8 (5.27)
Masse (kg)	69 (7.3)	59.3 (7)	64.15 (8.53)
Matière grasse (%)	15 (3.1)	26.7 (3.5)	20.85 (6.86)

L'expérience 2 a été réalisée également sur 16 sujets sains, 8 de sexe masculin et 8 de sexe féminin, matures entre 55 et 65 ans (Tableau 6).

Tableau 6 : Description de la population expérimentale de l'expérience 2.

	Sujets de sexe masculin	Sujets de sexe féminin	Ensemble des sujets
Âge (Année)	59.5 (1.9)	58.5 (2.2)	59 (2.1)
Taille (cm)	173.4 (7.4)	165.3 (7.4)	169.4 (8.3)
Masse (kg)	78.8 (11.6)	65 (11.5)	71.9 (13.2)
Matière Grasse (%)	20.5 (4.4)	32.2 (4.8)	26.3 (7.52)

7.2 L'électroencéphalographie (expérimentation 2).

Les enregistrements physiologiques ont été réalisés sur un logiciel d'acquisition (Brainnet® version 3.75 – Mai 2007, MEDATEC, Belgique) de façon continue durant la conduite ainsi qu'avant et après chaque période de conduite. Au cours de ces enregistrements, l'EEG était également enregistré lors de périodes de référence yeux ouverts, yeux fermés, de trois minutes chacunes.

L'activité électroencéphalographique a été mesurée à travers huit électrodes de type Ag non polarisable de 10 mm de diamètre (Model Silver EEG Cup Electrode® 019-414100, Nicolet Biomedical, États-Unis) (Photographie 3 : Électrode utilisée pour enregistrer l'EEG.).

Les dérivations utilisées étaient Fp1-Fp2, C3-C4, T3-T4 et 01-02, avec comme référence commune A2 (mastoïde[44] droite) du système international 10-20 [138] [Figure 36 : Position

[44] L'extrémité postérieure de l'os temporal s'appelle l'apophyse mastoïde, située en arrière du conduit auditif externe et recouverte par le pavillon de l'oreille. Séparée du reste de l'os temporal par une suture. Cette apophyse rejoint l'occipital au niveau des extrémités inférieures de la suture lambdoïde. L'apophyse mastoïde

des électrodes selon le système international 10-20. Dessin Original issu de l'article de Jasper, en 1958 (p. 372). (En rouge les électrodes que nous utilisons)]. Les sites étaient légèrement abrasés. Les électrodes étaient remplies d'une pâte conductrice (Ten20™ Conductive, Weaver and Co, États-Unis) assurant la transmission des signaux (diminution de l'impédance à l'interface peau/électrode) et fixées sur la peau à l'aide d'un tulle imbibé de collodion (colle biologique se solidifiant après évaporation des solvants (éther, alcool) qu'elle contient). Ces électrodes étaient ensuite branchées sur un holter têtière (DREAM®, MEDATEC, Belgique).

Le signal était amplifié (gain de 150x500), filtré (filtre passe bas : 50 Hz, filtre passe haut 0,1 Hz), et digitalisé à une fréquence d'échantillonnage F_e de 250 Hz. Cette fréquence a satisfait au critère de Nyquist [397], qui recommande une fréquence d'échantillonnage double de la fréquence maximale du signal (50 Hz). L'enregistrement était réalisé en courant alternatif (AC) et l'impédance des électrodes était inférieure à 5kΩ.

---

correspond à la base de la partie pétreuse de l'os temporal sur laquelle s'insère le muscle sternocléidomastoïdien. Après la naissance, avec le redressement de la tête et les contraintes exercées par ce muscle, cette apophyse se développe vers le bas et l'avant. 396. Rouvière, H. and A. Delmas, *Anatomie humaine. Tome 1, Tête et cou*. 15 ed. 2002, Paris: Masson. 660.

Photographie 3 : Électrode utilisée pour enregistrer l'EEG.

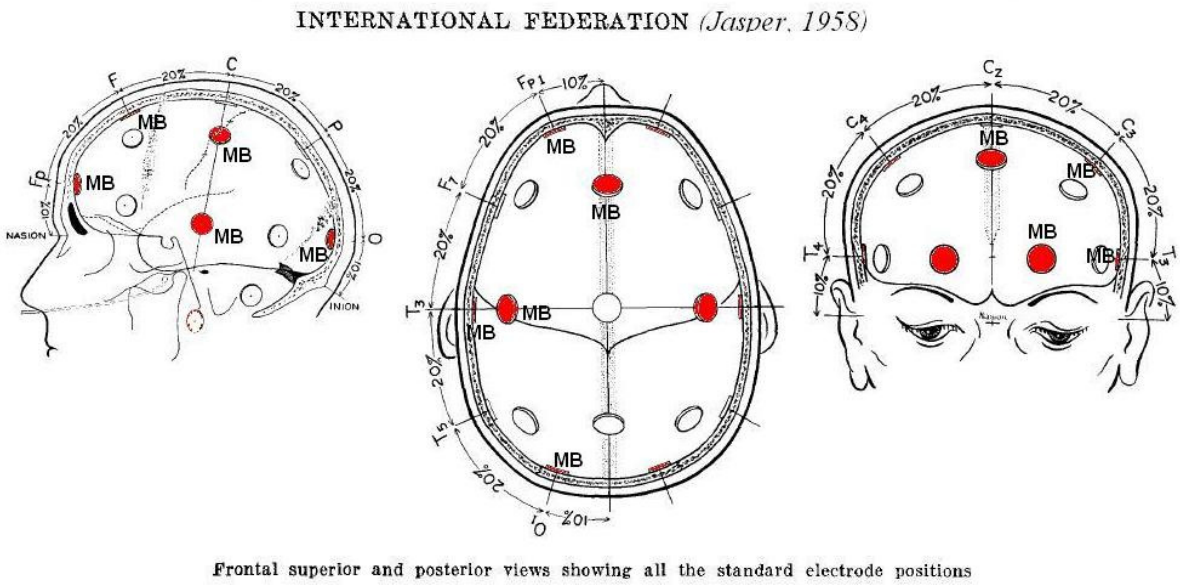


Figure 36 : Position des électrodes selon le système international 10-20. Dessin Original issu de l'article de Jasper, en 1958 (p. 372). (En rouge les électrodes que nous utilisons)

L'analyse du signal a été réalisée sur le logiciel de traitement EEG Software®, 2009 (Unité 923, INSERM, France) (Figure 37).

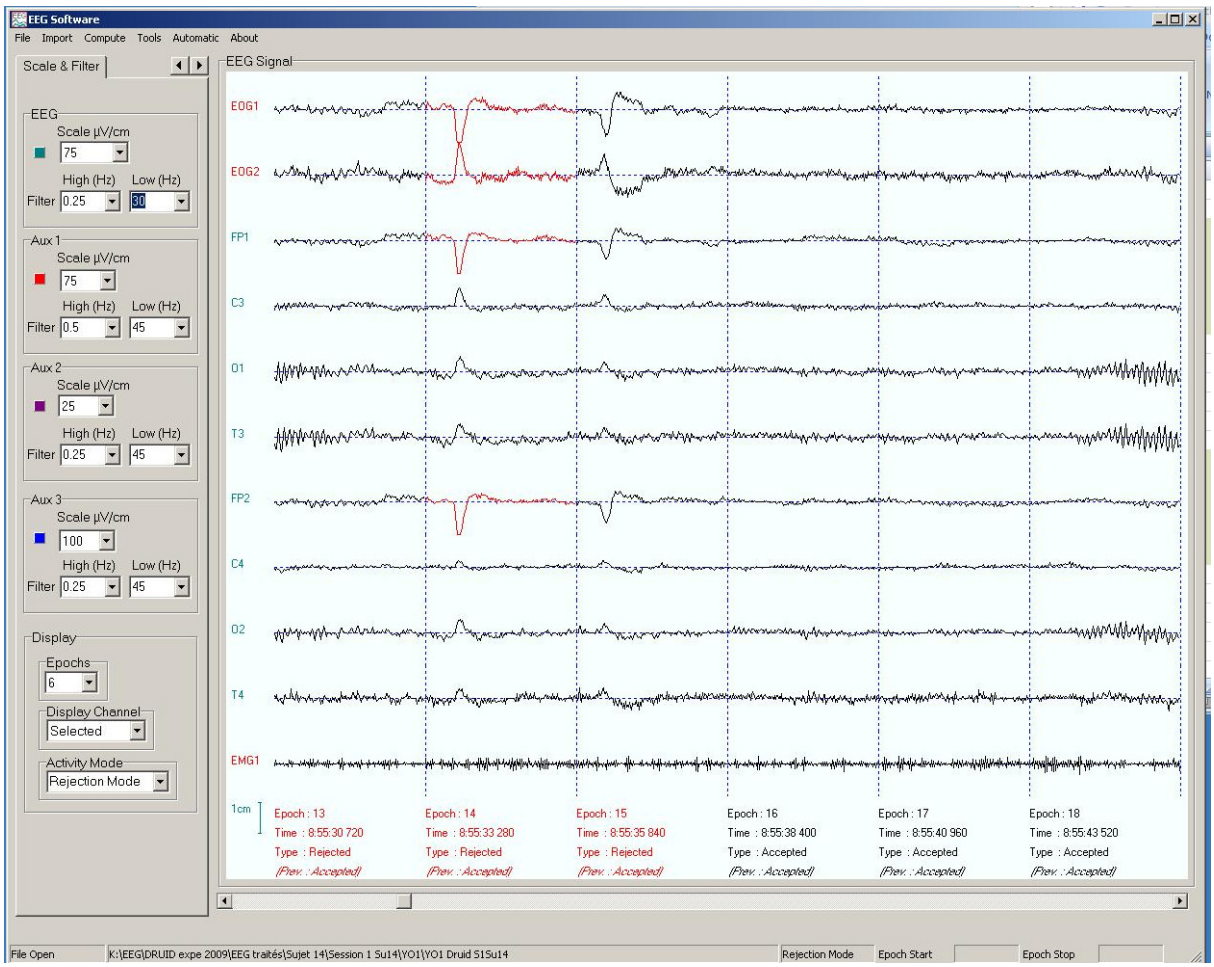


Figure 37 : Exemple d'un enregistrement électroencéphalographique de 15,36 secondes (dérivations Fp1 Fp2, C3-C4, T3-T4, O1-O2) (tracés enregistrés pendant une période de référence yeux ouverts ; apparaissent également les tracés électroocculographiques ; en rouge les époches qui ont été visuellement rejetés)

Nous avons appliqué aux signaux EEG une transformation de Fourier rapide par l'algorithme de la FFT (Fast Fourier Transform) de Cooley et Tuckey qui permet de transformer des données du domaine temporel en données du domaine fréquentiel. Cet algorithme ne s'applique qu'aux signaux stationnaires et conduit à choisir une fenêtre de traitement dont le nombre de points est une puissance de 2.

L'EEG a d'abord été soumis à une rejection visuelle des artéfacts. Ces périodes ont ensuite été divisés en fenêtres (époques) de traitement de 512 points, c'est-à-dire en fenêtres de temps de 2,56 secondes.

Un filtre de Hanning (10%) a été appliqué sur les spectres obtenus et ces derniers ont ensuite été moyennés.

Les valeurs de puissances spectrales (exprimées en µV²) des bandes de fréquences analysées (Tableau 7) concernent, principalement, la dérivation occipitale (O1-O2), la moins artefactée par les mouvements oculaires et la plus représentative de l'activité électrique pendant une période d'hypovigilance.

Tableau 7 : Description des bandes de fréquences étudiées.

Bandes	Fréquence Minimales (Hz)	Fréquence Maximale (Hz)
Thêta	**3.91**	**7.42**
Thêta 1	***3.91***	*5.9*
Thêta 2	*5.9*	***7.42***
Alpha	**7.42**	**12.50**
Alpha 1	***7.42***	*9.8*
Alpha 2	*9.8*	***12.50***
Sigma	**12.50**	**14.06**
Bêta	**14.1**	**30.2**

7.3 Description et mise en œuvre des scénarios (expérimentation 2).

L'**expérience 2** comportait, en plus de la situation de conduite monotone, une situation de conduite urbaine dans laquelle étaient introduites des situations accidentogènes.

D'une façon générale, du fait des limitations actuelles de notre simulateur de conduite, le choix que nous avons effectué a exclu un certain nombre de situations répertoriées comme accidentogènes. Ainsi, dans la mesure où notre dispositif de simulation admet une limitation d'ouverture angulaire, les scénarios d'accidents se produisant en intersection n'ont pu être

conservés. La reproduction d'une telle situation implique que le conducteur du simulateur puisse prendre une information visuelle à droite et à gauche avant de s'engager sur le carrefour, ce qui exige une ouverture angulaire plus importante que celle dont nous disposons.

Nous n'avons pas reproduits des situations climatiques particulières (par exemple : pluie, nuit, brouillard ou verglas…), ainsi que des situations qui impliquaient un facteur humain tel que la perte de contrôle du véhicule suite à la consommation excessive d'alcool ou à un malaise, et celles dans lesquelles un problème mécanique sur le véhicule s'était déclaré.

La sélection des scénarios utilisés s'est faite à partir des travaux de Blancher et al. (1998) [398] et de Brenac et collaborateurs [94, 95], et sont détaillés ci-dessous :

7.3.1 Le scénario du « Piéton masqué traversant » (PMT).

Ce scénario correspond à environ 19% des accidents corporels de piétons recensés en France [94]. Un véhicule circule en agglomération sur la voirie principale, de tracé rectiligne, généralement hors intersection. Le scénario est décrit comme suit par les auteurs : « Un piéton s'apprête à traverser la chaussée hors passage piéton. Ce piéton, initialement masqué à la vue du conducteur, généralement par un véhicule immobile, engage sa traversée alors que le conducteur survient. Ce dernier ne détecte pas le piéton, ou très tardivement. Le piéton ne voit pas le véhicule ». Dans notre simulation, le piéton est masqué par un bus stationné à droite de la chaussée, il traverse brusquement la chaussée devant le bus alors que le conducteur arrive de sa gauche (Figure 38).

Afin de mettre en œuvre ce scénario, nous avons repositionné le moment où le piéton apparaît dans le champ de vision du conducteur en partant de la situation de choc (Figure 15). Dans ce cas, le piéton est visible 2,4 secondes avant que le conducteur n'arrive à son niveau, soit un temps à l'obstacle de 2,4 secondes. Cette configuration ne reste effective que si le conducteur n'effectue aucune manœuvre pour l'éviter (freinage ou évitement par déport latéral).

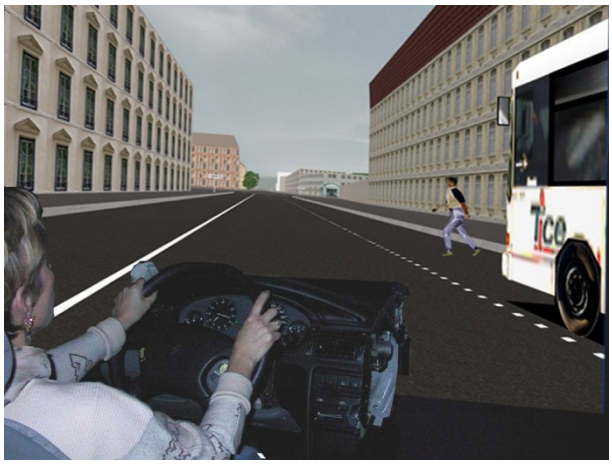


Figure 38 : Le piéton surgit de la droite 2,4 secondes avant que le conducteur ne croise sa trajectoire.

7.3.2 Le scénario du « Tourne-à-gauche d'un véhicule suivi » (TAG).

Le conducteur circule en ligne droite, la chaussée est composée de 2 voies séparées par un marquage axial. Devant lui (assez loin), un autre véhicule se prépare à tourner à gauche à une intersection ou à une voie privée non perceptible de loin (Figure 39). Il n'y a pas d'aménagement spécifique pour tourner à gauche et aucun véhicule n'arrive en sens inverse.

Afin de mettre en œuvre ce scénario, la vitesse du véhicule qui circule devant le sujet est, dans un premier temps, asservie à celle du sujet de manière à ce que la distance séparant les deux véhicules soit de 25 mètres. Cette période d'asservissement est longue, elle est dépendante de la vitesse du sujet. Le véhicule circulant devant le sujet commence alors à freiner et atteint une vitesse de 10 km/h au bout de 1,9 secondes, sa vitesse n'est plus asservie à celle du sujet. Il roule ensuite à 10 km/h pendant 4 secondes, puis met son clignotant et signale ainsi son intention de tourner à gauche. Ce n'est que 3 secondes après la mise en route du clignotant que le véhicule tourne effectivement à gauche pour se garer en épi sur le trottoir. Ceci fait un total d'environ 9 secondes entre le début du freinage et la manœuvre de tourner à gauche.

Figure 39 : Le véhicule commence à tourner à gauche pour se garer en épi sur le trottoir.

7.3.3 Le scénario du « Véhicule dépassant et se rabattant sur la voie » (DPQ).

Le sujet circule sur la voie de droite d'une artère urbaine rectiligne à trois voies, deux voies sont attribuées à son sens de circulation (Figure 40). Un véhicule dépasse le sujet, sa vitesse est de 10 km/h supérieure à celle du sujet. Ce véhicule commence à se rabattre en ralentissant lorsqu'il est 20 mètres devant le sujet. Trois secondes plus tard, il est complètement inséré sur la voie du sujet et a adopté une vitesse de 30 km/h. Il tournera à droite à l'intersection suivante.

Figure 40 : Le véhicule commence à se rabattre devant le sujet.

7.3.4 Le scénario du « Véhicule sortant de stationnement » (VQS).

Le conducteur vient d'effectuer un tournant à gauche à une intersection, il est en phase d'accélération. Des véhicules sont stationnés à sa droite et à sa gauche. Un véhicule garé à droite sort de son emplacement alors que le conducteur est à une distance de 20 mètres (Figure 41).

Figure 41 : Le véhicule s'engage sur la voie du sujet alors que celui-ci est à une distance de 20 m derrière lui.

7.3.5 Le scénario de l'« Arrêt brutal à un feu tricolore d'un véhicule suivi » (FEU).

Le conducteur circule en file sur une chaussée rectiligne, à deux voies et à double sens de circulation. Des véhicules et des poids lourds le précèdent ce qui masque l'arrivée sur un carrefour en T ainsi que sur le feu qui régule ce carrefour (Figure 42). C'est le premier feu rencontré sur l'itinéraire. Le feu passe au rouge, les véhicules de devant freinent sur une distance de 25 mètres environ afin de se retrouver à l'arrêt au niveau du feu.

Figure 42 : L'arrivée au carrefour est masquée par le bus garé sur la droite de la chaussée.

Pour mettre en œuvre ce scénario, nous avons défini une file de trois véhicules dont le premier est un bus ce qui masque l'arrivée au carrefour réglementée par un feu. La vitesse de la file est asservie à celle du conducteur du simulateur de manière à ce que l'inter distance entre ce conducteur et le dernier véhicule de la file soit de 25 mètres sur une distance de 500 mètres environ. Le bus, suivi du second véhicule, tourne à gauche au carrefour. Le véhicule précédant le conducteur freine pendant 2,9 secondes afin de s'arrêter au feu.

7.3.6 Le scénario d'« un véhicule coupe brusquement la trajectoire » (ITG).

Le conducteur conduit sur une voie en ligne droite, lorsqu'un autre véhicule circulant en sens opposé, tourne à gauche, donc coupe sa voie de circulation, pour rentrer dans une station-service. Ce véhicule commence son changement de direction et coupe la voie lorsque le conducteur est à une distance de 25 m (Figure 43).

Figure 43 : Un véhicule circulant sur la voie opposée coupe brusquement la trajectoire du conducteur lorsque celui-ci arrive à une distance de 25 mètres du véhicule opposé.

7.4 L'ANT (Attentional Network Test) (expérimentation 2).

L'Attentional Network Test (ANT) est un paradigme développé au début des années 2000 [399], pour évaluer, en une seule épreuve, toutes les composantes du modèle de l'attention développé par Posner et collaborateurs [400-408]. Ces dernières années, les trois réseaux attentionnels, qui composent le modèle de l'attention de Posner ont été largement définis en termes anatomiques et fonctionnels [409-421]. Les trois fonctions évaluées lors de ce test sont : l'alerte (« *alertness* »), l'orientation et l'attention exécutive (ou contrôle exécutif).

Les mesures de temps de réaction peuvent être utilisées pour évaluer quantitativement l'efficacité des traitements dans chacun de ces trois réseaux. L'ANT est conçu pour évaluer ces trois fonctions au cours d'une épreuve de 30 minutes.

L'alerte est définie comme la réalisation et le maintien d'un état vigile ; l'orientation renvoie à la sélection d'informations sensorielles ; et le contrôle exécutif est décrit comme la décision adaptée à un conflit parmi des réponses possibles.

L'orientation est manipulée en présentant un astérisque indiquant où sur l'écran le sujet devrait faire attention, fournissant ainsi un indice pour diriger son l'attention à l'emplacement

pointé manifestement en déplaçant les yeux (« *overt attention* ») ou implicitement sans aucun mouvement oculaire (« *covert attention* ») [408].

Le contrôle exécutif est étudié en présentant un conflit entre la cible et les éléments qui entourent cette cible, comme les diverses versions de la tâche de Stroop.

L'ANT est une combinaison de la tâche de Temps de Réaction de Posner (1980) et la tâche de « *flanker* » de Eriksen et Eriksen (1974) [422] (Figure 44). L'ANT requiert que des sujets déterminent si une flèche centrale est orientée vers la gauche ou vers la droite. La flèche apparaît au-dessus ou au-dessous d'une croix de fixation centrale et est accompagnée par des « *flankers* » (neutres, congruents ou incongruents).

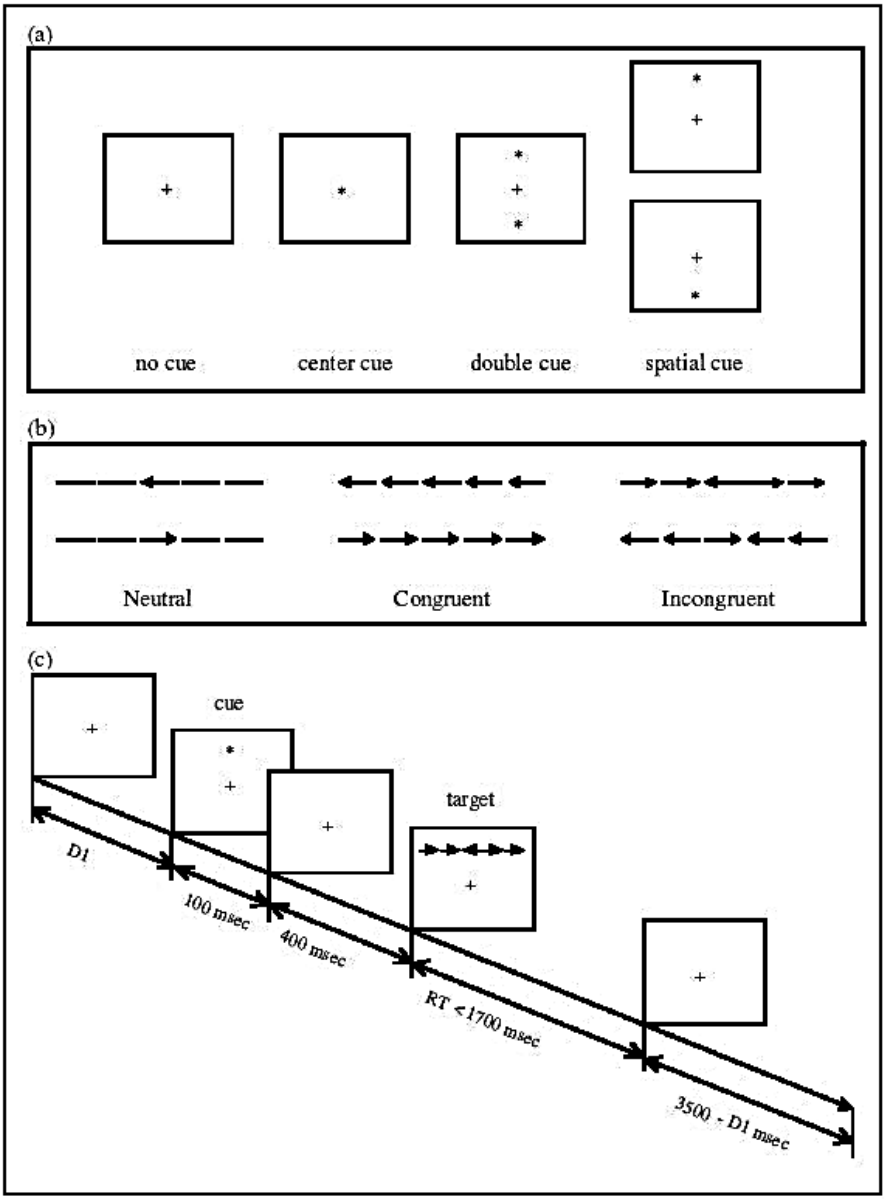


Figure 44 : Procédure expérimentale (a) les quatre conditions d'indiçage (manipulation de l'orientation) ; (b) Les six stimuli utilisés dans l'ANT (tâche de « *flanker* ») ; et (c) un exemple d'essai. (Issu de Fan, McCandliss et al., (2002) p. 341)

Chaque essai consiste en une suite de cinq événements. D'abord, (1) il y a une période de fixation d'une durée aléatoire (DI). (2) Un indice d'alerte est présenté pendant 100 msec. (3) Il y a ensuite une période de fixation courte de 400 msec après l'indice puis (4) la cible et les « flankers » apparaissent simultanément. La cible et les « flankers » sont présentés jusqu'à ce que le sujet ait répondu, mais la durée d'affichage ne dépasse pas les 1700 msec. Après la réponse des sujets, la cible et les « *flankers* » disparaissent immédiatement. (5) Apparaît alors

une période de fixation post-cible d'une durée variable basée sur la durée de la première fixation (DI) (3500 msec moins la durée de DI). La croix de fixation apparaît au centre de l'écran pendant l'essai entier.

Pour mesurer l'alerte et/ou l'orientation, il y a quatre conditions d'indiçage. Par conséquent, on pose les indices suivants : (1) aucun indice, (2) indiçage central, (3) double indiçage et (4) l'indiçage spatial. Par ailleurs, on pose aussi le temps moyen de réaction : $\overline{TR}$

L'effet d'alerte est calculé en soustrayant le temps de réaction moyen des conditions de double indiçage au temps de réaction moyen des essais sans indices.

$$\text{Alerte} = \overline{TR}_{\text{DoubleCue (3)}} - \overline{TR}_{\text{NoCue (1)}}$$

Aucun de ces indices ne fournit d'informations sur la localisation de la cible qui doit apparaître. L'attention a donc tendance à rester diffuse.

L'effet d'orientation est calculé en soustrayant le temps de réaction moyen des conditions d'indiçage spatiaux au temps de réaction moyen des essais avec indiçage central.

$$\text{Orientation} = \overline{TR}_{\text{Spatial ValidCue (4)}} - \overline{TR}_{\text{CentralCue (2)}}$$

Ces deux indices servent d'alerte. Seul l'indiçage spatial fournit une information pertinente qui permet aux sujets de commencer à orienter leur attention à l'emplacement approprié.

L'effet de conflit (contrôle exécutif) est calculé en soustrayant le temps de réaction moyen de toutes les conditions congruentes au temps de réaction moyen de toutes les conditions incongruentes.

$$\text{Exécutif} = \overline{TR}_{incongruent} - \overline{TR}_{congruent}$$

Une session consiste en un bloc d'entraînement de 24 essais, avec feedback, présentés aléatoirement, et trois blocs expérimentaux, sans feedback, présentés également aléatoirement. Chaque bloc expérimental consiste en une série de 96 essais (4 conditions d'indiçage x 2 emplacements de cibles x 2 directions de cibles x 3 conditions de « *flankers* » x 2 répétitions).

Les sujets recevaient la consigne de rester concentrés sur la croix de fixation située au centre de l'écran pendant toute la durée de la tâche, et de répondre aussi rapidement et précisément que possible.

Nous utilisons, dans l'expérimentation 2, une version de l'ANT identique à celle de Fan et collaborateurs, en 2002. Ainsi, la méthode, la taille, et la position des items sont contrôlés et validés. Cette version est téléchargeable sur internet, et nécessite l'utilisation du logiciel E-Prime®.[45]

En 2009, Weaver et al., ont montrés que l'ANT pourrait être un bon test prédicteur de performances de conduite [58].[46] Les auteurs ont effectué des corrélations entre l'ANT, un test de champ visuel (*« Useful Field of View (UFOV) »*) [423, 424]) (considérée comme la meilleure épreuve d'évaluation prédictive des performances de conduite [425, 426]), et le *« Manitoba Road Test »* (un test de conduite réel sur circuit, dont une adaptation sur simulateur de conduite a été developpé ; ce test fournie un score total pour chacune des deux épreuves). Weaver et al. (2009) ont montré que chacune des trois fonctions mesurées par l'ANT étaient significativement et positivement corrélée à la performance globale de l'UFOV [Alerte $r=0,001$, $p<0,005$, Orientation $r=0,048$, $p<0,05$, Exécutif $r=0,206$, $p<0,05$] ; les résultats de l'ANT étaient, également, significativement et positivement corrélé aux performances de conduite simulée [Alerte $r=0,028$, $p<0,05$, Orientation $r=0,000$, $p<0,05$, Exécutif $r=0,034$, $p<0,05$] ; enfin ils étaient significativement et positivement corrélé aux performances de conduite réel sur circuit [Alerte $r=0,000$, $p<0,05$, Orientation $r=0,086$, $p<0,05$, Exécutif $r=0,004$, $p<0,05$].

En 2008, Green et al., ont mis en évidence la sensibilité des réseaux attentionnels de l'ANT à différents neurotransmetteurs [427]. Ils ont validé de nouvelles voies de recherche sur les effets des psychotropes sur les *processus* et les *fonctions* attentionnels [428]. Ces récents travaux de génétique suggèrent que des mutations (non pathogènes) de gènes codant pour des neurotransmetteurs peuvent influencer les différences inter- et intra-individuelles qui existent dans les fonctions cognitives chez des sujets sains.

[45] Psychobiology, « Sackler Institute for Developmental Psychobiology / Assays & Tools », [Consulté le 8 septembre 2010]. Disponible sur : http://www.sacklerinstitute.org/cornell/assays_and_tools/

[46] Weaver et collaborateurs ont utilisé une version téléchargeable, gratuitement, en langage Java, de l'ANT, disponible sur le site internet de Jin Fan.

7.5 L'épreuve des codes de la WAIS, l'épreuve de barrage de Zazzo (expérimentation 2).

L'épreuve des codes de la WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) a été traduite en 1968, et la WAIS-R (Révisée) date de 1988 (Éditions du Centre de Psychologie Appliquée). L'épreuve des codes, dans sa version adulte (c'est-à-dire plus de 16 ans) consiste à compléter un ensemble de cases vides à l'aide de signes en fonction du chiffre correspondant, dans un temps limité de 120 secondes. Cette épreuve a été décrite comme évaluant de nombreux processus tels les capacités visuo-constructives, la vitesse de traitement de l'information, l'automatisation d'une procédure, l'attention, et les capacités motrices [429]. Cette épreuve prend en compte le nombre de case correctement remplies dans l'intervalle de temps imparti.

En 2010, Lafont et al. ont montré que l'épreuve des codes de la WAIS était un bon indicateur du risque de dégradation de la performance de conduite chez les sujets atteints de démence sénile de type Alzheimer et les sujets matures « normaux » [430]. En effet, l'épreuve des codes de la WAIS était corrélée avec d'autre epreuves neuropsychologies évaluant les capacités visuo-perceptives, visuo-spatials et/ou visuo-constructives ($r=-0,68$, $p<.001$), de plus cette épreuve était également celle qui présentait la meilleure sensibilité[47] (91,7%) et spécificité[48] (81,2%) par rapport aux indicateurs de performance en conduite réel [exploration (angle mort…) ; planification (suivi de la direction…) ; regulation du traffic (priorité, feu…) ; intervention de l'instructeur (freins, mouvement de volant…) ; évaluation subjective de l'instructeur (prudent (*« safe »*), borderline…)].

Le test de barrages de Zazzo a été diffusé en 1943 et est conçu afin d'éprouver le contrôle psychomoteur et attentionnel. Il consiste à effectuer le barrage d'un signe cible mélangé parmi d'autres signes distracteurs ayant un ou plusieurs traits communs avec le signe cible [431]. Toutes les études portant sur ce test sont rassemblées dans l'ouvrage de René Zazzo sur l'examen psychologique de l'enfant [432]. Il se présente sous le format d'une feuille A4 sur laquelle sont disposées 12 lignes de 25 items (petits carrés avec une barre). En explorant la

[47] Sensibilité : probabilité que le conducteur du groupe « *unsafe* » présente des performances de conduite inférieure à un seuil de performance considéré comme correct.
[48] Spécificité : probabilité que le conducteur du groupe « *safe* » présente des performances de conduite supérieure à un seuil de performance considéré comme correct.

feuille ligne par ligne, de gauche à droite le sujet doit barrer un maximum de signe cible en un minimum de temps. Ce test est souvent utilisé en parallèle de l'épreuve des codes de la WAIS, ses deux épreuves sont corrélées (r=-0.68, p<.001 [430]).

7.6 Les protocoles expérimentaux.

L'**expérience 1** comprenait une session de conduite sur simulateur, réalisée entre 9h et 10h du matin ainsi que différents tests d'évaluation de performance effectués ensuite jusqu'à 12h30. Chaque session était réalisée après une nuit de sommeil passée à la maison. Le sujet arrivait à huit heures, après avoir pris son petit déjeuner à son domicile. Le sujet prenait les psychotropes de l'expérience 1 à son arrivée au laboratoire à 8h, puis restait sous la surveillance d'un expérimentateur jusqu'au moment de l'épreuve de conduite sur simulateur.

Pour l'**expérience 1** : le recueil des données s'est effectué sur une période de 3 mois, du mardi au vendredi, entre fin janvier 2008 et avril 2008, à raison de 1 à 2 sujets par jour dédié à l'expérimentation (16 sujets qui sont passés 4 fois).

L'**expérience 2** se déroulait de façon **comparable à l'expérience 1**, avec les deux épreuves de conduite sur simulateur (conduite monotone et urbaine) entre 9h et 10h45. Les autres tests d'évaluation de la performance étaient réalisé jusqu'à 12h30. Chaque session était réalisée après une nuit de sommeil passée au domicile. La veille au soir de la session expérimentale un infirmier passait au domicile du sujet pour installer un polysomnographe ambulatoire et administrer au sujet, vers 22h, une gélule contenant soit 10mg de zolpidem, soit un placebo. Après administration de la gélule du soir, les sujets recevaient la consigne d'aller se coucher le plus rapidement possible et d'attendre, dans le noir, sans regarder la télévision ni écouter la radio, de s'endormir. Le lendemain matin, le sujet arrivait à huit heures, après avoir pris son petit déjeuner à son domicile. Le sujet prenait les psychotropes du matin à son arrivée au laboratoire à 8h, puis restait sous la surveillance d'un expérimentateur jusqu'au moment de l'épreuve de conduite sur simulateur.

Pour l'**expérience 2** : le recueil des données s'est effectué sur une période de 5 mois entre fin février 2009 et fin juillet 2009, à raison d'un sujet par jour ouvrable (16 sujets qui sont passés 4 fois).

7.7 Les variables statistiques traitées.

Pour chacune des expériences, les variables intra-individuelles (V intra) et dépendantes (V dép) analysées sont indiquées dans les tableaux Tableau 8 & Tableau 9 ainsi que Tableau 10.

Parmi les variables intra-individuelles, pour chacune des expériences et des analyses effectuées, les psychotropes que nous administrons aux sujets sont comparés à des placebo.

Tableau 8 : Variables intra-individuelles (V intra) et dépendantes (V dép) étudiées dans l'expérience 1.

	Expérience 1
V intra	Dose thérapeutique de l'association codéine – paracétamol *(de la dose minimale à la dose maximale autorisée en une seule prise)*
V dép	Durée des nuits la veille de chaque session Performance de conduite automobile Score KSS Score de l'échelle subjective de la qualité de la conduite Score des échelles visuelles analogiques d'évaluation subjective de l'éveil *(avant et après l'épreuve de conduite automobile)* PVT *(évaluation de la vigilance)* : temps de réactions, lapses…

Tableau 9 : Variables intra-individuelles (V intra) et dépendantes (V dép) étudiées dans l'expérience 2.

	Expérience 2
V intra	Administration vespérale de la dose thérapeutique minimale de zolpidem (10mg) Administration matinale de la dose thérapeutique minimale de l'association codéine – paracétamol (20mg codéine/400mg paracétamol)
V dép	Durée des nuits la veille de chaque session Performance de conduite automobile Score KSS Score de l'échelle subjective de la qualité de la conduite Score des échelles visuelles analogiques d'évaluation subjective de l'éveil *(avant et après l'épreuve de conduite automobile)* PVT *(évaluation de la vigilance)* : temps de réaction, lapses… ANT *(évaluation de l'attention)* : temps de réaction, … Électroencéphalographie *(évaluation objectif de l'éveil)* : valeurs de Densité Spectrale [Énergie Globale Normalisée (DSP)], algorythme d'évaluation de l'éveil … Code de la WAIS / épreuve de barrages de Zazzo *(évaluation performance psychomotrice)* : nombre de bonnes réponses, nombre d'erreurs, …

Tableau 10 : Variables intra-individuelles (V intra) et dépendantes (V dép) étudiées dans les expériences 1 & 2 en fonction de l'âge.

	Comparaison des sujets en fonction de l'âge
V intra	Dose thérapeutique minimale de l'association codéine – paracétamol (20mg codéine/400mg paracétamol)
V dép	Durée des nuits la veille de chaque session Performance de conduite automobile Score KSS Score de l'échelle subjective de la qualité de la conduite Score des échelles visuelles analogiques d'évaluation subjective de l'éveil PVT *(évaluation de la vigilance)* : temps de réaction, lapses…

Les analyses statistiques de comparaisons (Tableau 10) ont été réalisées avec le logiciel de traitement statistique SigmaStat® version 3.5 (Systat Software, Inc, États-Unis) et étaient des tests de Student. Le seuil d'erreur retenu était de 5% ($p<0,05$).

Des modèles multivariés (GEE : Equations d'Estimations Généralisées) ont, également, été utilisés pour observer l'effet du traitement, après ajustement sur l'âge, tout en tenant compte de la corrélation intra-sujet.

Pour mémoire :

- **L'expérience 1** portait sur les effets aigus d'une à trois fois la dose thérapeutique minimale en une seule administration **matinale**, de l'association codéine-paracétamol chez des sujets jeunes et sains (entre 20 et 30 ans).

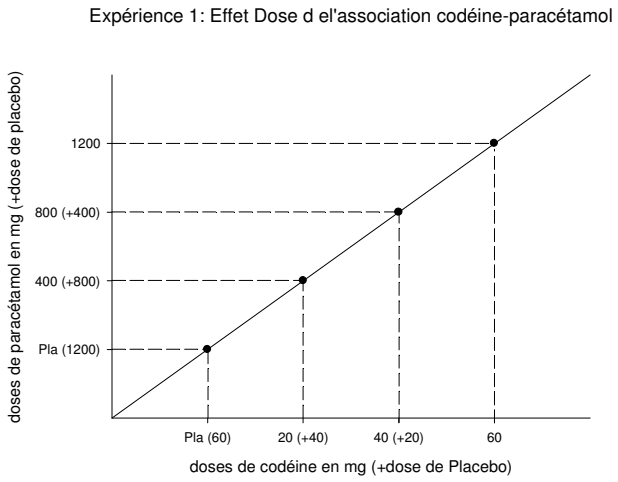


Figure 45 Représentation symbolique des effets attendus dans l'expérience 1.

- **L'expérience 2** portait sur les effets résiduels d'une dose **vespérale** de 10mg de zolpidem et les effets aigus d'une dose **matinale** de 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol chez des adultes sains matures (entre 55 et 65 ans).

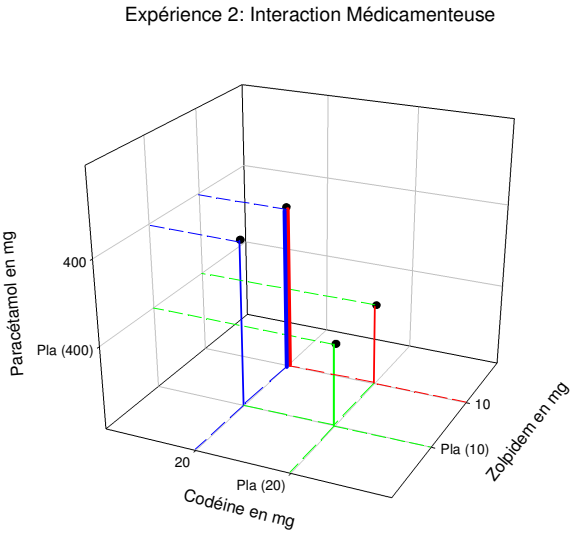


Figure 46 Représentation symbolique des effets attendus dans l''expérience 2.

Les chapitres 8 et 9 vont présenter, respectivement, les résultats de ces deux expériences. Par la suite, le chapitre 10 va comparer les résultats relatifs à une des doses de l'association codéine-paracétamol adminitrée dans les mêmes conditions chez nos sujets jeunes et matures.

Les résultats numériques seront donnés sous la forme (moyenne ± écart type). Les astérisques (*) indiquent les différences significatives ; le degré de significativité étant indiqué dans le texte.

L'ensemble des chapitres 8 à 10 suivent la même organisation à savoir : 1) les détails de la population étudiée, 2) le contrôle de la durée de sommeil avant les sessions expérimentales, 3) les résultats des épreuves subjectives et enfin 4) les résultats des épreuves objectives incluant les dosages pharmacologiques.

Certains sujets présentant des réponses « hors normes » ont été exclus des analyses.[49]

[49] Ces sujets présentaient des performances extrèmes qui avaient tendance à augmenter les écart-types et influer sur les résultats des analyses statistiques. Nous avons choisie, dans ce travail, de les retirer des échantillons. Leur niveau de performance était supérieur à deux écart-types.

Chapitre 8 : Résultats de l'expérience 1.

8.1 Les sujets

Pour **l'expérience 1**, 16 sujets sains, 8 de sexe masculin et 8 de sexe féminin, âgés entre 20 et 30 ans ont été sélectionnés (Tableau 5).

Ils présentaient un score compris entre 29 et 63 au questionnaire évaluant leur chronotype (Tableau 11). La distribution des scores en fonction du sexe est détaillée ci-dessous et révèle une répartition homogène entre les hommes et les femmes, entre le chronotype ni du matin ni du soir.

Tableau 11 : Répartition des sujets de l'expérience 1 en fonction de leur chronotype et de leur sexe.

	Sujets de sexe masculin	Sujets de sexe féminin	Ensemble des sujets
Assurément du matin			
Modérément du matin	1	3	4
Ni du matin/Ni du soir	5	5	10
Modérément du soir	1		1
Assurément du soir	1		1

Les sujets de **l'expérience 1**, présentaient un score moyen de 3,8 (±3.67) à l'échelle d'anxiété d'Hamilton. Douze sujets ne présentaient aucune anxiété et seulement 4 sujets manifestaient une anxiété mineure.

Ils présentaient un score moyen de 0,9 (±1.18) à l'inventaire abrégé de la dépression de Beck. Treize sujets avaient un score inférieur ou égal à 1 et seulement 3 sujets avaient un score

compris entre 2 et 4. La majorité de nos sujets n'étaient pas considéré comme « dépressif », tous présentaient des notes relativement faibles à ce questionnaire.

Les sujets de **l'expérience 1**, présentaient un score moyen de 6,75 (±2.95) à l'échelle de somnolence d'Epworth. Onze sujets avaient un score inférieur ou égal à 8 et seulement 5 sujets avaient un score compris entre 9 et 11. La majorité de nos sujets n'avaient aucune dette de sommeil et seul 5 sujet avaient un léger déficit de sommeil.

Tous les sujets ont obtenu leurs permis de conduire entre 1998 et 2006. 12 sujets rapportaient rouler plus de 10 000 kilomètres par an et seulement 4 roulaient moins de 10 000 kilomètres par an. Quatorze sujets rapportaient avoir eu 0 ou 1 accident entre le moment d'obtention de leurs permis de conduire et la passation de l'expérimentation 1 ; 2 sujets rapportaient 2 accidents. Ces deux sujets roulaient plus de 10 000 kilomètres par an et attribuaient leurs accidents à la « somnolence ».

8.2 Données sur le sommeil des sujets.

Durant toute la durée de l'expérimentation, les sujets devaient compléter un livret en notant, entres autres, quotidiennement, leurs heures de coucher et de lever.

La durée de sommeil moyenne pendant les nuits « normales », la veille des sessions d'expérimentation a été de 7h23±54 min.

Les durées de sommeil de chacune des nuits de veille des sessions expérimentales étaient équivalentes (Tableau 12). L'ANOVA de Friedman ne montrait pas de différence significative, F (16, 3)=3,39, p=0,33, sur la durée des nuits la veille de chaque session.

Tableau 12 : Durée de la nuit à chaque veille de session expérimentale (en heures).

Session expérimentale	20mg/400mg	40mg/800mg	60mg/1200mg	Placebo
Durée sommeil de la nuit de la veille	7h35±74 min	7h07±71 min	7h39±73 min	7h10±58 min

8.3 Mesures subjectives.

8.3.1 Le score à l'échelle « Karolinska Sleepiness Scale » (KSS).

Rappel : échelle en neuf points allant de "très éveillé"=1 à "très endormi, très peu capable de réagir luttant contre le sommeil"=9.

Les scores KSS observés après l'épreuve de conduite sont présentés dans la figure qui suit.

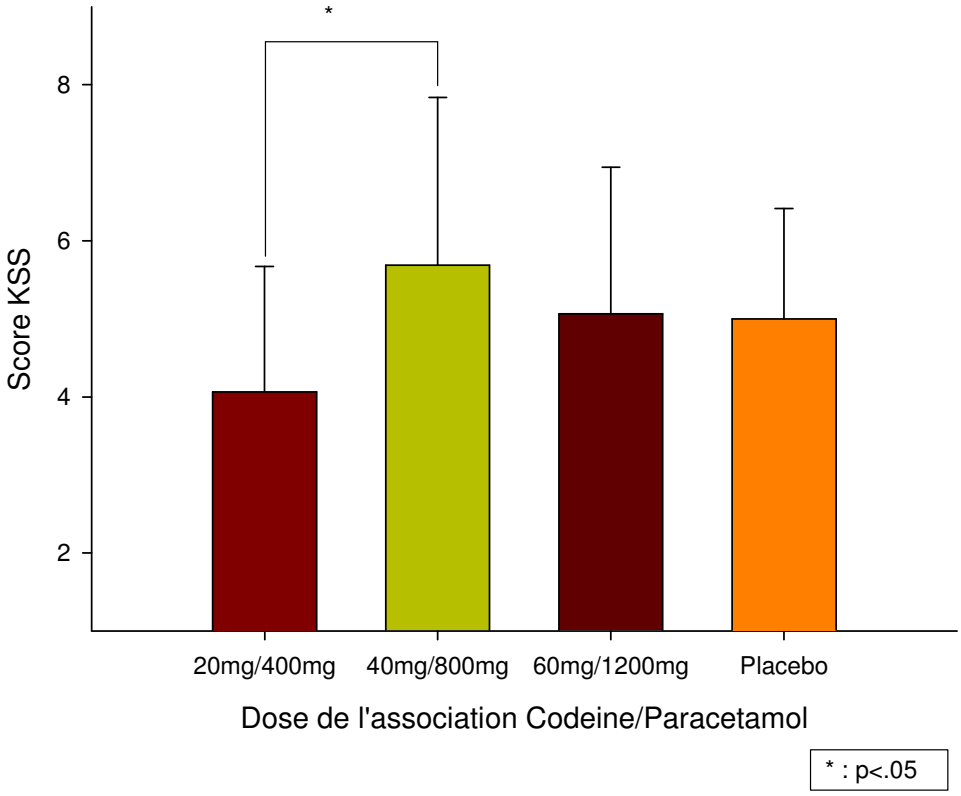


Figure 47 : Scores KSS en fonction des doses de l'association codéine/paracétamol après la conduite.

Un effet dose a été observé pour le score KSS à l'ANOVA de Friedman (F (16, 3)=10,50, p<0.05) (Figure 47).

Etant donné que la distribution des scores KSS ne suivait pas une loi normale, le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé pour évaluer l'effet des doses d'analgésique.

Le résultat significatif de l'ANOVA est du à une différence significative entre la dose de 40mg de codéine en association avec 800mg de paracétamol (5.69±2.15) et la dose de 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol (4.06±1.61) (Test de Wilcoxon T=16, Z=2,50, p=0.012). Aucune différence significative n'a été observée entre les différentes doses de codéine-paracétamol et le placebo.

8.3.2 Scores obtenus aux échelles visuelles analogiques.

Rappel : échelle horizontale de 100 mm allant entre deux adjectifs correspondants à des niveaux de vigilance ou d'éveil opposés.

8.3.2.1 Les scores des échelles visuelles analogiques en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

En moyenne, les scores des évaluations subjectives par les échelles visuelles analogiques (EVA) n'étaient pas significativement différents selon les doses de Codoliprane® administrées [F (3, 45)=1,80, p=0,16 (Figure 48)]. (*cf.* en annexe : Tableau 32, Tableau 33, Tableau 34 et Tableau 35, pages 322, 323, 324 et 325)

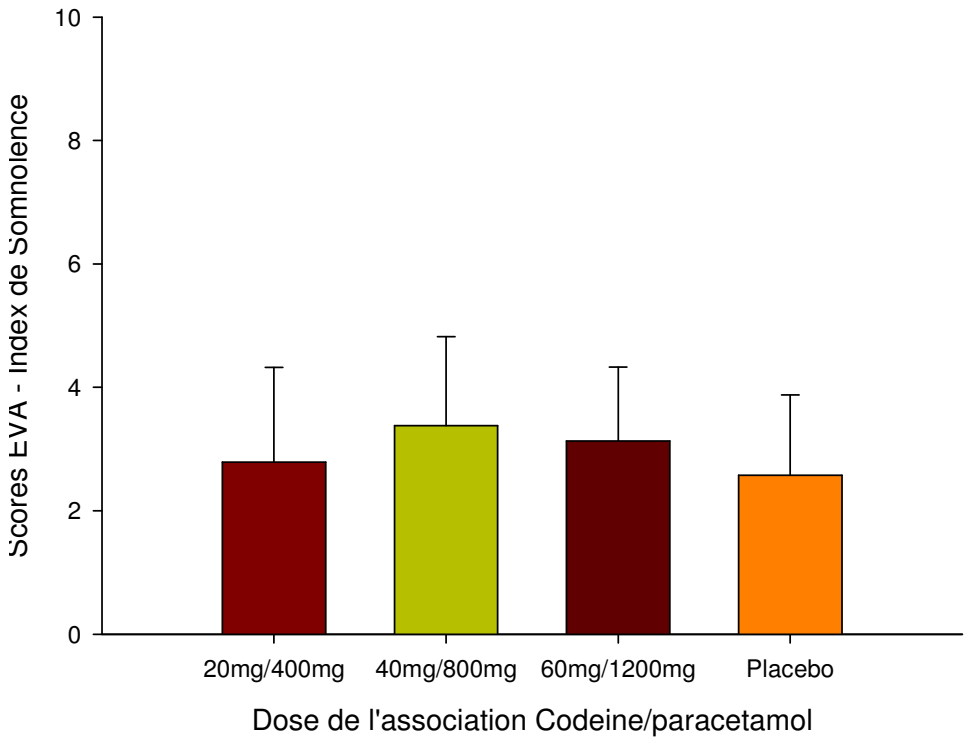


Figure 48 : Scores des échelles visuelles analogiques en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

8.3.2.2 Les scores des échelles visuelles analogiques en fonction du moment de passation.

En moyenne, les scores des évaluations subjectives du niveau d'éveil par les EVA étaient significativement différents selon les moments où ce test était soumis aux sujets [F (3, 45)=16,67, p<0.005 (Figure 49)]. (*cf.* Annexes, Tableau 36, Tableau 37, Tableau 38 et Tableau 39, pages 326, 327, 328 et 329)

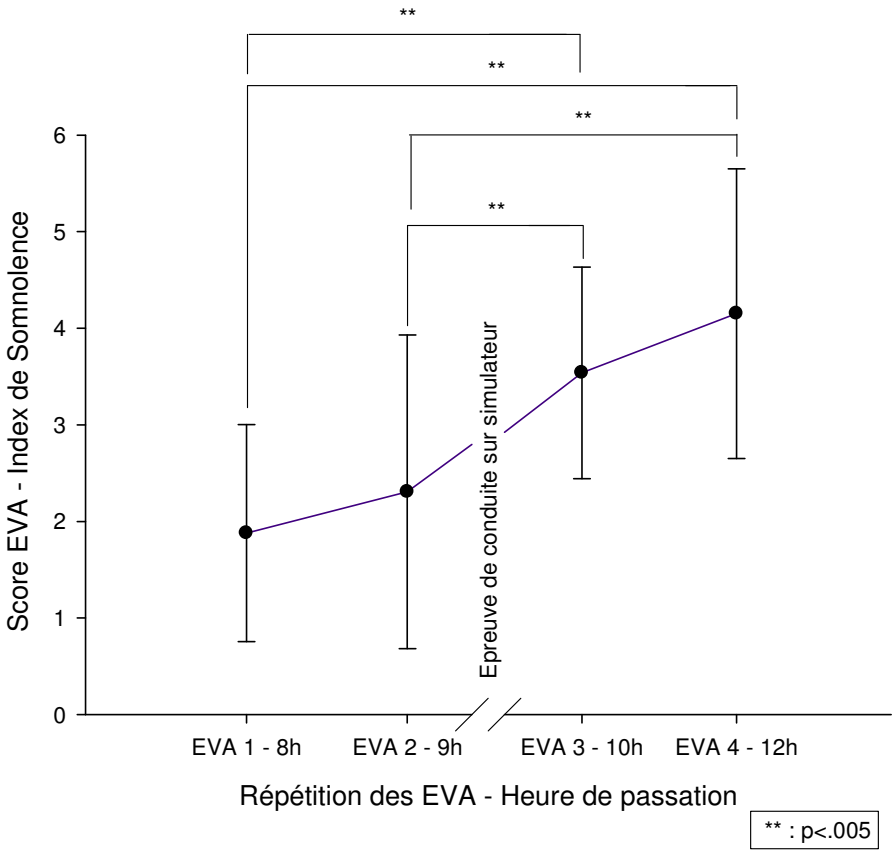


Figure 49 : Scores des échelles visuelles analogiques en fonction du moment de passation.

La distribution des scores des EVA suivant une loi normale, le test paramétrique de Tuckey a été utilisé pour évaluer l'effet des répétitions dans le temps de l'épreuve.

Ce test *post-hoc* a montré que ces scores étaient significativement plus importants après [EVA 2 (3,54±1,92)] qu'avant une heure de conduite automobile dans un environnement monotone [EVA 3 (2,31±1,81)] (Test de Tuckey p=0.0083). En outre, nos analyses ont montré que les scores obtenus après la conduite monotone étaient tous significativement croissants par rapport aux scores obtenus avant l'épreuve de conduite monotone (*cf.* p. 330 Tableau 40).

On observe une augmentation croissante du niveau de somnolence des sujets au cours de la matinée, puisqu'en fin de matinée une différence significative est également observée entre l'EVA 4 et l'EVA 2 (avant la conduite monotone) (Test de Tuckey p=.000209).

8.3.2.3 Les scores des échelles visuelles analogiques en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées et du moment de passation de l'épreuve : recherche d'une interaction.

Les effets significatifs des scores EVA ne diffèrent pas selon la dose de codéine-paracétamol puisqu'aucune interaction n'a été observée entre les doses et les EVA (F (9, 135)=1,1394, p=0,34) (Figure 50).

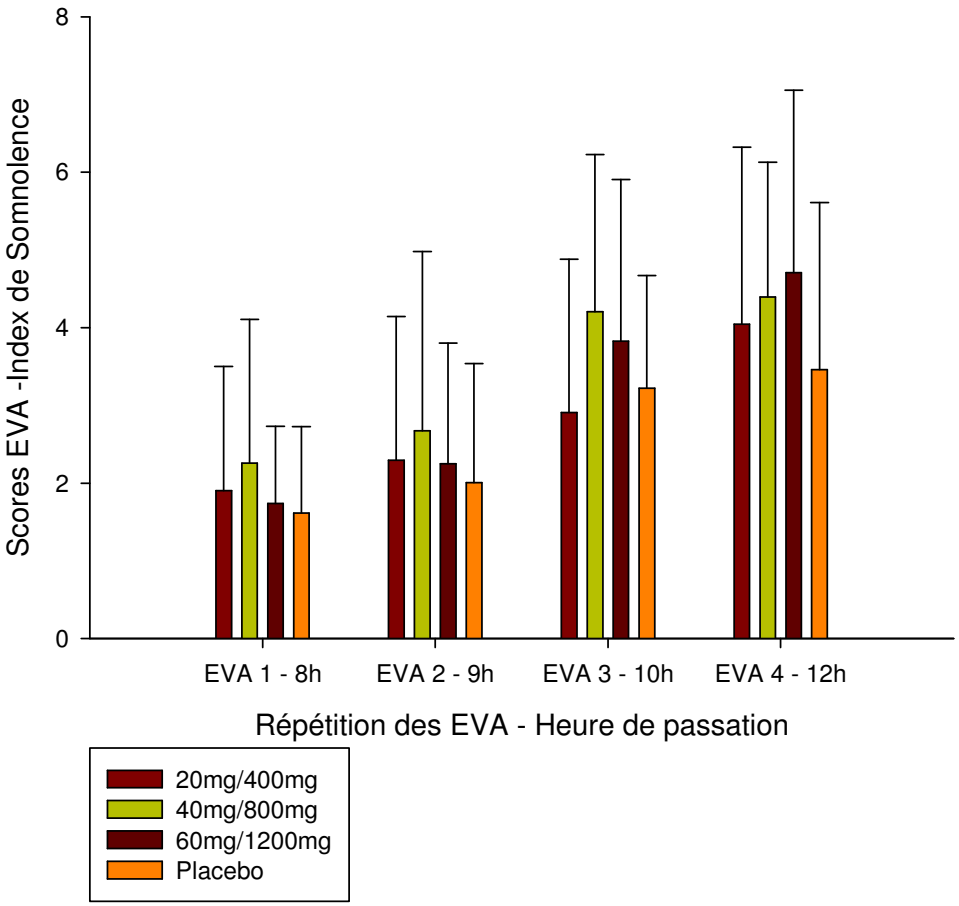


Figure 50 : Les scores des échelles visuelles analogiques en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées et du moment de passation.

8.3.3 Scores obtenus à l'auto-évaluation de la qualité de la performance de conduite.

Rappel : échelle verticale de 100 mm allant entre deux phrases d'évaluation correspondant à « J'ai très mal conduit » en bas de l'échelle et « J'ai très bien conduit » en haut de l'échelle.

L'auto-évaluation de la qualité de la performance de conduite à chaque session expérimentale, ne différait pas en fonction de la dose de codéine-paracétamol (F (16, 3)=5,12, p=0,16). (Figure 51)

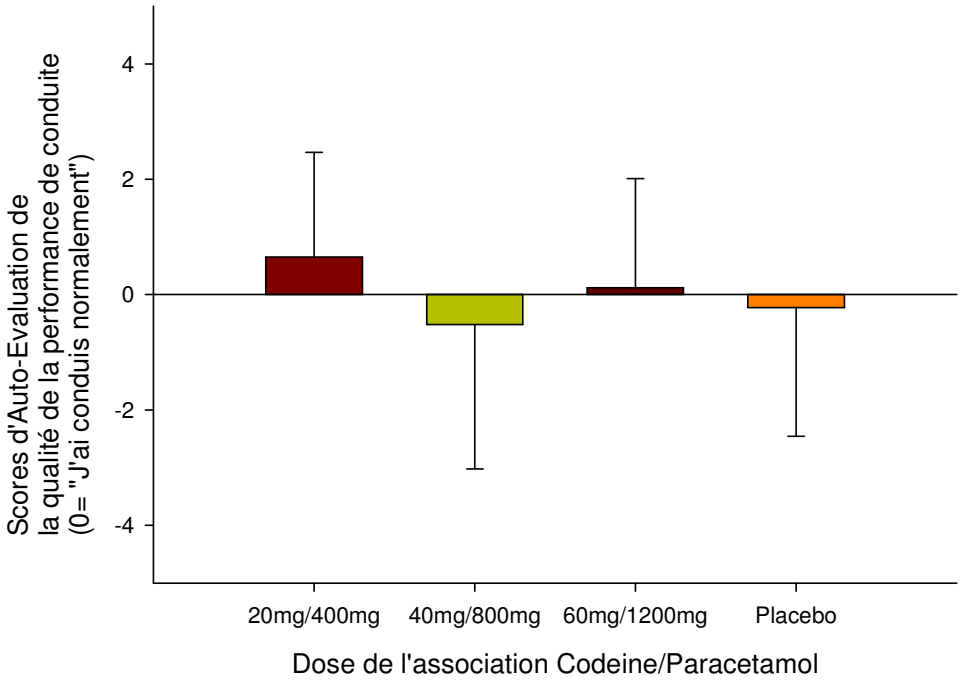


Figure 51 : Scores obtenus à l'auto-évaluation de la qualité de la performance de conduite.

8.4 Mesures objectives.

8.4.1 Concentrations sanguines de codéine, paracétamol et métabolite de la codéine.

Rappel : La codéine entraîne une suppression élective de la douleur avec une augmentation du seuil de perception douloureuse ; c'est le méthyl-morphine contenu dans la codéine, dont 1/10 est transformé en morphine dans l'organisme qui explique son activité antalgique.

Tableau 13 : Concentration plasmatique de la codéine, morphine et du paracétamol après administration orale des différentes doses de l'association codéine/paracétamol. (T1 : une heure après absorption, moment « théorique » du pic de concentration plasmatique de la codéine et du paracétamol (Cmax) ; T2 : prélèvement à la fin des sessions expérimentales)

	20mg / 400mg		40mg / 800mg		60mg / 1200mg		Placebo		
	T1 (1h)	T2 (4h)	T1	T2	T1	T2	T1	T2	LD
Codéine (ng/ml)	18,26 ±14,01	26,12 ±16,46	31,85 ±21,28	43,62 ±13,07	40,33 ±34,37	57,12 ±19,41	<1	<1	1µg/l
Morphine (ng/ml)	2,33 ±1,11	2,27 ±1,48	2,62 ±0,74	2 ±1,08	3,09 ±1,86	2,92 ±1,89	<1	<1	1µg/l
Paracétamol (ng/ml)	3461,53 ±1450,02	2857,14 ±1292,41	6226,66 ±4041,82	5087,5 ±2055,19	8814,28 ±5900,95	7937,5 ±2694,9	<1	<1	2mg/l

LD : Limite de Détection

Nos analyses n'ont révélé aucune différence significative entre les concentrations sanguines de codéine, morphine ou paracétamol à T1 et T2 (Tableau 13 & Tableau 14).

Tableau 14 : Résultats des tests statistiques de comparaisons entre les concentrations sanguines à T1 et T2 en fonction des doses administrées (test non paramétrique de Wilcoxon).

	20mg / 400mg		40mg / 800mg		60mg / 1200mg	
	T1 (1h)	T2 (4h)	T1	T2	T1	T2
Codéine (ng/ml)	p =.196		p =.31		p =.15	
Morphine (ng/ml)	p =1.00		p =.18		p =.68	
Paracétamol (ng/ml)	p =.44		p =.55		p =.65	

8.4.2 Le «Psychomotor Vigilance Task » (PVT).

Rappel : il s'agit d'une épreuve de temps de réaction simple d'une durée de 10 minutes, les sujets doivent répondre le plus rapidement possible, en appuyant sur une touche, à l'apparition d'une cible au centre d'un écran.

8.4.2.1 Temps de réaction des sujets en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

Les temps de réaction moyens au *Psychomotor Vigilance Task* (PVT) n'étaient pas significativement différents selon les doses de Codoliprane® administrées (F (3, 45)=0,89, p=0,45) (Figure 52).

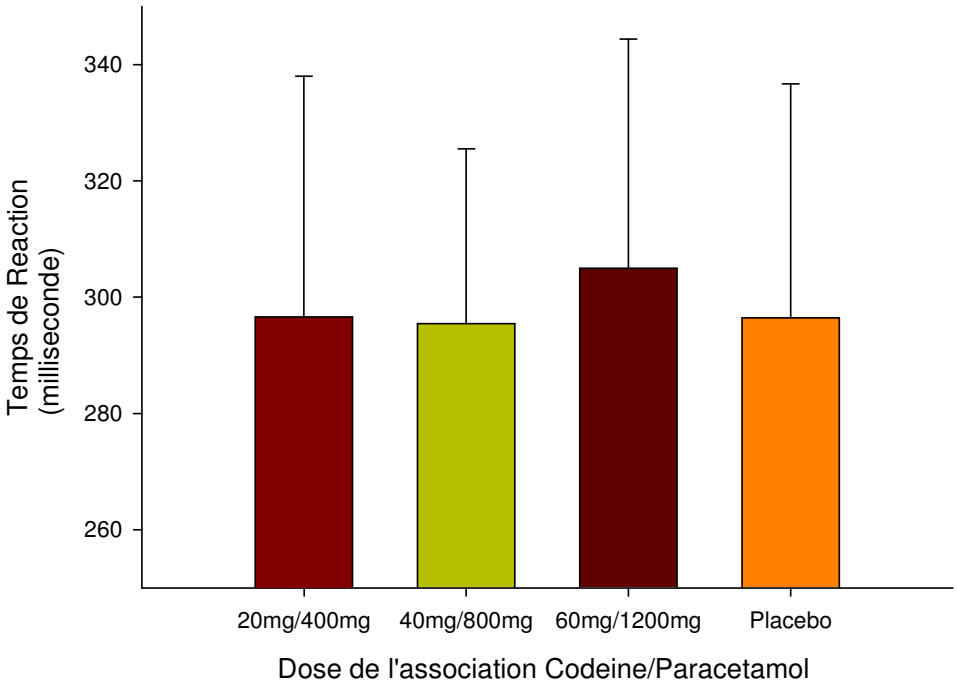


Figure 52 : Temps de réaction moyens des sujets jeunes à l'épreuve du PVT en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

8.4.2.2 Variabilité du temps de réaction des sujets en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

Les écarts types des temps de réaction moyens au PVT n'étaient pas significativement différents selon les doses de Codoliprane® administrées (F (3, 45)=0,41, p=0,74) (Figure 53).

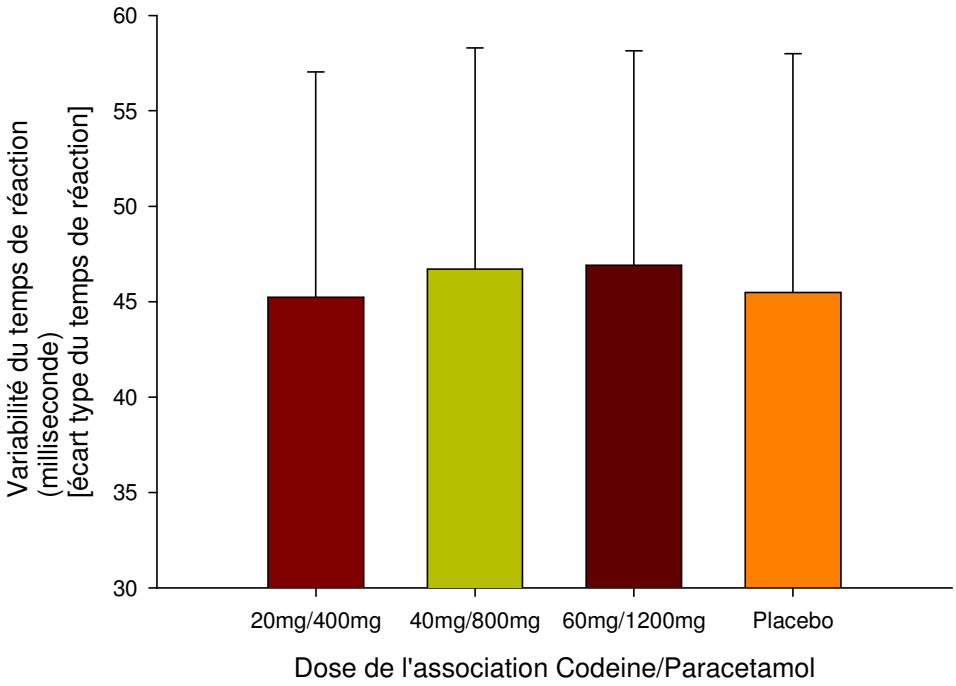


Figure 53 : Variabilité du temps de réactions des sujets en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

8.4.2.3 Le nombre de *lapses* en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

L'ANOVA de Friedman ne montrait pas de différence significative (F (16, 3)=3,48, p=0,32) entre les pourcentages de lapses (nombre de temps de réaction supérieur à 500ms) en fonction de la dose. (Figure 54)

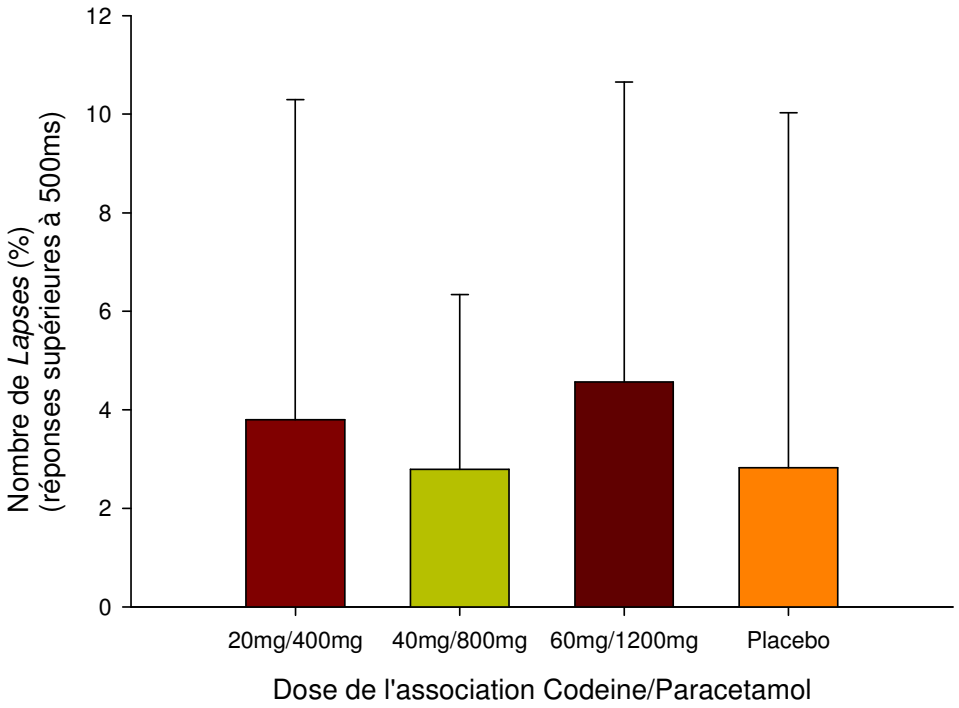


Figure 54 : Le nombre de lapses en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

8.4.3 La tâche de conduite primaire.

Rappel : il s'agit d'une épreuve de conduite automobile sur simulateur à base fixe. Les sujets doivent rouler sur « une deux fois deux voies » en essayant de maintenir leur trajectoire et en veillant au maintien d'une vitesse constante, La vitesse à maintenir ainsi que la trajectoire sont imposées dans la consigne de départ.

8.4.3.1 Paramètres en lien avec le contrôle et le maintien de la trajectoire, en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

Les positions moyennes du véhicule sur la voie de droite étaient significativement différentes selon les doses de Codoliprane® administrées aux sujets ($F(3, 45)=3,56$, $p<0,05$) (Figure 55).

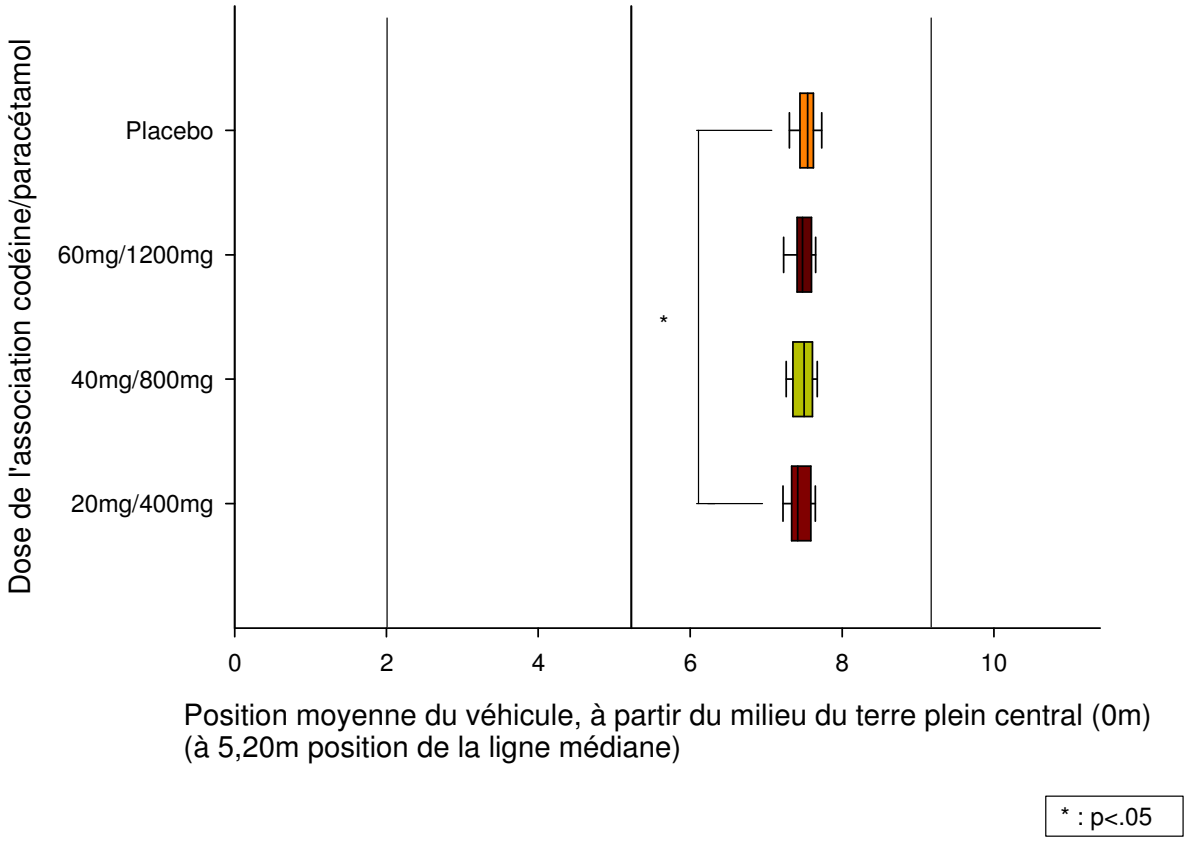


Figure 55 : Position moyenne du véhicule, pour chaque session expérimentale, en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

Cet effet global est lié à une différence significative entre la position moyenne du véhicule à la dose de 20mg de codéine associés à 400mg de paracétamol et la position moyenne du véhicule sous placebo (Test de Tuckey p=0,01128). (*cf.* p. 331 Tableau 41)

En ce qui concerne le paramètre principale d'évaluation de la performance de conduite monotone, l'écart type de la position latérale (SDLP), celui-ci n'était pas modifié par les doses d'analgésiques (F (16, 3)=0,22, p=0,97). (Figure 56)

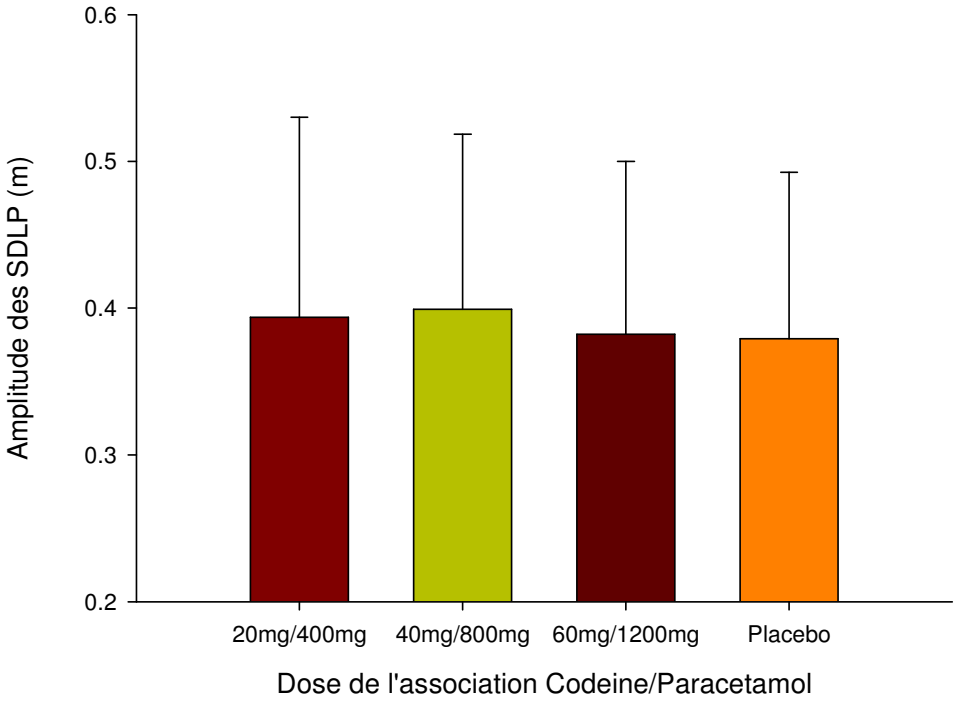


Figure 56 : Amplitude des écarts types de la position latérale (SDLP), pour chaque session expérimentale, en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

Nous avons calculé la puissance observée du test statistique effectué. Ce calcul exprime la probabilité que nous avions de détecter une différence, entre les quatres groupe, comme significative. La puissace observée est égale à .165 ; nous avions donc environ 16% de chance de détecter une différence significative.

Pour le nombre de sorties de voie et le nombre de sorties de route, l'ANOVA de Friedman ne montrait pas d'effet significatif (F (3, 16)=2,35, p=0,50) des doses d'analgésiques administrées (Figure 57).

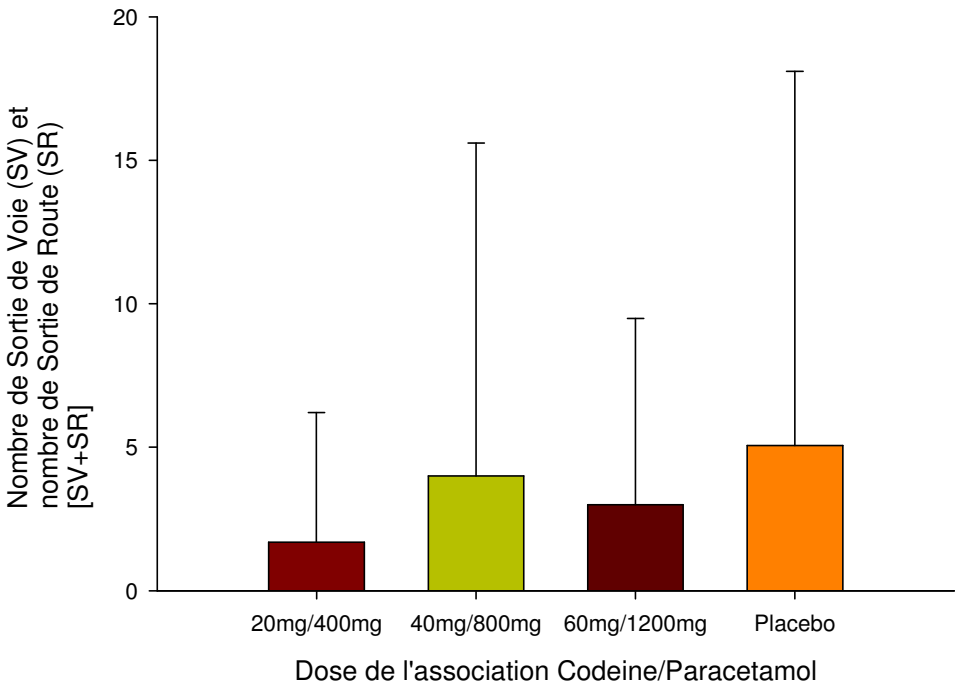


Figure 57 : Nombre de sortie de voie et nombre de sortie de route, pour chaque session expérimentale, en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

8.4.3.2 Paramètres en lien avec le contrôle et le maintien de la vitesse, en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

La vitesse moyenne n'était pas significativement différente selon les doses de Codoliprane® administrées (F (3, 45)=1,52, p=0,22). (Figure 58)

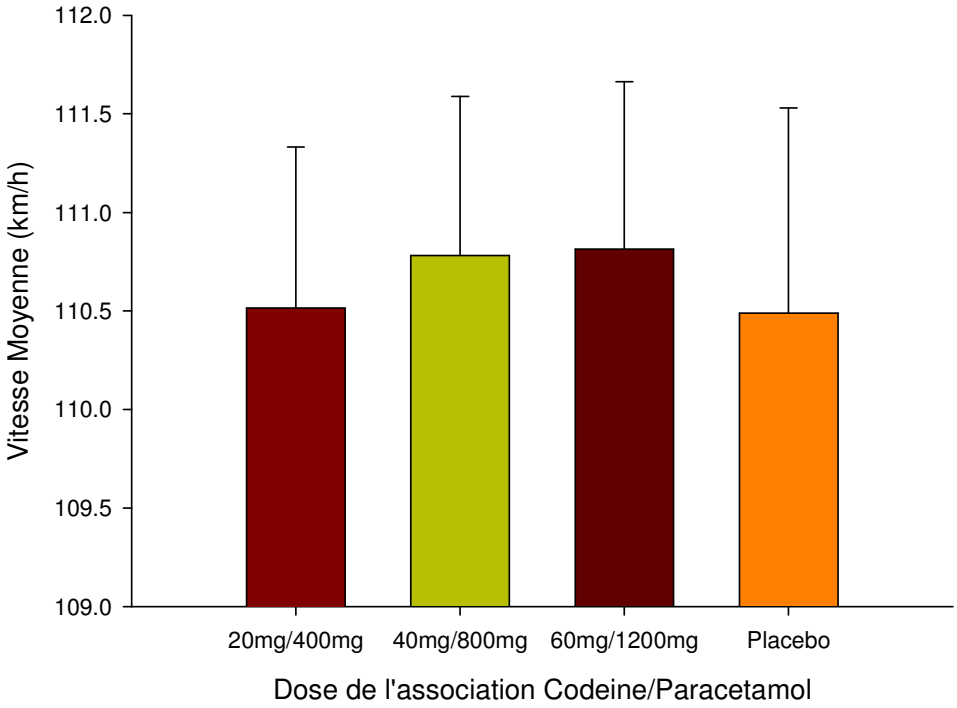


Figure 58 : Vitesse moyenne, pour chaque session expérimentale, en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

Nous avons calculé la puissance observée du test statistique effectué. Ce calcul exprime la probabilité que nous avions de détecter une différence entre les quatres groupe comme significative. La puissace observée est égale à .143 ; nous avions donc environ 14% de chance de détecter une différence significative.

Pour les écarts types de la vitesse, l'ANOVA de Friedman ne montrait pas d'effet significatif (F (3, 16)=0,225, p=0,97) des trois doses d'analgésiques administrées (Figure 59).

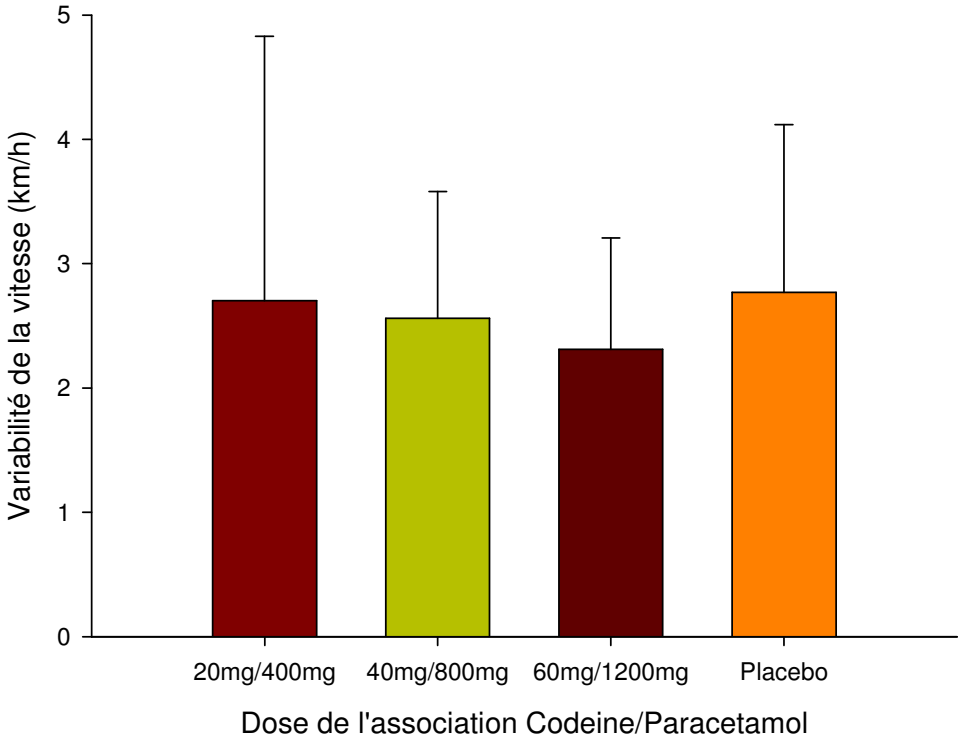


Figure 59 : Variabilité de la vitesse, pour chaque session expérimentale, en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

8.5 Synthèse des résultats de l'expérience 1 : effets aigus d'une prise matinale de différentes doses thérapeutiques de Codoliprane® chez des sujets jeunes et sains.

L'hypothèse sous-jacente que nous avions formulée pour cette expérience était que les différentes doses de *l'association codéine-paracétamol administrée auraient un effet comportemental observable et un effet sur l'évaluation subjective de l'éveil*.

Durée de Sommeil préalable à l'expérimentation

Afin de vérifier que les performances des sujets au cours de la matinée n'étaient pas la conséquence de durée de sommeil différente, nous avons enregistrés leur sommeil et observés que les sujets avaient dormi en moyenne 7h23min sans différence significative entre les différentes conditions.

Mesures subjectives

Tous les sujets avaient remplis le KSS après l'épreuve de conduite sur simulateur dans un environnement monotone. Cette évaluation subjective de la somnolance (éveil) a été de nombreuses fois utilisée et validée dans la littérature. Nos données n'ont montré aucun effet des doses de l'association codéine-paracétamol sur l'auto-évaluation subjective de l'éveil par le KSS.

Les échelles visuelles analogiques utilisées également afin d'étudier le niveau subjectif de somnolence (éveil) des sujets, répétées plusieurs fois au cours de chaque séance expérimentale, n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets des différentes doses de l'association codéine-paracétamol. Ce résultat corrobore celui obtenus avec le KSS.

Cependant, la répétition des échelles visuelles analogiques au cours de chaque séance expérimentale a fait apparaître un effet significatif de la durée des séances expérimentales sur l'auto-évaluation subjective de l'éveil. Le niveau de somnolence augmentait au cours de la matinée mais ne dépendait pas de la dose de médicaments. Il était probablement lié à un effet de fatigue lié à la tâche de conduite monotone. (Figure 49)

Après la tâche de conduite, nous avons recherchés à déterminer le niveau d'auto-évaluation subjective de la performance de conduite. Nos analyses ont montré que les sujets estimaient avoir « conduit normalement » à chaque séance expérimentale, ce qui corrobore les résultats objectifs mesurés au cours de la tâche de conduite.

Performance de conduite automobile

En situation monotone

En effet, en ce qui concerne la performance de conduite, nos analyses n'ont montré aucun effet des doses de traitement sur la régulation latérale du véhicule, et en particulier, sur l'écart type de la position latérale (SDLP), paramètre le plus sensible pour évaluer l'effet de psychotropes sur la performance de conduite.

De la même façon, nos analyses n'ont révélé aucun effet des doses des traitements sur la régulation longitudinale du véhicule.

Performance au test de vigilance (PVT)

Après l'épreuve de conduite sur simulateur, les sujets passaient une épreuve de temps de réaction simple visant à évaluer leur vigilance (PVT). Cette dernière ne variait pas significativement en fonction de la dose ingérée.

Dosages pharmocologiques

Sur le plan pharmacologique, les différents prélèvements sanguins ont confirmé que durant toute la durée des séances expérimentales, les sujets étaient sous l'influence des doses de l'association codéine-paracétamol.

Chapitre 9 : Résultats de l'expérience 2.

9.1 Les sujets

L'expérience 2 a concerné 16 sujets sains, 8 de sexe masculin et 8 de sexe féminin, entre 55 et 65 ans (Tableau 6).

Ils présentaient un score compris entre 29 et 63 au questionnaire évaluant leur chronotype (Tableau 15). La distribution des scores en fonction du sexe est détaillée ci-dessous et révèle une répartition homogène entre les hommes et les femmes, entre les chronotypes du matin et ni du matin ni du soir.

Tableau 15 : Répartition des sujets de l'expérience 2 en fonction de leur chronotype et de leur sexe.

	Sujets de sexe masculin	Sujets de sexe féminin	Ensemble des sujets
Assurément du matin	2		2
Modérément du matin	4	7	11
Ni du matin/Ni du soir	2	1	3
Modérément du soir			
Assurément du soir			

Les sujets présentaient un score moyen de 7,8 (±4.61) à l'échelle d'anxiété d'Hamilton. Treize sujets manifestaient une anxiété mineure et 3 sujets ne présentaient aucune anxiété. Aucun sujet n'avait été préalablement traité pour anxiété dans les années précédant l'étude.

Ils présentaient un score moyen de 1,75 (±1.77) à l'inventaire abrégé de la dépression de Beck. Neuf sujets avaient un score inférieur ou égal à 1. Quatre sujets avaient un score égal à

2 et 3 sujets avaient un score égal à 5. La majorité de nos sujets n'étaient pas considéré comme « dépressif ».

Les sujets de **l'expérience 2**, présentaient un score moyen de 6,56 (±3.34) à l'échelle de somnolence d'Epworth. Onze sujets avaient un score inférieur ou égal à 8 et seulement 5 sujets avaient un score compris entre 10 et 12. La majorité de nos sujets n'avaient aucune dette de sommeil et seul 5 sujet avaient un léger déficit de sommeil.

Tous les sujets ont obtenu leurs permis de conduire entre 1965 et 1978. Ils rapportaient rouler plus de 10 000 kilomètres par an. Dix d'entre-eux avaient eu 0 ou 1 accidents entre le moment d'obtention de leur permis de conduire et la passation de l'expérimentation 2. Pour les six autres sujets, le nombre d'accidents étaient les suivant : un sujet avec 2 accidents, 3 sujets avec 3 accidents, 1 sujet avec 4 accidents, et un sujet avec 6 accidents. Les causes de ces accidents sont multiples (tierce personne (5) et/ou vitesse (1) et/ou météo (2) et/ou refus de priorité(2)). Quatre sujets attribuaient leurs accidents à la « somnolence » et/ou « l'inattention » et/ou la « vigilance ».

9.2 Données sur le sommeil des sujets.

La veille de chaque session expérimentale, les sujets passaient une polysomnographie ambulatoire.

Le temps total de sommeil moyen pendant les nuits « normales », la veille des sessions d'expérimentation a été de 6h54±33 min.

9.2.1 Analyse par traitements.

Les temps totaux de sommeil (TST), de chacune des nuits de veille des sessions expérimentales n'étaient pas équivalents (Figure 60). L'ANOVA de Friedman montrait une différence significative (F (16, 3)=7,59, p<0,05) sur le temps total de sommeil des nuits la veille de chaque session.

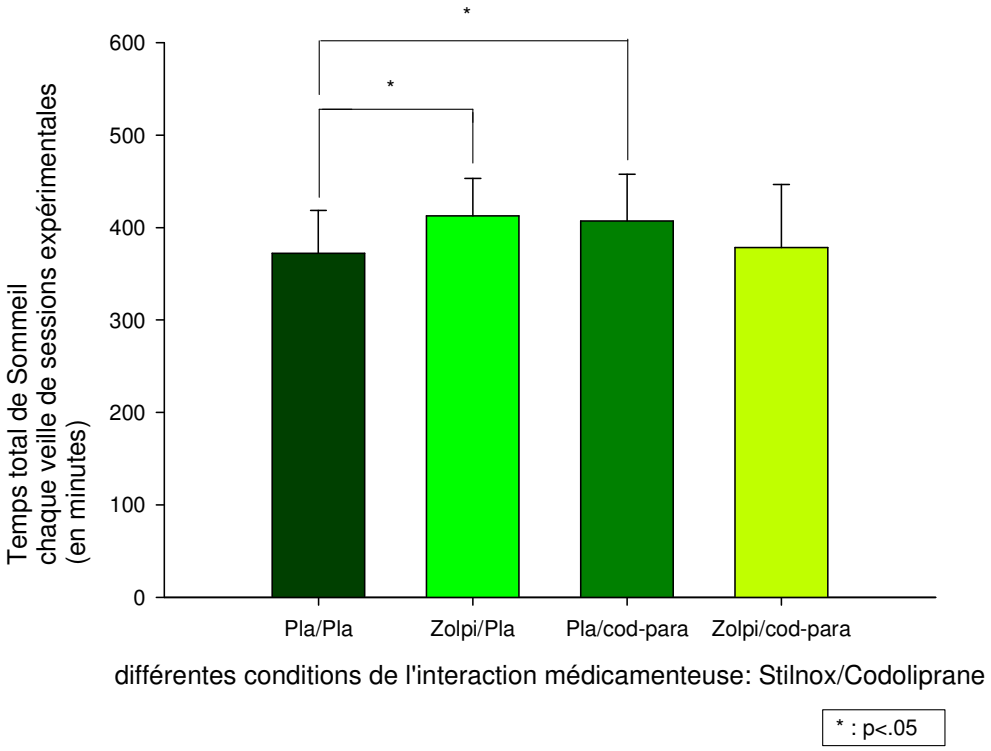


Figure 60 : Temps total de sommeil à chaque veille de session expérimentale (en minutes).

La distribution des temps totaux de sommeil de chacune des nuits ne suivant pas une loi normale, le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé pour évaluer l'effet des traitements administrés.

Le temps total de sommeil était significativement moins important sous placebo (6h20±77min) qu'après l'administration d'une dose thérapeutique de Stilnox® (10mg zolpidem) (7h27±67min) (Test de Wilcoxon : Pla/Pla vs. Zolpi/Pla : T=14, Z=2,79, p=0,0052).

Une différence significative entre la première et la seconde nuit sous placebo a également été mis en évidence, la première nuit sous placebo est significativement de plus courte durée que la seconde nuit sous placebo (Pla/Pla : 6h20±77min et Pla/cod-para : 7h18±83 min) (Test de Wilcoxon : Pla/Pla vs. Pla/cod-para : T=29, Z=2,016, p=0,043).

L'efficacité du sommeil (le rapport TST/DE) était significativement différente en fonction du traitement (F (16, 3)=9,075, p<0,05) (Figure 61).

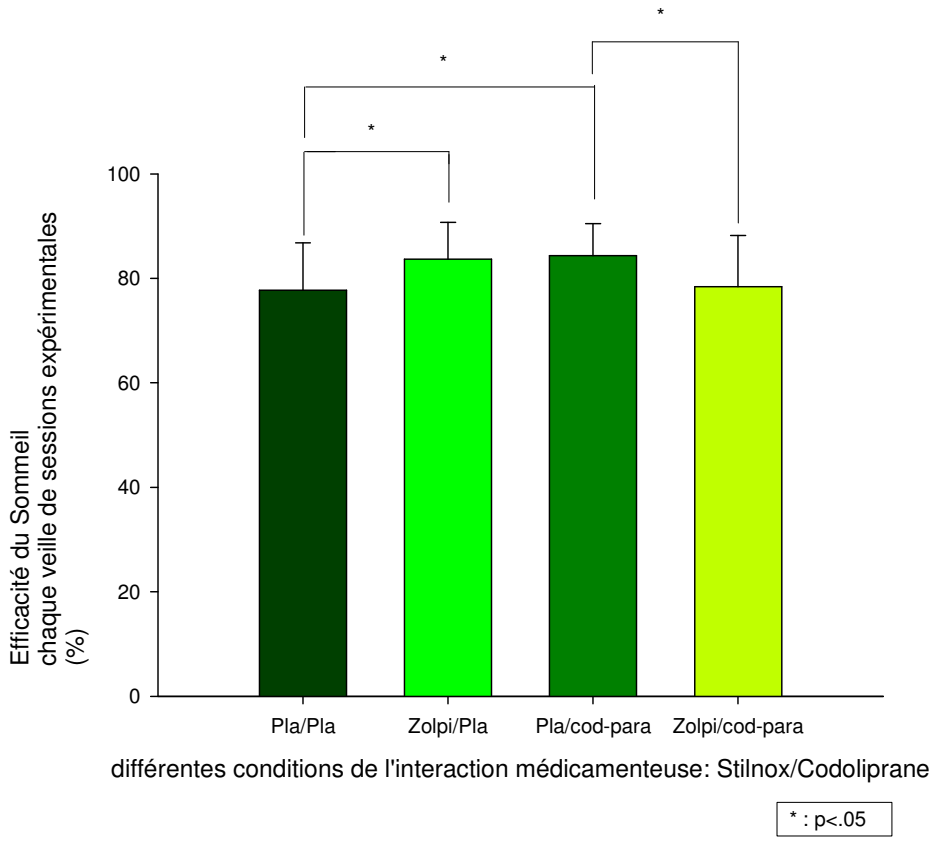


Figure 61 : Efficacité du sommeil à chaque veille de session expérimentale (%).

La distribution des efficacités du sommeil ne suivant pas une loi normale, le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé pour évaluer l'effet des traitements administrés.

L'efficacité des nuits de sommeil où les sujets se voyaient administrer un placebo était significativement différente qu'après l'administration d'une dose thérapeutique de Stilnox® (10mg zolpidem) (Test de Wilcoxon : Pla/Pla vs, Zolpi/Pla : T=17, Z=2,63, p=0,008 et Zolpi/cod-para vs, Pla/cod-para : T=29,5, Z=1,99, p=0,046).

Ces analyses révélaient également une différence significative entre la première et la seconde nuit sous placebo, la première nuit sous placebo est significativement « moins efficace » que la seconde nuit sous placebo (Test de Wilcoxon : Pla/Pla vs, Pla/cod-para : T=19, Z=2,53, p=0,01).

9.2.2 Analyse par séance.

L'ANOVA de Friedman ne montrait aucune différence significative (F (16, 3)=0,15, p=0,98), sur le temps total de sommeil des nuits la veille de chaque séance (Tableau 16).

Tableau 16 : Temps total de sommeil (TST) à chaque veille de séance expérimentale (en heures).

Séance expérimentale	Séance 1	Séance 2	Séance 3	Séance 4
TST de la veille	6h55±58 min	7h01±88 min	7h01±74 min	6h40±91 min

L'ANOVA de Friedman ne montrait aucune différence significative (F (16, 3)=2,77, p=0,42), sur l'efficacité du sommeil [rapport TST/DE] des nuits la veille de chaque séance (Tableau 17).

Tableau 17 : Efficacité du sommeil à chaque veille de séance expérimentale (%).

Séance expérimentale	Séance 1	Séance 2	Séance 3	Séance 4
Efficacité du sommeil (%)	81±6,98	80,52±9,2	82,79±6	79,76±11,36

9.3 Mesures subjectives.

9.3.1. Le score à l'échelle « Karolinska Sleepiness Scale » (KSS).

Rappel : échelle en neuf points allant de « très éveillé »=1 à « très endormi, très peu capable de réagir luttant contre le sommeil »=9.

Le score KSS observé après l'épreuve de conduite est présenté dans la figure qui suit.

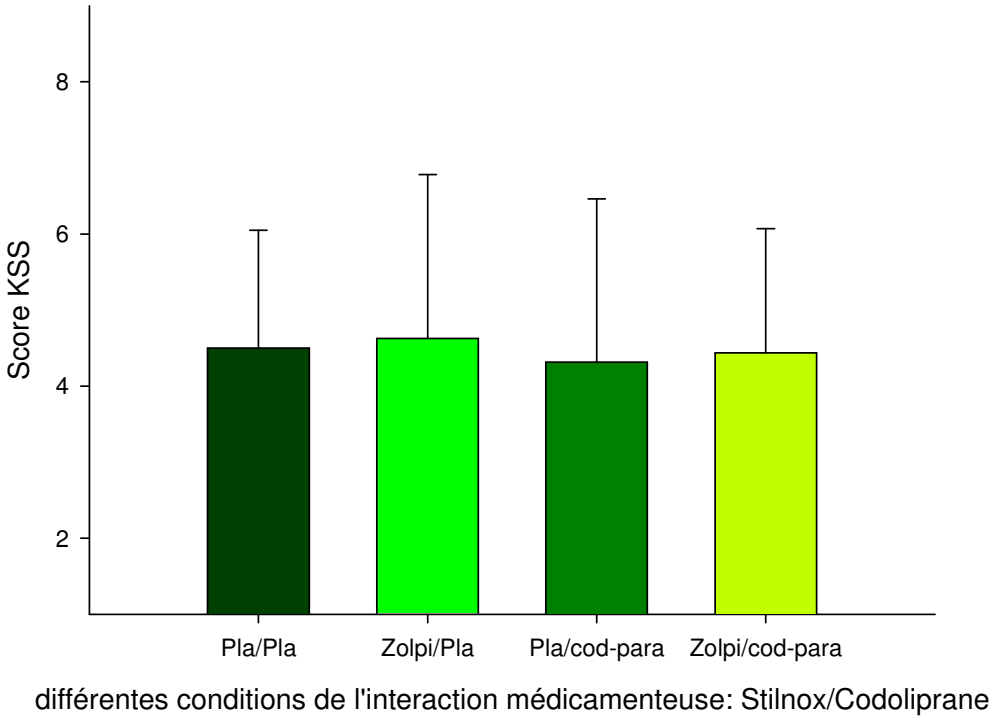


Figure 62 : Scores KSS en fonction des traitements administrés, après la conduite.

Les scores KSS n'étaient pas différents en fonction des traitements (F (16, 3)=0,094, p=0,99) (Figure 62).

9.3.2. Scores obtenus aux échelles visuelles analogiques.

Rappel : échelle horizontale de 100 mm allant entre deux adjectifs correspondants à des niveaux de vigilance ou d'éveil opposés.

9.3.2.1 Les scores des échelles visuelles analogiques en fonction des traitements administrés.

En moyenne, les scores des évaluations subjectives par les échelles visuelles analogiques (EVA) n'étaient pas significativement différents en fonction des traitements (F (3, 45)=0,53, p=0,66) (Figure 63), (*cf.* Annexes, Tableau 42, Tableau 43, Tableau 44 et Tableau 45, pages : 332, 333, 334 et 335).

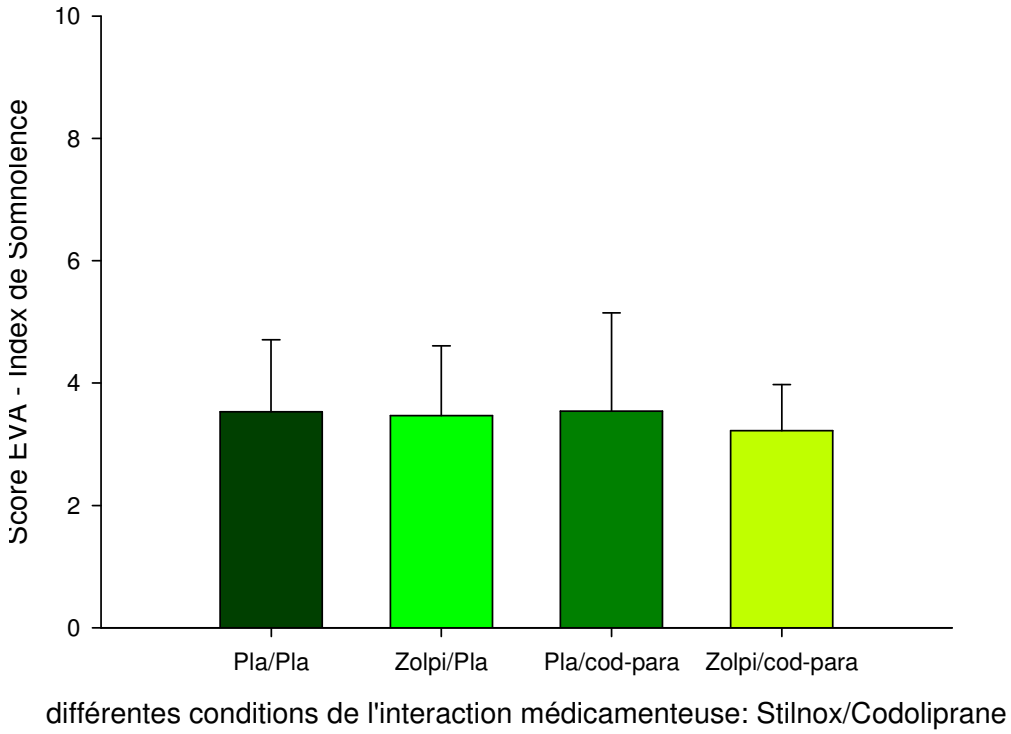


Figure 63 : Scores des échelles visuelles analogiques en fonction des traitements administrés.

9.3.2.2 Les scores des échelles visuelles analogiques en fonction du moment de passation.

Les scores des évaluations subjectives du niveau d'éveil par les EVA étaient significativement différents selon les moments où l'épreuve était soumise aux sujets, F (3, 45)=4,74, p<0,005 (Figure 64), (*cf.* Annexes, Tableau 46, Tableau 47, Tableau 48, Tableau 49 ; pages 336, 337, 338 et 339).

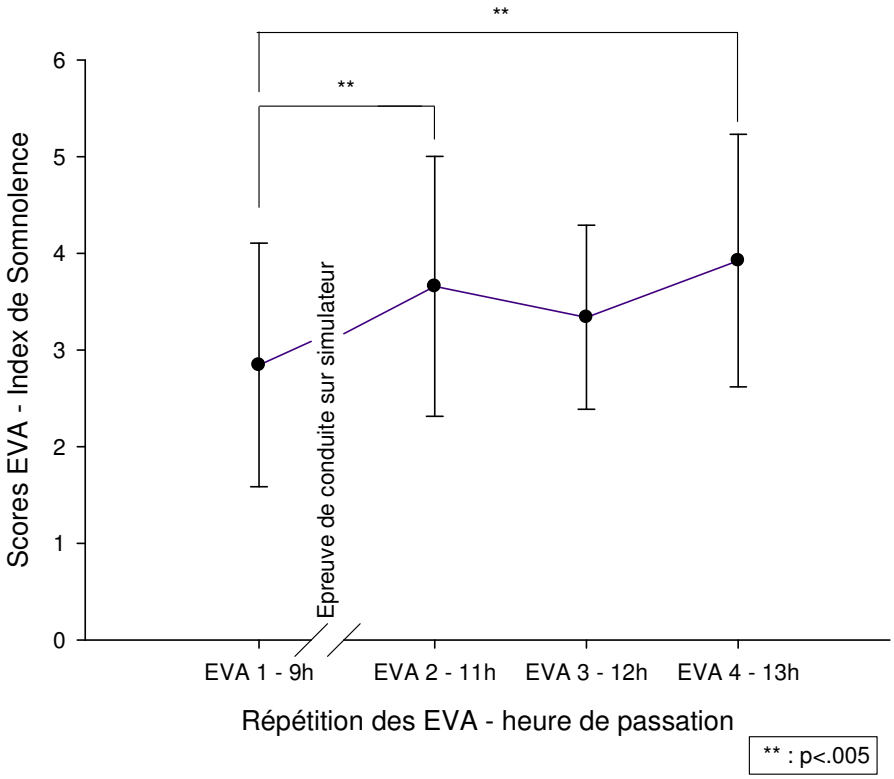


Figure 64 : Scores des échelles visuelles analogiques en fonction du moment de passation.

La distribution des scores des EVA suivant une loi normale, le test paramétrique de Tuckey a été utilisé pour évaluer l'effet des répétitions dans le temps (durée) de l'épreuve.

Ce test *post-hoc* a montré que ces scores étaient significativement plus importants après l'épreuve de conduite automobile par rapport aux scores avant l'épreuve de conduite (Test de Tuckey : EVA 2 (11h) vs. EVA1 (9h) p=0,0097). Après l'épreuve de conduite automobile, les scores des EVA ne variaient pas, mais la dernière évaluation était significativement supérieure

à la première évaluation au début de la matinée d'expérimentation (Test de Tuckey : EVA1 (9h) vs. EVA4 (13h) p=0,000832). (*cf.* p. 340 Tableau 50)

9.3.2.3 Les scores des échelles visuelles analogiques en fonction des traitements administrés et du moment de passation de l'épreuve : recherche d'une interaction.

Les traitements administrés n'interagissaient pas avec le moment de passation des EVA puisqu'aucune interaction traitement*temps n'a été observée par l'ANOVA [F (9, 135)=0,35, p=0,95 (Figure 65)].

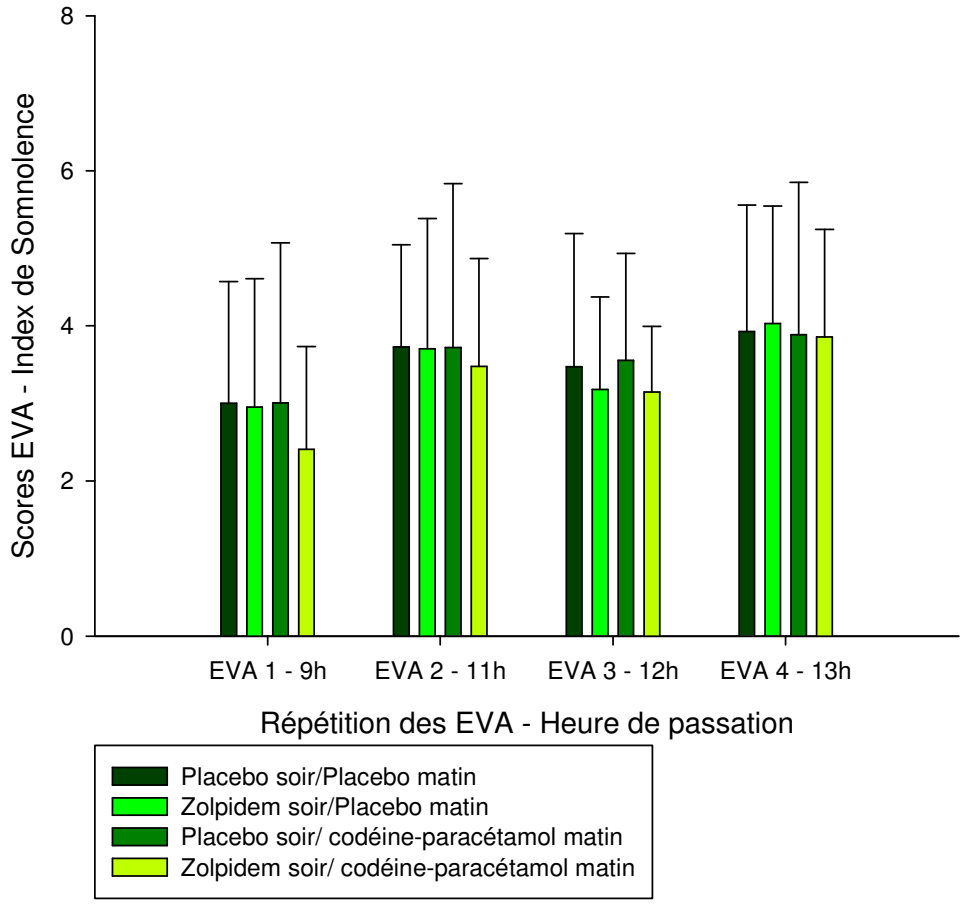


Figure 65 : Les scores des échelles visuelles analogiques en fonction des traitements administrés et du moment de passation.

9.3.3. Scores obtenus à l'auto-évaluation de la qualité de la performance de conduite.

Rappel : échelle verticale de 100 mm allant entre deux phrases d'évaluation correspondant à « J'ai très mal conduit » en bas l'échelle et « J'ai très bien conduit » en haut.

L'ANOVA de Friedman ne montrait pas de différence significative sur l'auto-évaluation de la qualité de la performance de conduite en fonction des traitements [F (16, 3)=0,093, p=0,99 (Figure 66)].

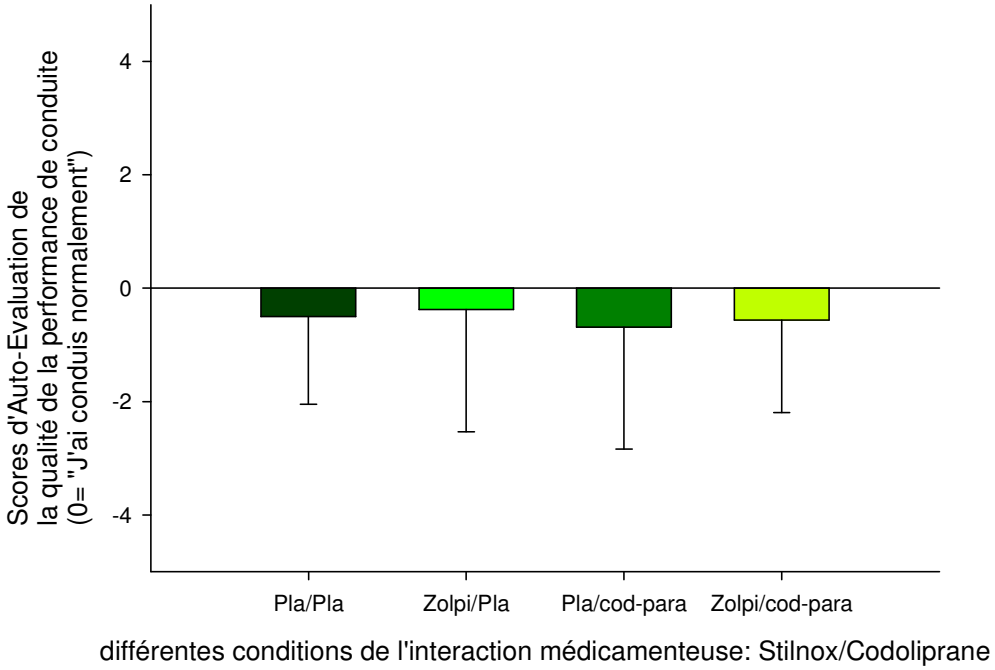


Figure 66 : Scores obtenus à l'auto-évaluation de la qualité de la performance de conduite.

9.4 Mesures objectives.

9.4.1 Concentrations sanguines de paracétamol et analyse toxicologique.

Rappel : L'analyse toxicologique est une analyse non exhaustive, souvent qualitative permettant d'évaluer une intoxication possible et sa sévérité. Elle permet de détecter la présence de toxique capable de perturber « le milieu intérieur » [433].

Nous avons recherchés lors de chaque session expérimentale les différents toxiques qui pourraient être détectés dans les urines et qui pourraient exclure les sujets du protocole.

Aucun des 16 sujets n'a été positif aux benzodiazépines, à l'alcool, aux amphétamines, au canabis, à la cocaïne et/ou aux opiacées. (Tableau 18)

Tableau 18 : Résultats globaux (pour les 4 séances) des analyses toxicologiques des urines des sujets de l'expérience 2.

Toxiques	Analyses	Seuils
Benzodiazépine	négatif	seuils de positivité = 100µg/l
Éthanol	non détecté	limite de détection = 0.1g/l
Amphétamines	négatif	seuils de positivité = 1000µg/l
Cannabis	négatif	seuils de positivité = 50µg/l
Cocaïne	négatif	seuils de positivité = 300µg/l
Opiacés	négatif	seuils de positivité = 300µg/l

Les prélèvements sanguins ont été recueillis et les concentrations plasmatiques de paracétamol sont présentées ci-dessous. (Tableau 19)

Tableau 19 : Concentration plasmatique de paracétamol après administration orale des différents traitements. (T1 : une heure après absorption, moment « théorique » du pic de concentration plasmatique du paracétamol (Cmax) ; T2 : prélèvement à la fin des sessions expérimentales)

	Placebo soir / Placebo matin		Zolpidem soir / Placebo matin		Placebo soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin		Zolpidem soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin		
	T1 (1h)	T2 (6h)	T1	T2	T1	T2	T1	T2	LD
Paracétamol (mg/l)	<1	<1	<1	<1	3,81 ±2,61	1,125 ±0,81	3,70 ±2,37	1,1 ±0,93	2mg/l

LD : Limite de Détection

En moyenne, les concentrations plasmatiques de paracétamol, à T1, n'étaient pas significativement différentes pour les deux sessions avec prise matinale de l'association codéine-paracétamol (Test de Tuckey p=0,88) (Tableau 19). (*cf.* p. 341 Tableau 51)

Nos analyses ont mis en évidence, une interaction significative entre les traitements administrés et les différentes heures de prélèvement (F (3, 39)=7,14, p<0,005). Les concentrations plasmatiques de paracétamol étaient significativement plus élevées entre T1 (une heure après absorption) et T2 (six heures après absorption) (F (1, 13)=18,77, p<0,005). (Figure 67)

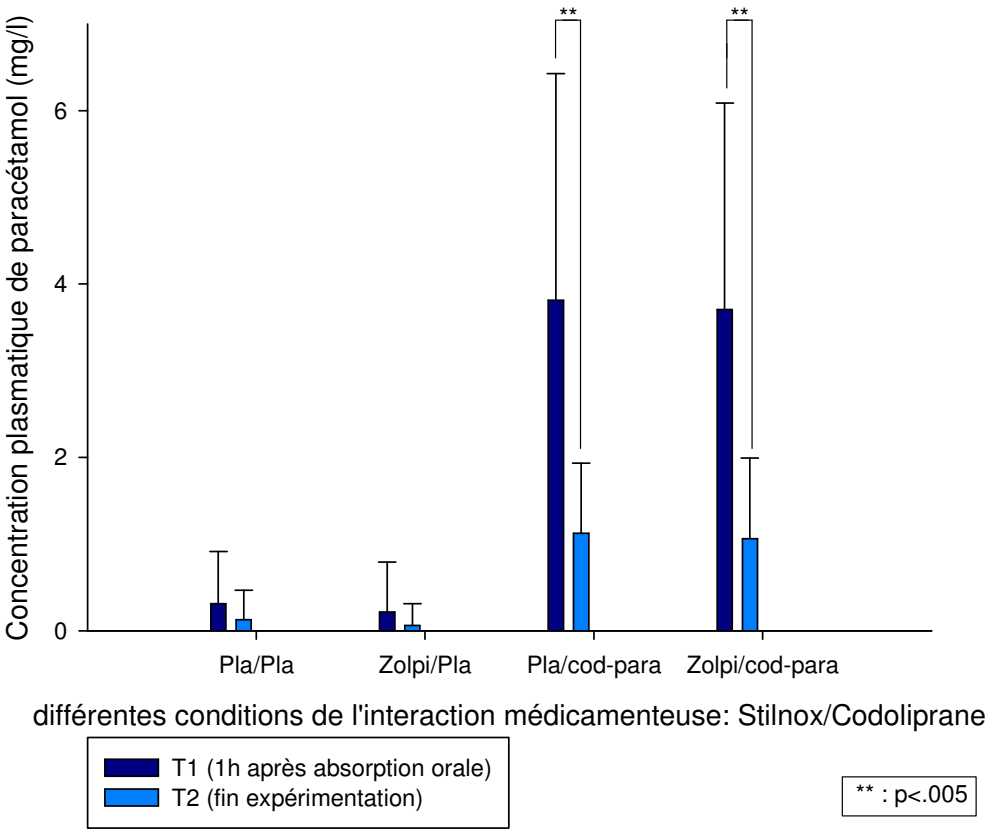


Figure 67 : Concentrations plasmatiques du paracétamol, en fonction des traitements et en fonction des heures de prélèvements (T1 et T2).

9.4.2 Le « Psychomotor Vigilance Task » (PVT).

Rappel : il s'agit d'une épreuve de temps de réaction simple d'une durée de 10 minutes. Les sujets doivent répondre le plus rapidement possible, en appuyant sur une touche, à l'apparition d'une cible au centre d'un écran.

9.4.2.1 Temps de réaction des sujets en fonction des traitements administrés.

Les temps de réaction moyens au *Psychomotor Vigilance Task* (PVT) n'étaient pas significativement différents selon les traitements administrés (F (3, 45)=1,12, p=0,35) (Figure 68).

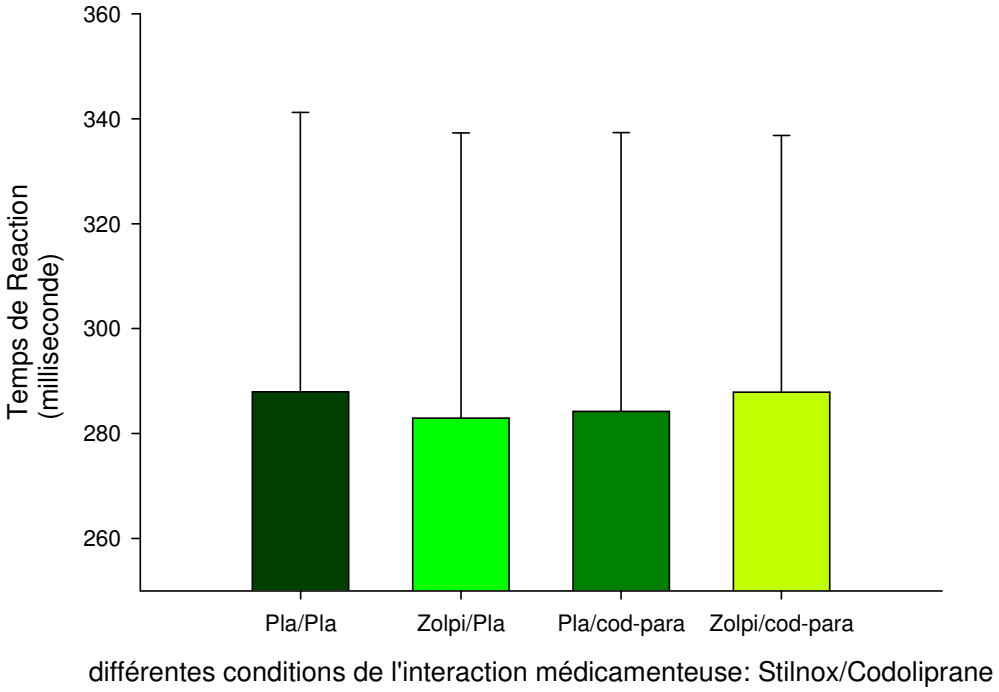


Figure 68 : Temps de réaction moyens, à l'épreuve du PVT en fonction des traitements administrés.

9.4.2.2 Variabilité du temps de réaction des sujets en fonction des traitements administrés.

Les écarts types des temps de réaction moyens au PVT n'étaient pas significativement différents selon les traitements administrés (F (3, 45)=1,091, p=0,36) (Figure 69).

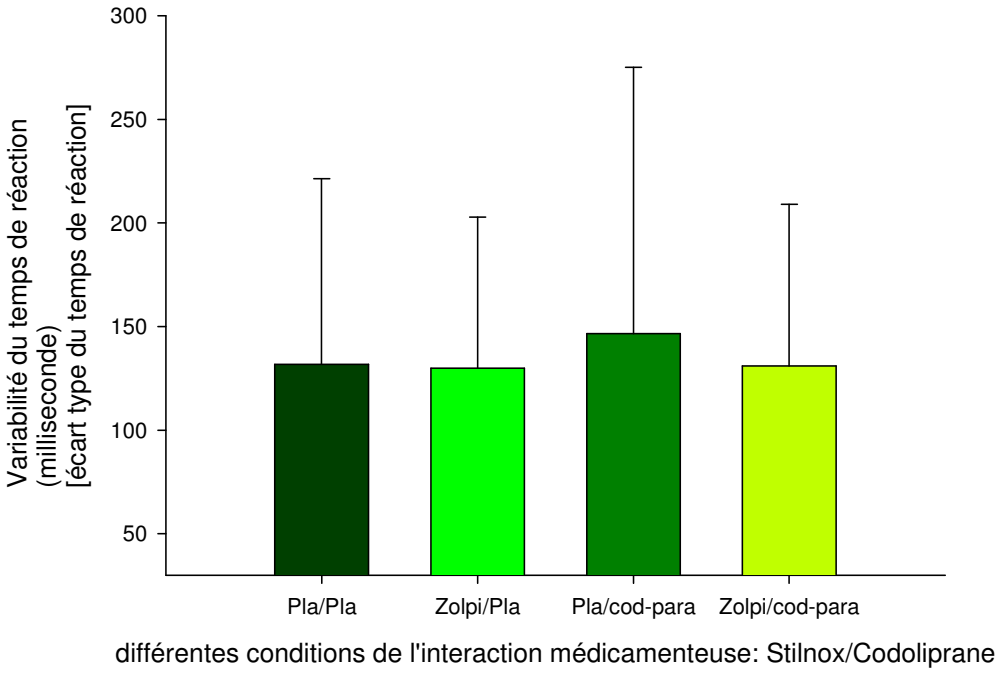


Figure 69 : Variabilité du temps de réaction des sujets en fonction des traitements administrés.

9.4.2.3 Le nombre de *lapses* en fonction des traitements administrés.

Les pourcentages de lapses (ou nombre de réponse avec un temps de réaction supérieur à 500ms) à chaque session expérimentale, quel que soit le traitement administré, étaient équivalents (Figure 70) (F (3, 45)=1,43, p=0,25).

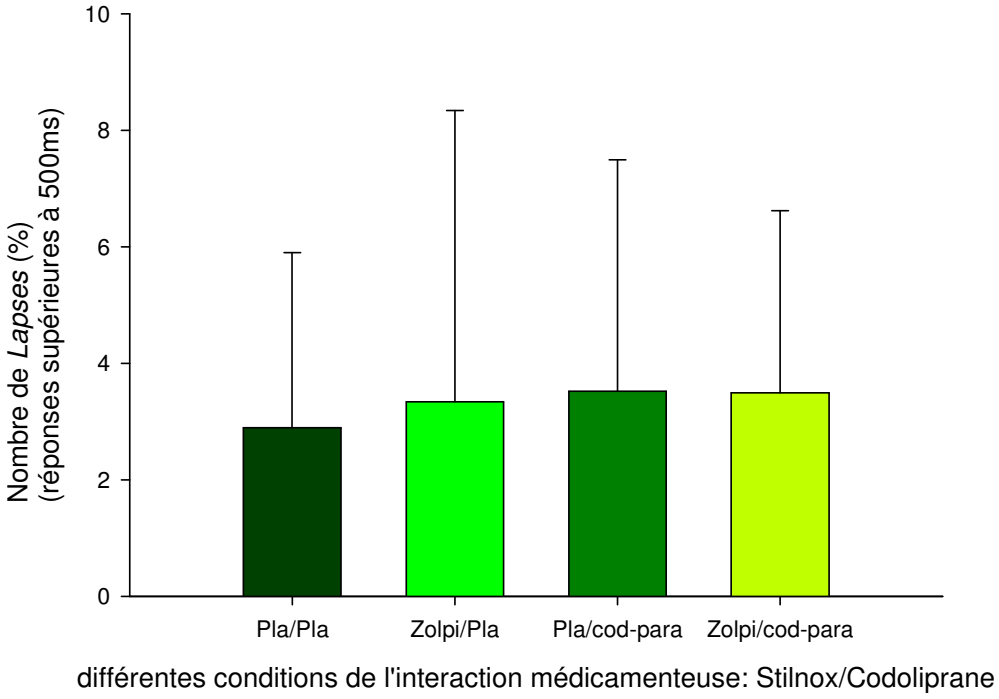


Figure 70 : Le nombre de lapses en fonction des traitements administrés.

9.4.3 L'« Attentional Network Test » (ANT).

Rappel : L'« Attentional Network Test » (ANT) permet d'évaluer en une seule épreuve, tous les réseaux et fonctions du modèle de l'attention développé par Posner et collaborateurs. Les trois réseaux attentionnels, qui composent le modèle de l'attention de Posner ont été largement, définis en termes anatomiques et fonctionnels. Ces fonctions impliquent l'alerte (« alertness »), l'orientation et l'attention exécutive.

9.4.3.1 Effets de chaque traitement sur les temps de réaction mesurés par l'ANT.

Dans nos premières analyses, nous avons traité chaque épreuve indépendamment les unes des autres en fonction des traitements administrés. Le Tableau 20 résume l'ensemble des résultats obtenus.

Tableau 20 : Moyenne des temps de réaction à l'ANT en fonction des traitements administrés pour chaque indice et chaque *flanker*. À l'extrémité droite du tableau, se trouve les temps de réaction pour chaque réseau attentionnel. (En rouge les temps de réaction significativement différents)

		Indices				Réseaux		
Traitements	*Flankers*	*No*	Centre	Double	Orienté	Alerte	Orientation	Exécutif
Pla/Pla	Congruent	573.5±91.42	555.8±100.06	545.9±95.36	505.3±99.02	42.2±24.66	59.9±27.86	80.1±37.45
Pla/Pla	INCongruent	644.1±101.90	649.7±112.17	627.8±93.79	570.2±112.30			
Pla/Pla	Neutre	568.8±99.85	550.2±95.58	521.9±69.16	498.1±78.54			
Zolpi/Pla	Congruent	613.2±106.06	599.7±125.21	562.8±94.84	544.3±101.88	52.7±34.65	63.4±24.09	130.9±152.23
Zolpi/Pla	INCongruent	698.8±132.99	745.7±238.56	700.4±185.85	603.4±152.35			
Zolpi/Pla	Neutre	622.4±125.47	591.5±120.52	568.4±99.17	538.2±97.46			
Pla/cod-para	Congruent	616.2±117.04	590.6±96.55	581.3±116.97	543±103.46	41.4±30.68	64.7±38.15	99.5±38.23
Pla/cod-para	INCongruent	714.5±120.21	709.8±127.64	684.9±127.67	615±114.43			
Pla/cod-para	Neutre	611.4±124.49	589.1±110.2	567.5±91.41	538.6±86.10			
Zolpi/cod-para	Congruent	613.1±126.83	582.3±109.08	581±116.2	531.7±111.9	38.8±22.9	55.5±29.26	95.2±42.23
Zolpi/cod-para	INCongruent	693.3±129.86	691.2±142.2	678.3±121.64	617.1±113.75			
Zolpi/cod-para	Neutre	593.7±87.53	582.9±103.89	556.7±88.7	529.6±87.73			

L'ANT est une épreuve qui repose sur les TR de sujets, dans ses conditions d'utilisations classiques, elle permet de comparer des groupes de sujets passant l'épreuve qu'une seule et unique fois.

Le principal résultat issu de l'ANT est le TR de chaque réseau.

Cependant L'ANT est une combinaison de la tâche de TR de Posner (1980) et la tâche de « flanker » d'Eriksen et Eriksen (1974), il est donc nécessaire dans un premier temps de vérifier pour chaque condition (traitements) de l'épreuve si nous retrouvons les effets classiques des deux tâche composant l'ANT s'est-à-dire :

- *pour la tâche de TR de Posner (1980) : une augmentation des TR pour les indices No et Centre, et,*
- *pour la tâche de « flanker » : une augmentation des TR pour les flankers INCongruent.*

Après une prise vespérale et matinale de placebo (Pla/Pla), nos analyses, sur les temps de réaction, ne mettaient pas en évidence d'interaction entre les *flankers* et les indices (F (6, 90)=1,93, p=0,084). Cependant, elles mettaient en évidence un effet significatif des indices (F (3, 45)=50,51, p=0,00001) et un effet significatif des *flankers* (F (2, 30)=87,15, p=0,00001). (Tableau 20)

Le test *post-hoc* de Tuckey a montré que les temps de réaction des doubles indices et des indices orientés étaient significativement plus courts que les temps de réaction des indices centrés et/ou des temps de réaction sans indices (*No*). (*cf.* p. 343 Tableau 53).

Le test de Tuckey a montré, également, que les temps de réaction pour les *flankers* incongruents étaient significativement plus importants que les temps de réaction pour les deux autres types de *flankers*. (*cf.* p. 343 Tableau 54)

Après une prise vespérale de zolpidem et une prise matinale de placebo (Zolpi/Pla), nos analyses, sur les temps de réaction, mettaient en évidence une interaction entre les *flankers* et les indices (F (6, 84)=3,02, p=0,01). Elles mettaient, également, en évidence un effet significatif des indices (F (3, 42)=43,16, p=0,00001) et des *flankers* (F (2, 28)=56,13, p=0,00001). (Tableau 20)

Ce test *post-hoc* de Tuckey a montré que les temps de réaction des doubles indices et des indices orientés étaient significativement plus court (Tableau 20) que les temps de réaction des indices centrés et/ou des temps de réaction sans indices (*No*). (*cf.* p. 343 Tableau 55)

Ce test a montré, également, que les temps de réaction pour les *flankers* incongruents étaient significativement plus importants que les temps de réaction pour les deux autres types de *flankers*. (*cf.* p. 343 Tableau 56)

Après une prise vespérale d'un placebo et une prise matinale de 20mg de codéine en association à 400mg de paracétamol (Pla/cod-para), nos analyses, sur les temps de réaction, mettaient en évidence une interaction entre les *flankers* et les indices (F (6, 90)=2,33, p=0,038). Elles mettaient, également, en évidence un effet significatif des indices (F (3, 45)=35,94, p=0,00001) et des *flankers* (F (2, 30)=123,54, p=0,00001). (Tableau 20)

Le test *post-hoc* de Tuckey a montré que tous les temps de réaction pour chaques indices étaient significativement différents. (*cf.* p. 344 Tableau 57)

Ce test a montré, également, que les temps de réaction pour les *flankers* incongruents étaient significativement plus importants que les temps de réaction pour les deux autres types de *flankers*. (*cf.* p. 344 Tableau 58)

Après une prise vespérale de zolpidem et une prise matinale de 20mg de codéine en association à 400mg de paracétamol (Zolpi/cod-para), nos analyses, sur les temps de réaction, mettaient en évidence une interaction entre les *flankers* et les indices (F (6, 90)=2,6, p=0,022). Elles mettaient, également, en évidence un effet significatif des indices (F (3, 45)=62,06, p=0,00001) et des *flankers* (F (2, 30)=70,17, p=0,00001). (Tableau 20)

Le test paramétrique de Tuckey a montré que tous les temps de réaction pour chaques indices étaient significativement différents. (*cf.* p. 344 Tableau 59)

Il a montré, également, que les temps de réaction pour les *flankers* incongruents étaient significativement plus importants que les temps de réaction pour les deux autres types de *flankers*. (*cf.* p. 344 Tableau 60)

9.4.3.2 Effets des traitements sur les réseaux attentionnels mesurés par l'ANT.

Nos analyses n'indiquaient aucune interaction entre les traitements administrés et les réseaux attentionnels mesurés par l'ANT (F (6, 84)=0,95, p=0,46) (Figure 71),[50] ni d'effet des traitements administrés (F (3, 42)=1,93, p=0,14). (Tableau 20)

Cependant, elles montraient des différences significatives entre les réseaux mesurés par l'ANT (F (2, 28)=11,19, p=0,00027). Ce résultat montre que l'ANT permet d'explorer les différents réseaux et est conforme aux résultats observés dans des conditions contrôle [399]. Il s'explique par le mode de calcul des temps de réaction des réseaux (*cf.* p. 345 Tableau 61, ainsi que p.160 Chapitre 7.4 méthodologie de l'ANT).

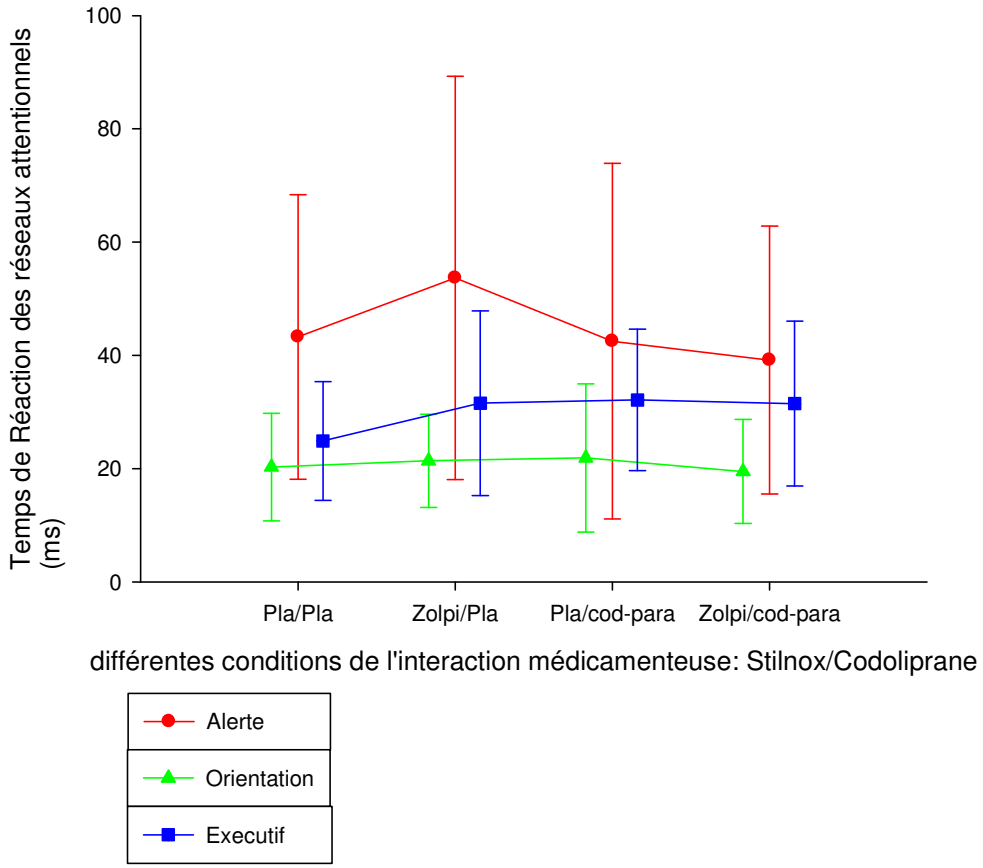


Figure 71 : Temps de réaction en fonction des réseaux attentionnels mesurés par l'ANT et en fonction des différents traitements administrés.

[50] Pour cette analyse, le sujet 5 présentait des temps de réaction « anormalement » longs, augmentant les écarts types. Nous avons pris le parti de le retirer.

9.4.3.3 Effets des traitements sur les réseaux attentionnels mesurés par l'ANT : approche corrélationnelle.

Rappel : En 2002, pour valider le paradigme de l'ANT, Fan et collaborateurs proposent d'effectuer des corrélations entre les différents réseaux mesurés par l'ANT. Ces corrélations permettent de vérifier qu'en répétant l'épreuve, cette dernière continue à mesurer les mêmes ''effets''.

Le Tableau 21 montre les différentes corrélations entre les mesures des trois réseaux attentionnels mesurés par l'ANT pour chaque session. Il inclut, également, des corrélations entre chaque réseau attentionnel et la moyenne des temps de réaction (combiné) pour chaque réseau.

Les corrélations apparaissent séparément pour chaque session. *Dans la condition contrôle l'absence de corrélation entre les différents réseaux permet d'estimer rapidement l'indépendance de chacun d'entre eux. Lors des répétitions de l'épreuve, les réseaux doivent être indépendant les uns des autres à chaque répétition, mais corrélé à la condition contrôle, cette corrélation à la condition contrôle permet d'estimer un eventuel effet test-retest.*

Dans la condition avec prise vespérale d'un placebo et prise matinale de placebo (Pla/Pla), il n'y avait aucune corrélation significative entre les réseaux attentionnels. *Ce résultat montre que l'ANT permet d'explorer les différents réseaux indépendants et est conforme aux résultats observés dans des conditions contrôle [399].*

Le Tableau 21 suggérait que notre épreuve de l'ANT était valide puisque chacune des sessions, avec placebo ou traitement, était significativement corrélée à la moyenne des temps de réactions (combiné) pour chaque réseau. *Ce résultat est conforme aux résultats observés dans des conditions contrôle [399].*

Le Tableau 21 montrait, également, que les différents traitements administrés aux sujets n'agissaient pas de la même façon sur les différents réseaux attentionnels mesurés par l'ANT.

La prise vespérale de 10mg de zolpidem et la prise matinale de placebo (Zolpi/Pla) semblaient avoir un effet sur l'Alerte (absence de corrélation significative entre Alerte Pla/Pla et Alerte Zolpi/Pla : r=0,38, p=0,14).

La prise vespérale d'un placebo et une prise matinale de 20mg de codéine en association à 400mg de paracétamol (Pla/cod-para) semblaient avoir un effet sur le réseau Exécutif (absence de corrélation significative entre le réseau Exécutif Pla/Pla et le réseau Exécutif Pla/cod-para : r=0,18, p=0,51 ; et absence de corrélation significative entre le réseau Exécutif Pla/cod-para et le réseau Exécutif Zolpi/Pla : r=0,24, p=0,37).

Une prise vespérale de 10mg de zolpidem et une prise matinale de 20mg de codéine en association à 400mg de paracétamol (Zolpi/cod-para) semblaient, également, avoir un effet sur le réseau Exécutif (absence de corrélation significative entre le réseau Exécutif Pla/cod-para et le réseau Exécutif Zolpi/cod-para : r=0,08, p=0,77 ; absence de corrélation significative entre le réseau Exécutif Pla/cod-para et le réseau Exécutif Zolpi/cod-para : r=0,08, p=0,75 ; absence de corrélation significative entre le réseau Exécutif combiné et le réseau Exécutif Zolpi/cod-para : r=0,29, p=0,27).

Tableau 21 : Corrélation entre les réseaux attentionnels et entre chaque session, en fonction des traitements administrés.

	Pla/Pla				Zolpi/Pla				Pla/cod-para				Zolpi/cod-para				Combiné	
	Alerte	Orientation	Executif	Moyenne	Alerte	Orientation	Executif	Moyenne	Alerte	Orientation	Executif	Moyenne	Alerte	Orientation	Executif	Moyenne	Alerte	Orientation
Pla/Pla																		
Orientation	0.18																	
Executif	-0.1	0.23																
Moyenne	0.55	0.36	-0.04															
Zolpi/Pla																		
Alerte	0.38	-0.11	0.008	0.13														
Orientation	0.23	0.54	0.02	0.49	0.22													
Executif	-0.22	-0.18	0.58	-0.05	0.04	0.03												
Moyenne	0.035	-0.16	-0.19	0.28	0.46	0.53	0.37											
Pla/cod-para																		
Alerte	-0.02	-0.33	-0.18	-0.3	0.52	0.31	0.11	0.58										
Orientation	0.27	0.37	-0.16	0.31	0.17	0.73	0.03	0.53	0.5									
Executif	0.25	-0.04	0.18	0.33	0.27	-0.12	0.24	0.05	-0.3	-0.33								
Moyenne	0.17	-0.22	-0.36	0.3	0.53	0.43	0.11	9.30E-01	0.57	0.52	0.09							
Zolpi/cod-para																		
Alerte	0.4	-0.22	-0.16	-0.13	0.66	0.21	0.11	0.49	0.77	0.38	0.2	0.57						
Orientation	0.02	0.39	-0.24	0.12	0.03	0.68	-0.28	0.2	0.44	0.77	-0.37	0.22	0.2					
Executif	0.23	0.19	0.37	0.25	0.18	0.37	0.08	0.02	0.17	0.45	0.08	0.004	0.09	0.4				
Moyenne	0.15	-0.16	-0.2	0.26	0.53	0.47	0.11	8.70E-01	0.64	0.63	0.02	9.50E-01	0.57	0.36	0.25			
Combiné																		
Alerte	0.49	-0.28	-0.26	-0.008	0.75	0.26	0.01	0.57	0.78	0.42	0.12	0.69	9.60E-01	0.22	0.11	0.68		
Orientation	0.15	0.6	-0.05	0.33	0.07	8.80E-01	-0.009	0.43	0.37	9.10E-01	-0.24	0.36	0.25	8.60E-01	0.43	0.46	0.24	
Executif	0.15	0.2	0.77	0.29	0.22	0.38	0.65	0.21	0.12	0.26	0.29	0.01	0.16	0.07	0.61	0.17	0.09	0.32

Valeurs de: r

Rouge: p<.05

Le Tableau 21 confirmait, également, que les réseaux attentionnels mesurés, avec placebo ou traitement, étaient indépendants. Aucun des réseaux attentionnels mesurés n'était significativement corrélé entre eux. *Ce résultat est conforme aux résultats observés dans des conditions contrôle [399].*

Nos analyses ne mettaient en évidence qu'une seule exception avec une corrélation significativement positive entre l'Alerte et l'Orientation après administration d'une dose vespérale d'un placebo et d'une dose matinale de 20mg de codéine en association à 400mg de paracétamol (Pla/cod-para) ($r=0,5$, $p<0,05$).

9.4.4 Les tests papier-crayon : le code de la WIAS et l'épreuve de barrages de Zazzo.

Rappel : L'épreuve des codes de la WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) consiste à compléter un ensemble de cases vides à l'aide de signes en fonction du chiffre correspondant, dans un temps limité de 120 secondes. Cette épreuve évalue les capacités visuo-constructives, la vitesse de traitement de l'information, l'automatisation d'une procédure, l'attention, et les capacités motrices.

Le test de barrages de Zazzo a été conçu afin d'évaluer le contrôle psychomoteur et attentionnel. Il consiste à effectuer le barrage d'un signe cible mélangé parmi d'autres signes distracteurs ayant un ou plusieurs traits communs avec le signe cible. En explorant la feuille ligne par ligne, de gauche à droite le sujet doit barrer un maximum de signe cible en un minimum de temps.

9.4.4.1 Effets des traitements administrés sur les variables mesurées lors de l'épreuve des codes de la WAIS.

Le nombre total de réponses et le nombre total de réponses correctes à chaque session expérimentale, quel que soit le traitement administré, était équivalent (Tableau 22), (respectivement F (3, 45)=2,02, p=0,125 et F (3, 45)=1,99, p=0,129).

Le nombre d'erreurs et le nombre d'oublis à chaque session expérimentale, quel que soit le traitement, était proche de zéro (Tableau 22). L'ANOVA de Friedman ne montrait pas de différence significative (respectivement F (16, 3)=1,91, p=0,59 et F (16, 3)=2, p=0,57).

Tableau 22 : Récapitulatif des moyennes obtenues, dans les différentes conditions expérimentales, aux variables de l'épreuve des codes de la WAIS.

Session expérimentale	Placebo soir / Placebo matin	Zolpidem soir / Placebo matin	Placebo soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin	Zolpidem soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin	ANOVA
Nombre total de réponses	83,44±9	79,87±11,89	79,5±15,64	82,75±11,93	p=.125
Nombre total de réponses correctes	83±8,90	79,62±12,14	79,19±15,9	82,43±12,13	p=.129
Nombre d'erreurs	0,125±0,34	0,06±0,25	0,19±0,4	0,19±0,5	p=.59
Nombre d'oublis	0	0,19±0,54	0,125±0,5	0,125±0,5	p=.57

9.4.4.2 Effets des traitements administrés sur les variables mesurées lors de l'épreuve de barrages de Zazzo.

Nos analyses ne suggéraient aucun effet délétère des traitements sur les paramètres de l'épreuve de barrages de Zazzo : *cf*. Tableau 23.

Tableau 23 : Récapitulatif des moyennes obtenues, dans les différentes conditions expérimentales, aux variables de l'épreuve de barrages de Zazzo.

Traitements / Résultats	Placebo soir / Placebo matin	Zolpidem soir / Placebo matin	Placebo soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin	Zolpidem soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin	ANOVA
Temps Partie 1 (sec)	20,71±4,95	20,71±4,30	21,91±6,5	20,19±5,19	p=.52
Temps Partie 2 (sec)	21,3±4,71	23,23±7	23,34±5,48	20,9±6,19	p=.403
Temps Partie 3 (sec)	18,97±3,21	18,81±3,52	19,9±4,26	25,02±18,16	p=.91
Temps Total (sec)	60,98±11,64	62,76±10,82	65,12±14,92	66,33±22	p=.54
Oublis	1±1,82	1±0,96	0,8±1,04	0,8±1,75	p=.91
Erreurs	0	0	0	0	
Nombre de réponses correctes /40	38,68±2,05	39±,96	39,18±1,04	39,18±1,75	p=.70
Nombre de réponses correctes /29	27,87±1,62	28±0,83	28,43±0,89	28,31±1,53	p=.57
Temps /29 (sec)	42,01±9,01	43,94±9,95	45,26±11,36	41,09±10,62	p=.13

9.4.5 La tâche de conduite primaire.

Rappel : il s'agit d'une épreuve de conduite automobile sur simulateur à base fixe. Les sujets doivent rouler sur « une deux fois deux voies » en essayant de maintenir leur trajectoire et en veillant au maintien d'une vitesse constante, La vitesse à maintenir ainsi que la trajectoire sont imposées dans la consigne de départ.

9.4.5.1 Paramètres en lien avec le contrôle et le maintien de la trajectoire, en fonction des traitements administrés.

Les positions moyennes du véhicule sur la voie de droite n'étaient pas significativement différentes selon les traitements administrés aux sujets (F (3, 45)=2,04, p=0,12) (Figure 72).

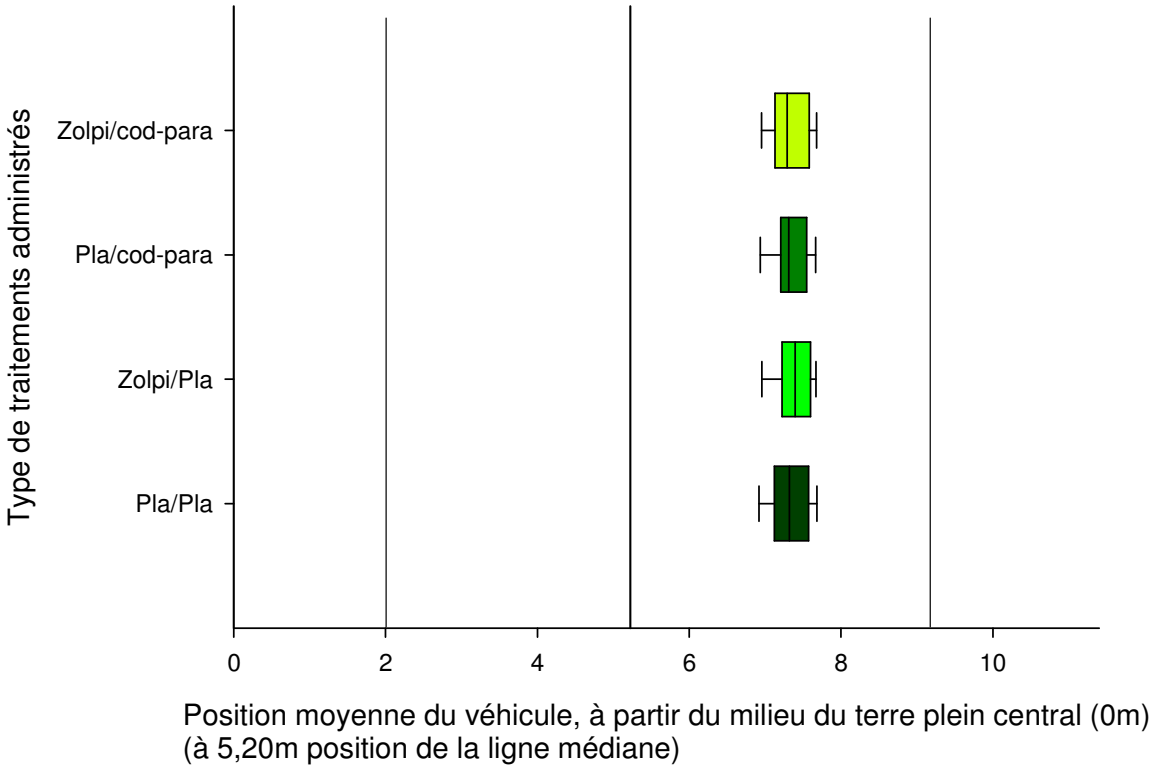


Figure 72 : Position moyenne du véhicule, pour chaque session expérimentale, en fonction des types de traitements administrés.

L'écart type de la position latérale (SDLP) pour chaque session expérimentale avait des amplitudes significativement différentes en fonction des types de traitements administrés (F (16, 3)=3,28, p<0,05) (Figure 73).

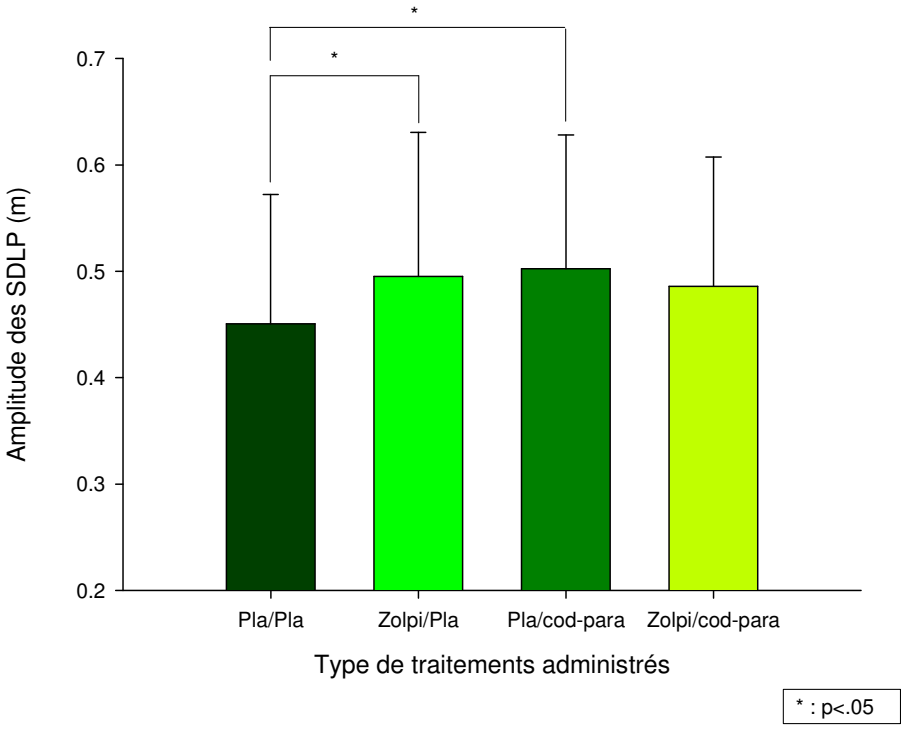


Figure 73 : Amplitude des écarts types de la position latérale (SDLP), pour chaque session expérimentale, en fonction des types de traitements administrés.

Le test *post-hoc* de Dunnett a révélé que l'amplitude des SDLP étaient significativement plus importante avec l'effet résiduel de 10mg de zolpidem (0,50±0,14m) par rapport à la condition Placebo (Pla/Pla) (Test de Dunnett p<0,05). Cette analyse a, également, montré que l'amplitude des SDLP étaient significativement plus importante avec l'effet aigu de l'association codéine-paracétamol (0,50±0,13m) par rapport à la condition Placebo (Pla/Pla) (Test de Dunnett p<0,05). Cependant, cette analyse ne montre pas d'effet de l'interaction, du zolpidem pris la veille au soir et de l'association codéine-paracétamol prise le lendemain matin, sur l'amplitude des SDLP par rapport à la condition Placebo (Pla/Pla) (Test de Dunnett p=0,13).

Nous avons calculé la puissance observée du test statistique effectué. Ce calcul exprime la probabilité que nous avions de détecter une différence entre les quatres groupe comme

significative. La puissace observée est égale à .712 ; nous avions donc environ 71% de chance de détecter une différence significative.

Pour le nombre de sorties de voie et le nombre de sorties de route, l'ANOVA de Friedman montrait un effet significatif (F (3, 16)=8,66, p<0,05) des traitements administrés (Figure 74).

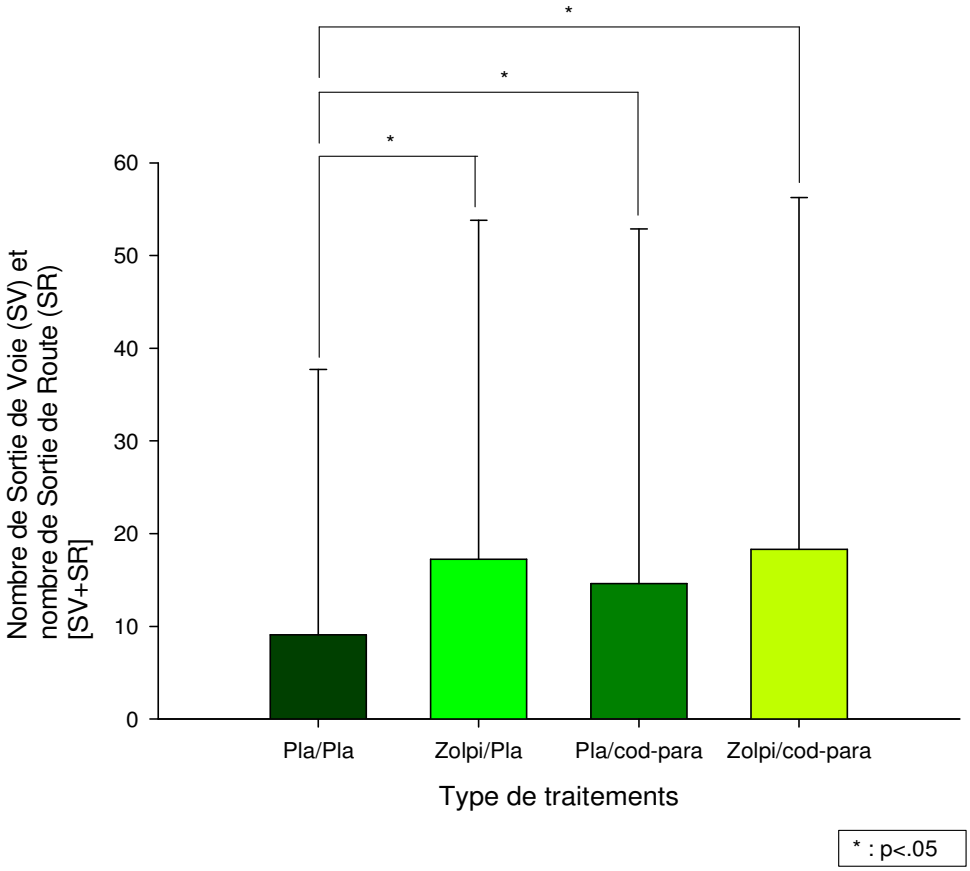


Figure 74 : Nombre de sortie de voie et nombre de sortie de route, pour chaque session expérimentale, en fonction des types de traitements administrés.

La distribution des sorties de voie et des sortie de routes ne suivant pas une loi normale, le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé pour évaluer l'effet des traitements administrés. Ainsi, le nombre de sortie de voies et de sortie de routes étaient significativement plus important après chaque traitement par rapport à la condition Placebo (Pla/Pla) (Tests de Wilcoxon : Pla/Pla vs. Zolpi/Pla T=5,5, Z=2,63, p=0.0085 ; Pla/Pla vs. Pla/cod-para T=5, Z=2,67, p=0.008 ; Pla/Pla vs. Zolpi/cod-para T=10,5, Z=2, p=0.045).

9.4.5.2 Paramètres en lien avec le contrôle et le maintien de la vitesse, en fonction des traitements administrés.

La vitesse moyenne n'était pas significativement différente selon les traitements administrés, (F (3, 42)=0,83, p=0,48) (Figure 75).[51]

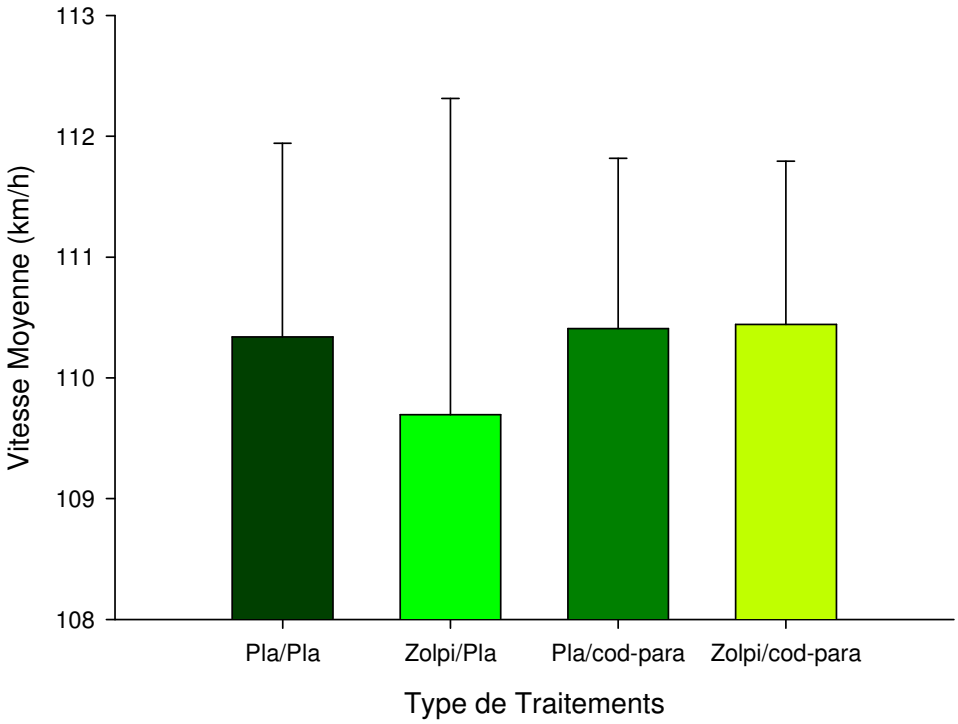


Figure 75 : Vitesse moyenne, pour chaque session expérimentale, en fonction des traitements administrés.

Nous avons calculé la puissance observée du test statistique effectué. Ce calcul exprime la probabilité que nous avions de détecter une différence entre les quatres groupe comme significative. La puissace observée est égale à .308 ; nous avions donc environ 30% de chance de détecter une différence significative.

[51] Pour cette analyse, le sujet 1 présentait dans la condition Pla/cod-para une vitesse moyenne 10 kilomètre/heure au dessus de la vitesse demandée dans la consigne, augmentant les écarts types. Nous avons pris le parti de le retirer.

Pour les écarts types de la vitesse, l'ANOVA ne montrait pas d'effet significatif des traitements administrés (F (3, 39)=2,09, p=0,11) (Figure 76).[52]

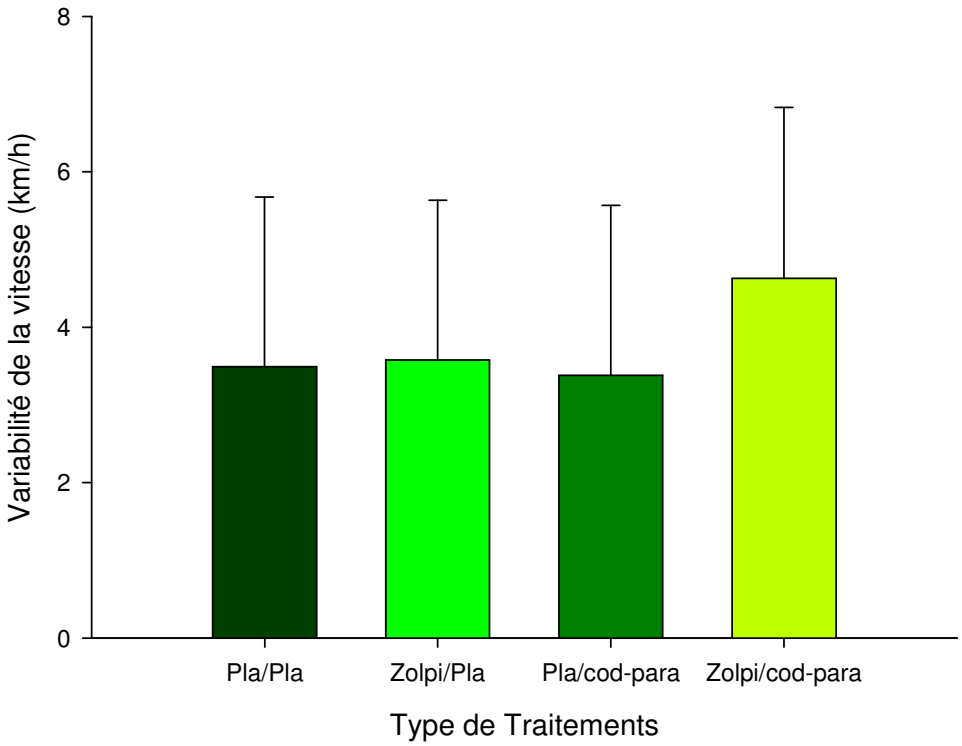


Figure 76 : Variabilité de la vitesse, pour chaque session expérimentale, en fonction des différents traitements administrés.

[52] Pour cette analyse, les sujets 1 et 4 présentaient respectivement dans les conditions Pla/cod-para et Zolpi/Pla des valeurs extrêmes, augmentant les écarts types. Nous avons pris le parti de les retirer.

9.4.6 L'électroencéphalographie.

Rappel : Les valeurs correspondantes aux puissances spectrales calculé sur des enregistrements de trois minutes Yeux Ouverts (YO) puis trois minutes Yeux Fermés (YF).

L'analyse des données électroencéphalographiques a été effectuée sur 14 sujets (au lieu de 16), les enregistrements de 2 sujets étant inexploitables (problèmes rencontrés durant les enregistrements EEG).

L'analyse des données électroencéphalographiques a été réalisée en comparant les situations avant et après la conduite monotone pour les enregistrements effectués yeux ouverts et yeux fermés. Les analyses des puissances spectrales portent, principalement, sur les fréquences Thêta (3,91Hz-7,42Hz), Alpha (7,42Hz-12,50Hz), Sigma (12,50Hz-14,06Hz) et Bêta (14,1Hz-30,2Hz) (cf. p. 154 Tableau 7).

Cette analyse avait pour objectif de vérifier que la tâche de conduite dans un environnement monotone a eu les effets escomptés sur l'éveil en comparant les situations avant et après la conduite (analyse dans la condition Placebo), et de déterminer si les différents psychotropes administrés ont un effet sur l'éveil (analyse par traitement administré, en particulier l'interaction, du zolpidem pris la veille au soir et de l'association codéine-paracétamol prise le lendemain matin).

Une seconde analyse, *exploratoire*, portera sur les différents indices d'éveil que nous avons relevé dans la littérature (cf. p. 315 Tableau 31). Ainsi que l'indice alpha1/alpha2 qui indique une modification s'opérant au sein de la bande Alpha. Une augmentation de ce rapport (α1/α2) traduirait une dégradation du niveau d'éveil [179].

Nous nous sommes intéressés qu'aux électrodes postérieures (les moins artefactées par les mouvements oculaires) : O1-O2, C3-C4 et T3-T4. Après l'enregistrement, nous avons créé artificiellement les dérivations C3-O1, C3-T3, T3-O1 pour l'hémisphère gauche et les dérivations C4-O2, C4-T4 et T4-O2 pour l'hémisphère droit, afin d'évaluer l'éveil inter-hémisphérique. (Figure 77)

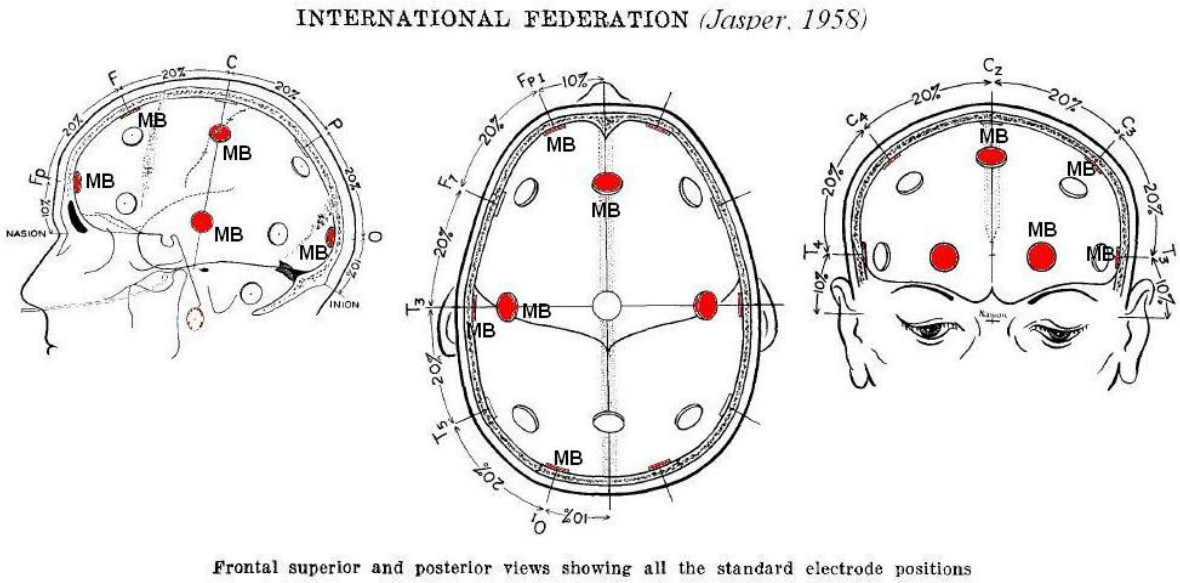


Figure 77 : Position des électrodes selon le système international 10-20. Dessin original issu de l'article de Jasper, en 1958 (p. 372). (En rouge les électrodes que nous utilisons)

9.4.6.1 Effet de la durée de la conduite sur l'éveil en condition placebo : comparaison des spectres YO1/YO2 et YF1/YF2

a) Puissance spectrale Yeux Ouverts : YO1/YO2, condition placebo

Pour les enregistrements YO1 et YO2 dans la condition placebo, après le rejet d'artefact, le nombre de sujets exploitables fut réduit à : n=11 pour YO1 Pla/Pla (premier enregistrement vers 9h) et n=9 pour YO2 Pla/Pla (second enregistement une heure après YO1 vers 10h)

Ces premières analyses Yeux Ouverts ont pour objectif d'évaluer un éventuel effet de la durée de la tâche (une heure de conduite monotone).

- Pour chaque électrode

La durée de la conduite n'a pas modifié l'EEG pour la condition Yeux Ouvert (YO), en condition Placebo. Il n'y avait pas de différence significative entre le premier enregistrement [YO1] avant l'épreuve de conduite et le second enregistrement après l'épreuve de conduite [YO2] (Figure 78). (Des comparaisons, pour chaque électrode et chaque spectre de fréquence, ont été effectué à l'aide de Test de Wilcoxon)

- Pour chaque hémisphère

Nos analyses, à partir des dérivations intra-hémisphériques que nous avons calculées, n'ont relevé aucune différence significative entre les enregistrements avant [YO1] et après [YO2] l'épreuve de conduite (Figure 79).

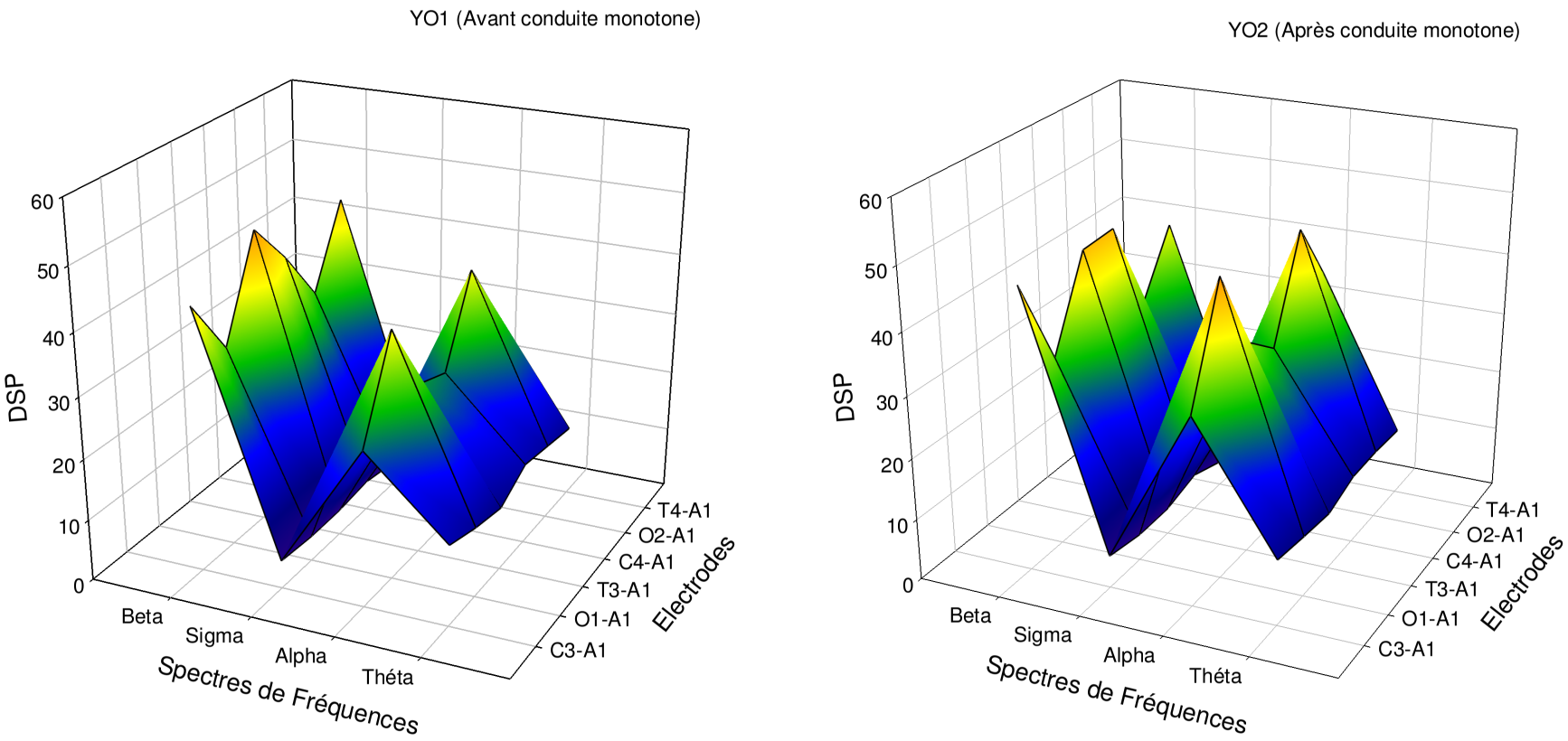


Figure 78 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque électrode, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts (YO1) avant la conduite monotone et (YO2) après la conduite monotone en condition placebo.

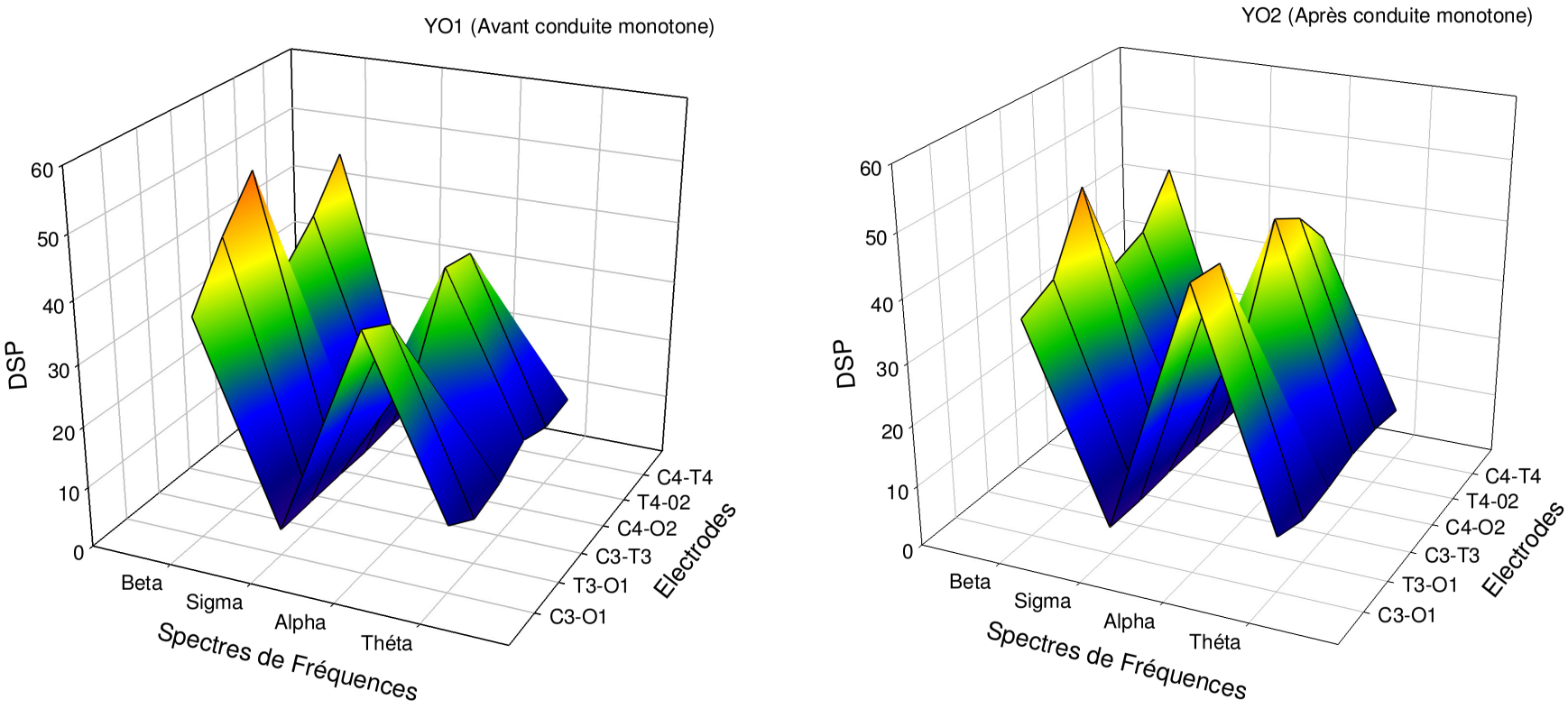


Figure 79 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque dérivation, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts (YO1) avant la conduite monotone et (YO2) après la conduite monotone en condition placebo.

b) Puissance spectrale Yeux Fermés : YF1/YF2, condition placebo

Pour les enregistrements YF1 et YF2 dans la condition placebo, après le rejet d'artefact, le nombre de sujets exploitables fut réduit à : n=13 pour YF1 Pla/Pla (premier enregistrement vers 9h) et n=11 pour YF2 Pla/Pla (second enregistement une heure après YF1 vers 10h)

Ces premières analyses Yeux Fermés ont pour objectif d'évaluer un éventuel effet de la durée de la tâche (une heure de conduite monotone).

- Pour chaque électrode

Comme pour la condition Yeux Ouvert, nos analyses n'ont relevé aucun effet de la durée de la conduite, en condition placebo sur les enregistrements Yeux Fermés (YF). Il n'y avait pas de différence significative entre le premier enregistrement [YF1] avant l'épreuve de conduite et le second enregistrement après l'épreuve de conduite [YF2]. (Figure 80) (Des comparaisons, pour chaque électrode et chaque spectre de fréquence, ont été effectué à l'aide de Test de Wilcoxon)

- Pour chaque hémisphère

Nos analyses, à partir des dérivations intra-hémisphériques que nous avons calculées, n'ont relevé aucun effet statistique de la durée de la conduite, en condition placebo sur les enregistrements Yeux Fermés (YF1 vs. YF2). (Figure 81)

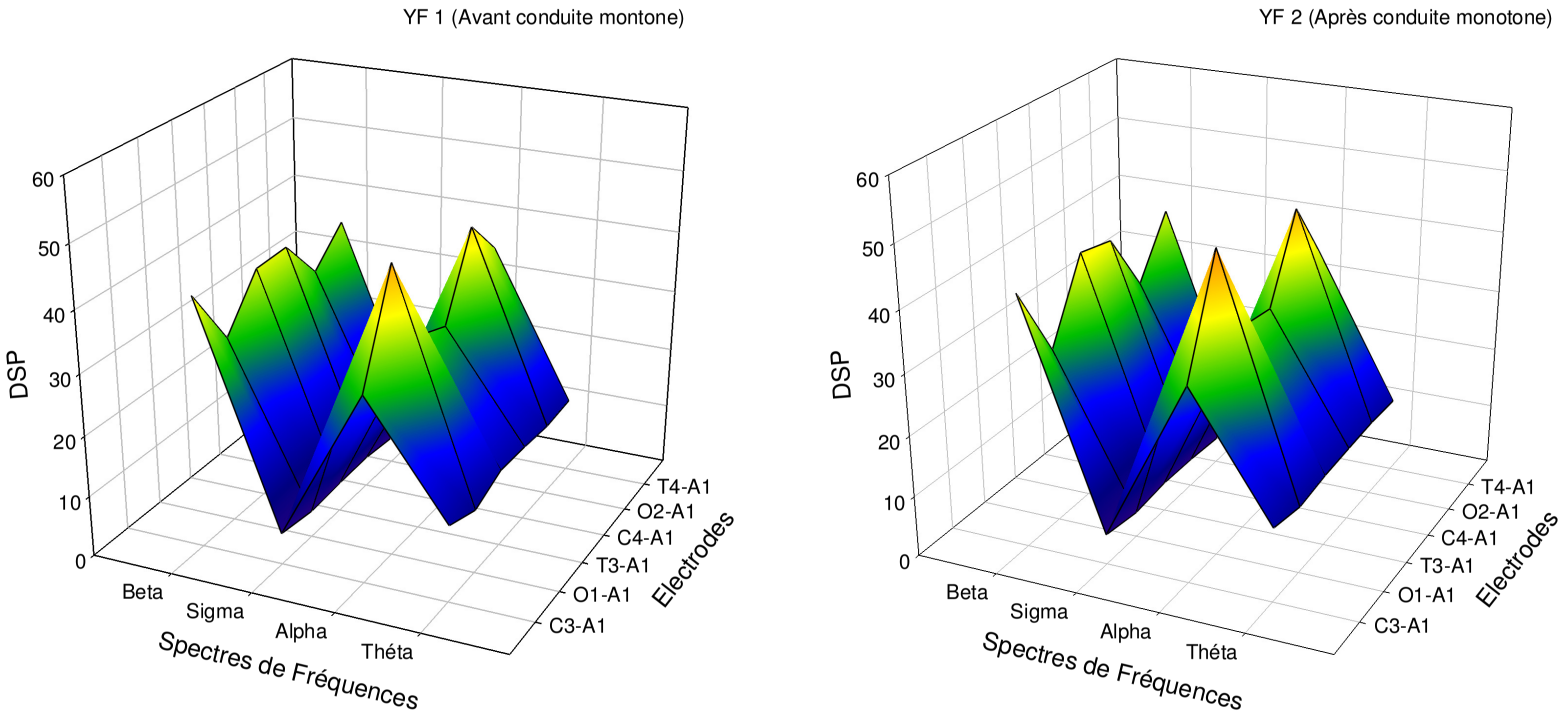


Figure 80 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque électrode, lors de l'enregistrement Yeux Fermés (YF1) avant la conduite monotone et (YF2) après la conduite monotone en condition placebo.

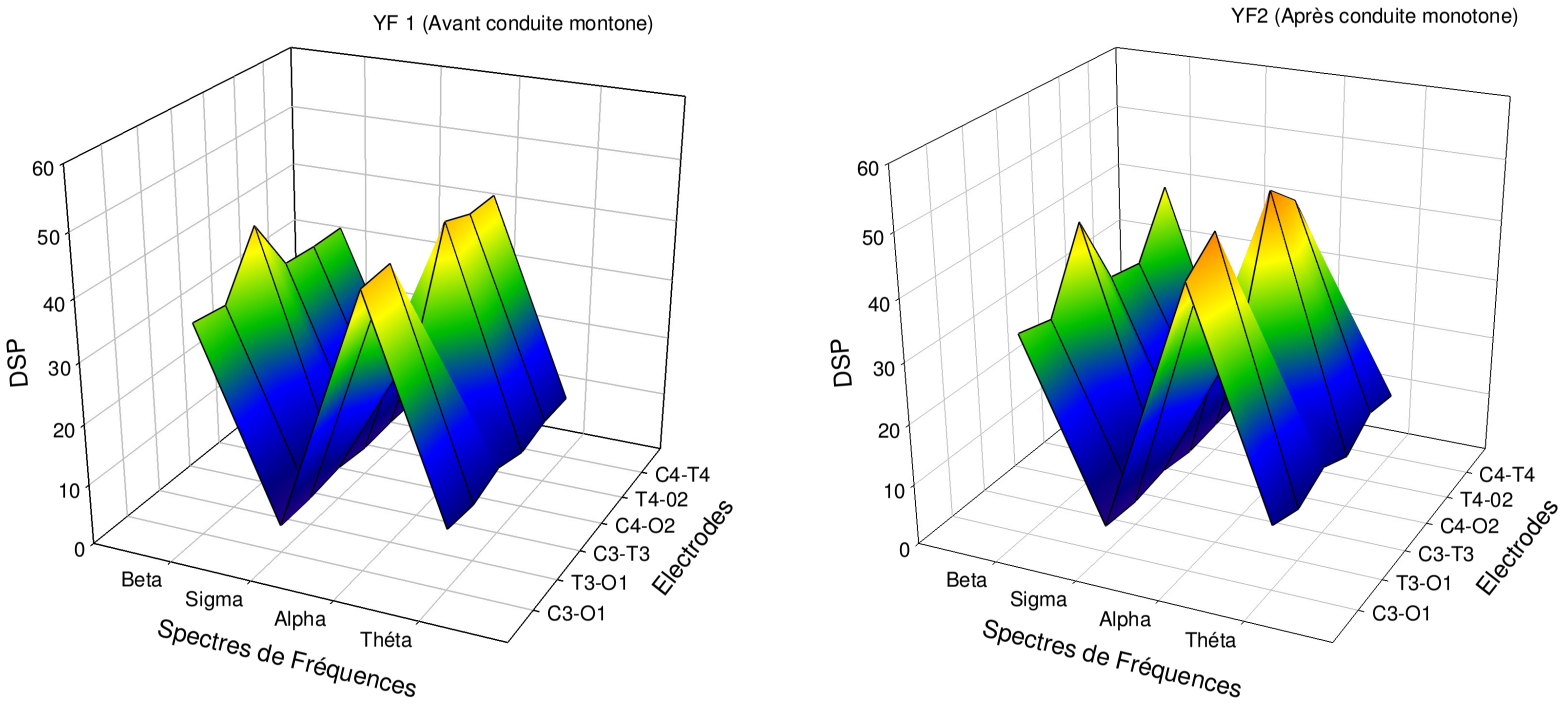


Figure 81 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque dérivation, lors de l'enregistrement Yeux Fermés (YF1) avant la conduite monotone et (YF2) après la conduite monotone en condition placebo.

9.4.6.2 Effet de l'interaction médicamenteuse Stilnox®-Codoliprane® sur l'éveil : comparaison des spectres YO placebo et YO Zolpi/cod-para

Pour les analyses sur l'effet du traitement, nous nous sommes uniquement intéressés aux enregistrements Yeux Ouverts (YO), qui étaient les enregistrements les moins artefactés par les mouvements oculaires. *Ce faible taux de mouvements oculaires, lors de ce type d'enregistrement, provient de la consigne où il était demandé au sujet de fixer un point « imaginaire » en face d'eux.*

a) Puissance spectrale, lors des enregistrements Yeux Ouverts : YO1/YO1, Zolpi/Cod-para vs. placebo

Pour les premiers enregistrements Yeux Ouverts dans la condition placebo et la condition Zolpidem/Codéine-paracétamol, après le rejet d'artefact, le nombre de sujets exploitables fut réduit à : n=11 pour YO1 Pla/Pla (premier enregistrement vers 9h) et n=12 pour YO1 Zolpi/Cod-para.

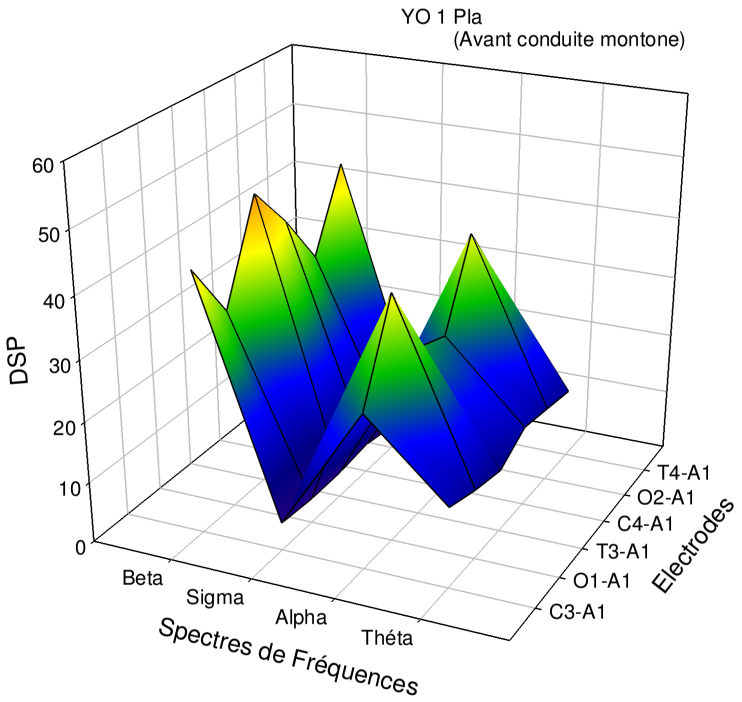
Ces premières analyses (Yeux Ouverts) ont pour objectif d'évaluer l'effet résiduel du Zolpidem et son éventuel interaction avec l'association Codéine-paracétamol au moment de l'effet aigu de cette association [Cmax de l'association codéine-paracétamol].

- Pour chaque électrode

Nos analyses n'ont relevé aucun effet des traitements administrés sur le premier enregistrement Yeux Ouverts (YO1). Il n'y avait pas de différence significative entre l'enregistrement sous placebo [YO1Pla] et l'enregistrement sous l'effet de 10mg de zolpidem pris la veille au soir et 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol pris le lendemain matin. [YO1Zolpi/cod-para]. (Figure 82) (Des comparaisons, pour chaque électrode et chaque spectre de fréquence, ont été effectué à l'aide de Test de Wilcoxon)

- Pour chaque hémisphère

Nos analyses, à partir des dérivations intra-hémisphériques que nous avons calculées, n'ont relevé aucun effet statistique des traitements administrés sur le premier enregistrement Yeux Ouverts (YO1). (Figure 83)



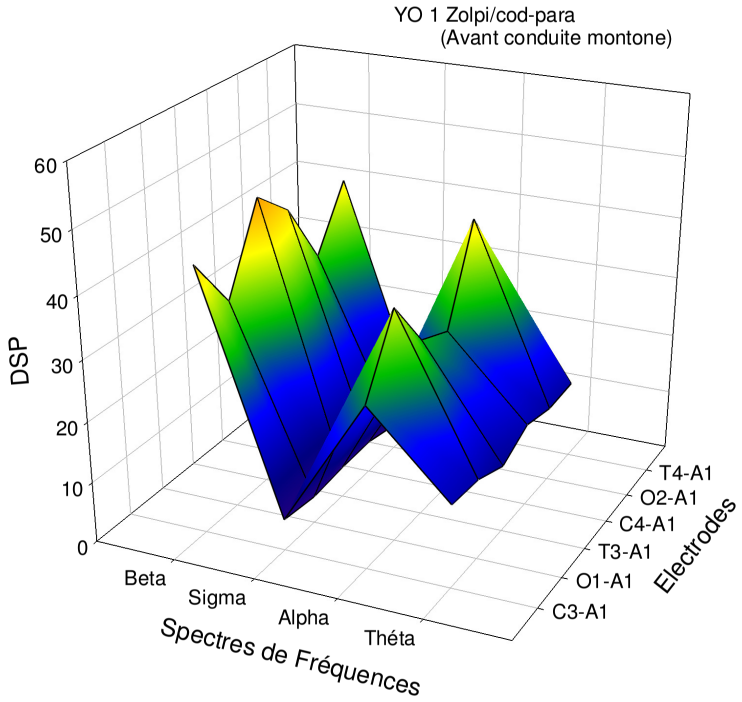


Figure 82 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque électrode, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 1 condition placebo (YO1Pla). Puis, pour chaque électrode, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 1 condition zolpidem et codéine-paracétamol (YO1Zolpi/cod-para)

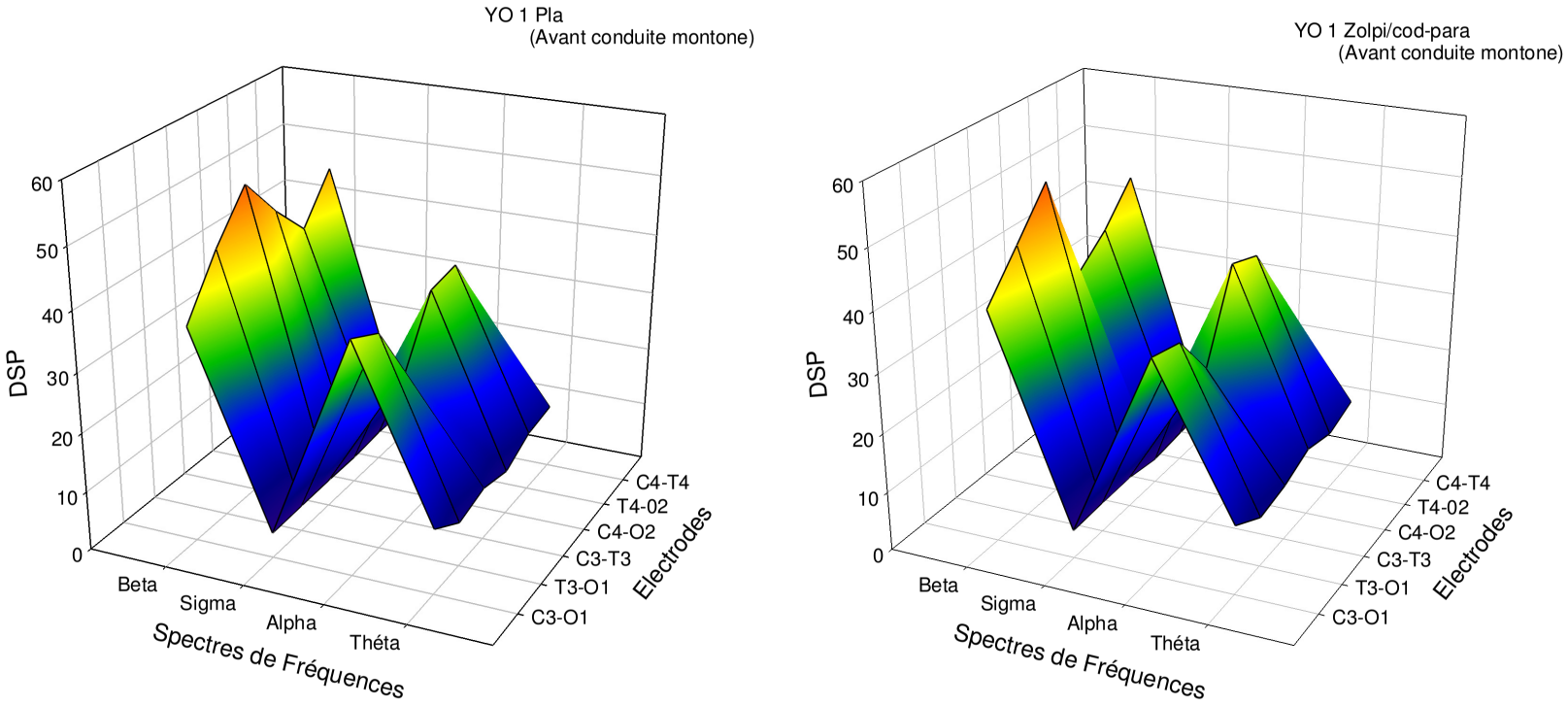


Figure 83 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque dérivation, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 1 condition placebo (YO1Pla). Puis pour chaque dérivation, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 1 condition zolpidem et codéine-paracétamol (YO1Zolpi/cod-para)

Effet résiduel du traitement médicamenteux Stilnox® sur l'éveil : comparaison des spectres YO placebo/YO Zolpi/Pla

b) Puissance spectrale, lors des enregistrements Yeux Ouverts : YO1/YO1, Zolpi/Pla vs. placebo

Pour les premiers enregistrements Yeux Ouverts dans la condition placebo et la condition Zolpidem, après le rejet d'artefact, le nombre de sujets exploitables fut réduit à : n=11 pour YO1 Pla/Pla (premier enregistrement vers 9h) et n=9 pour YO1 Zolpi/Pla.

Cette analyse (Yeux Ouverts) a pour objectif d'évaluer l'effet résiduel du Zolpidem.

- Pour chaque électrode et/ou chaque hémisphère

Nos analyses n'ont relevé aucun effet résiduel du traitement administré sur le premier enregistrement Yeux Ouverts (vers 9h). (Des comparaisons, pour chaque électrode et chaque spectre de fréquence, ont été effectué à l'aide de Test de Wilcoxon)

c) Puissance spectrale lors des enregistrements Yeux Fermés : YF1/YF1, Zolpi/Pla vs. placebo

Pour les enregistrements YF1 et YF1 dans la condition placebo, après le rejet d'artefact, le nombre de sujets exploitables fut réduit à : n=13 pour YF1 Pla/Pla (premier enregistrement vers 9h) et n=10 pour YF1 Zolpi/Pla.

Cette analyse (Yeux Fermés) a pour objectif d'évaluer l'effet résiduel du Zolpidem.

- Pour chaque électrode et/ou chaque hémisphère

Nos analyses n'ont relevé aucun effet résiduel du traitement administré sur le premier enregistrement Yeux Fermés (vers 9h).

Effet aigu du traitement médicamenteux Codoliprane® sur l'éveil : comparaison des spectres YO placebo/YO Pla/cod-para ; une heure après adminsitration du traitement

d) Puissance spectrale, lors des enregistrements Yeux Ouverts : YO1/YO1, Pla/Cod-Para vs. placebo

Pour les premiers enregistrements Yeux Ouverts dans la condition placebo et la condition Placebo/Codéine-paracétamol, après le rejet d'artefact, le nombre de sujets exploitables fut réduit à : n=6 pour YO1 Pla/Pla (premier enregistrement vers 9h) et n=11 pour YO1 Pla/cod-para.

Cette analyse (Yeux Ouverts) a pour objectif d'évaluer l'effet aigu de l'association codéine-paracétamol. [Cmax de l'association codéine-paracétamol]

- Pour chaque électrode et/ou chaque hémisphère

Nos analyses n'ont relevé aucun effet du traitement administré sur le premier enregistrement Yeux Ouverts (vers 9h). (Des comparaisons, pour chaque électrode et chaque spectre de fréquence, ont été effectué à l'aide de Test de Wilcoxon)

e) Puissance spectrale lors des enregistrements Yeux Fermés : YF1/YF1, Pla/cod-para vs. placebo

Pour les enregistrements YF1 et YF1 dans la condition placebo, après le rejet d'artefact, le nombre de sujets exploitables fut réduit à : n=13 pour YF1 Pla/Pla (premier enregistrement vers 9h) et n=12 pour YF1 Pla/cod-para.

Cette analyse (Yeux Fermés) a pour objectif d'évaluer l'effet aigu de l'association codéine-paracétamol. [Cmax de l'association codéine-paracétamol].

- Pour chaque électrode et/ou chaque hémisphère

Nos analyses n'ont relevé aucun effet du traitement administré sur le premier enregistrement Yeux Fermés (vers 9h).

9.4.6.3 Effet de l'interaction médicamenteuse Stilnox®-Codoliprane® sur l'éveil, après une heure de conduite monotone : comparaison des spectres YO placebo/YO Zolpi/cod-para

a) Puissance spectrale : YO2/YO2, Zolpi/Cod-para vs. placebo

Pour les premiers enregistrements Yeux Ouverts dans la condition placebo et la condition Zolpidem/Codéine-paracétamol, après le rejet d'artefact, le nombre de sujets exploitables fut réduit à : n=9 pour YO2 Pla/Pla (après une heure de conduite monotone vers 10h) et n=10 pour YO2 Zolpi/Cod-para.

Ces analyses (Yeux Ouverts) ont pour objectif d'évaluer l'effet résiduel du Zolpidem et son éventuel interaction avec l'association Codéine-paracétamol au moment de l'effet aigu de cette association.

- Pour chaque électrode

Nos analyses n'ont relevé aucun effet statistique, sur une majorité des électrodes étudiées, des traitements administrés lors du second enregistrement Yeux Ouverts (YO2), après une heure de conduite monotone. Cependant, nos analyses montrent des différences significatives entre l'enregistrement sous placebo [YO2Pla] et l'enregistrement sous l'effet de 10mg de zolpidem pris la veille au soir et 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol pris le lendemain matin [YO2Zolpi/cod-para] (Figure 84) pour les électrodes centrales (enregistrement de l'activité du cortex Pariétale) dans la bande de fréquence Thêta (3,91Hz-7,42Hz) [YO2CZolpi/cod-para]. (Figure 85)

- Pour chaque hémisphère

Nos analyses, à partir des dérivations intra-hémisphériques que nous avons calculées, n'ont relevé aucun effet statistique, sur une majorité des électrodes étudiées, des traitements administrés lors du second enregistrement Yeux Ouverts (YO2), après une heure de conduite monotone. Cependant, nos analyses ont montrédes différences significatives entre l'enregistrement sous placebo [YO2Pla] et l'enregistrement sous l'effet de 10mg de zolpidem pris la veille au soir et 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol pris le lendemain matin [YO2Zolpi/cod-para] (Figure 86) pour les électrodes temporo-centrales (enregistrement de l'activité des cortex temporal et pariétal) dans la bande de fréquence Thêta (3,91Hz-7,42Hz) [YO2CTZolpi/cod-para]. (Figure 87)

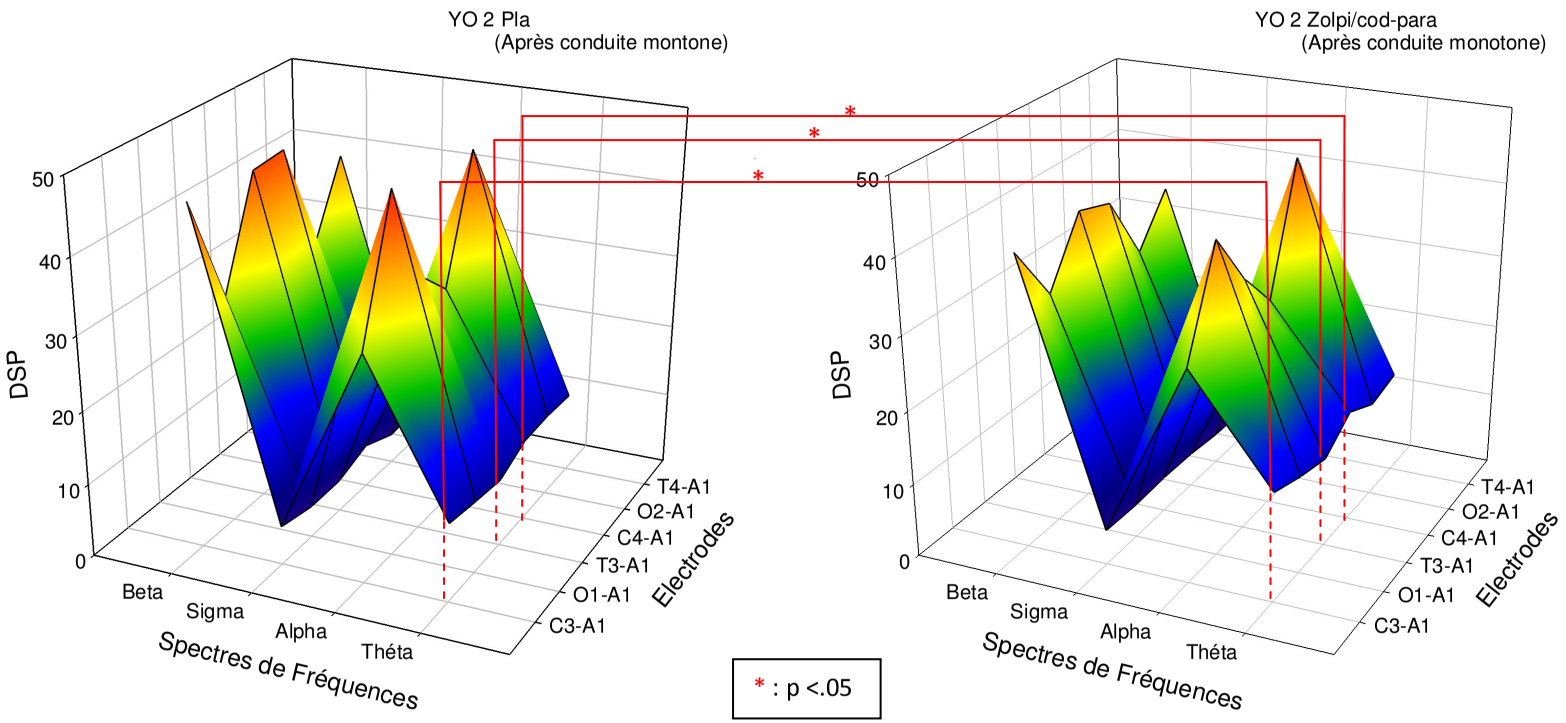


Figure 84 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque électrode, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 2 condition placebo (YO2Pla) et pour chaque électrode, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 2 condition zolpidem et codéine-paracétamol (YO2Zolpi/cod-para).

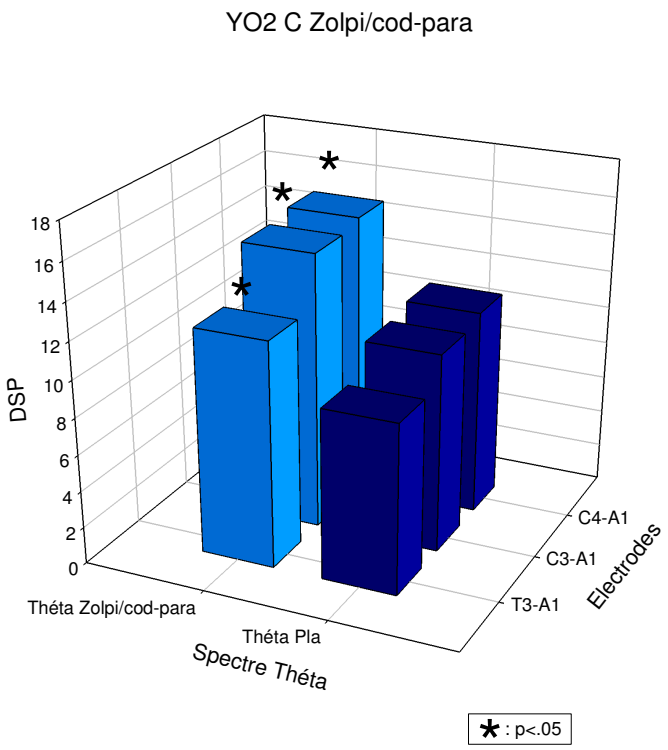


Figure 85 : Énergie Globale Normalisée (DSP) dans la fréquence Thêta, pour les électrodes centrales, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 2 zolpidem et codéine-paracétamol vs. placebo (YO2Czolpi/cod-para)

Le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé pour évaluer l'effet des traitements administrés sur l'énergie globale de chaque électrode, dans chaque spectre de fréquence. Nos analyses ont révélé un effet pour les électrodes centrales (C3 et C4) (enregistrement de l'activité du cortex pariétal), ainsi qu'un effet sur l'électrode T3 (activité du cortex temporal) dans la bande de fréquence Thêta (3,91Hz-7,42Hz) [YO2Czolpi/cod-para *cf.* Figure 85].

Pour les électrodes centrales, l'énergie globale mesurée, dans la bande de fréquence Thêta, était significativement plus importante sous l'effet de 10mg de zolpidem pris la veille au soir et 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol pris le lendemain matin, que sous placebo (Test de Wilcoxon C3 T=0,03, Z=-2,32, p=0.008 ; Test de Wilcoxon C4 T=0,07, Z=-1,91, p=0.05).

Pour l'électrode T3, l'énergie globale mesurée, dans la bande de fréquence Thêta, était significativement plus importante sous l'effet de 10mg de zolpidem pris la veille au soir et 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol pris le lendemain matin, que sous placebo (Test de Wilcoxon T3 T=0,03, Z=-2,24, p=0.02).

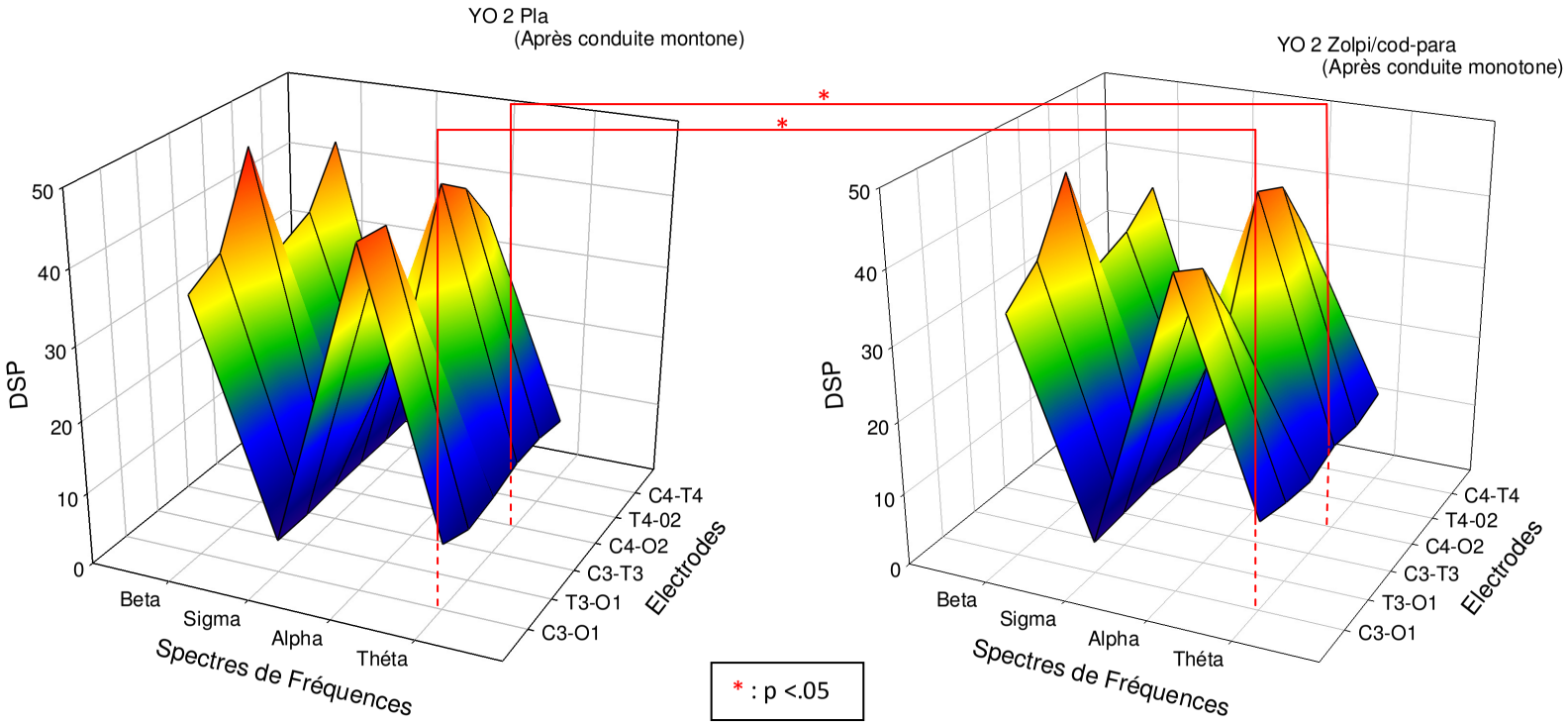


Figure 86 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque dérivation, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 2 condition placebo (YO2Pla), et pour chaque dérivation, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 2 condition zolpidem et codéine-paracétamol (YO2Zolpi/cod-para)

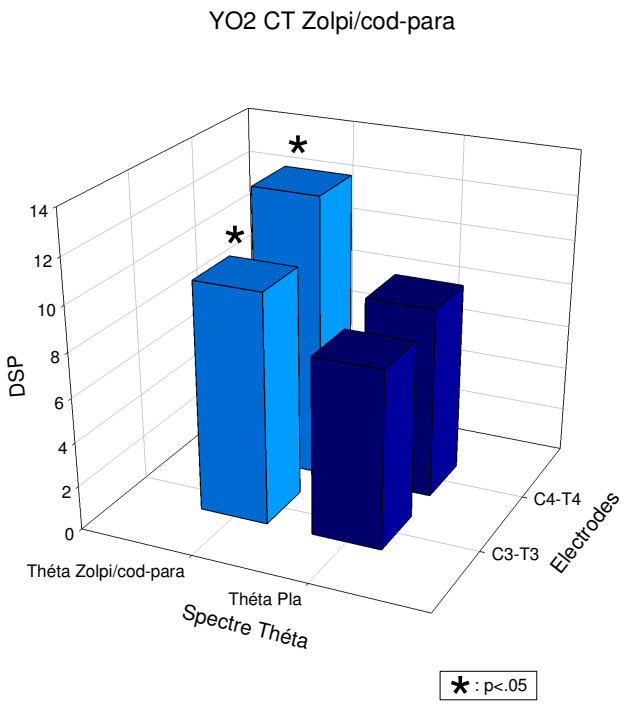


Figure 87 : Énergie Globale Normalisée (DSP) dans la fréquence Thêta, pour les dérivations temporo-centrales, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 2 zolpidem et codéine-paracétamol vs. placebo (YO2CTZolpi/cod-para)

Le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé pour évaluer l'effet des traitements administrés sur l'énergie globale de chaque dérivation, dans chaque spectre de fréquence. Nos analyses ont révélé un effet pour les dérivations temporo-centrales (enregistrement de l'activité des cortex temporal et pariétal) dans la bande de fréquence Thêta (3,91Hz-7,42Hz) [YO2CTZolpi/cod-para *cf.* Figure 87].

Pour les électrodes centrales, l'énergie globale mesurée, dans la bande de fréquence Thêta, était significativement plus importante sous l'effet de 10mg de zolpidem pris la veille au soir et 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol pris le lendemain matin, que sous placebo (Test de Wilcoxon C3-T3 T=0,05, Z=-2,08, p=0.035 ; Test de Wilcoxon C4-T4 T=0,044, Z=-2,16, p=0.027).

Effet résiduel du traitement médicamenteux Stilnox® sur l'éveil, après une heure de conduite montone : comparaison des spectres YO placebo/YO Zolpi/Pla

b) Puissance spectrale, lors des enregistrements Yeux Ouverts : YO2/YO2, Zolpi/Pla vs. placebo

Pour les premiers enregistrements Yeux Ouverts dans la condition placebo et la condition Zolpidem, après le rejet d'artefact, le nombre de sujets exploitables fut réduit à : n=9 pour YO2 Pla/Pla (après une heure de conduite montone vers 10h) et n=9 pour YO2 Zolpi/Pla.

Cette analyse (Yeux Ouverts) a pour objectif d'évaluer l'effet résiduel du Zolpidem après une heure de conduite montone.

- Pour chaque électrode et/ou chaque hémisphère

Nos analyses n'ont relevé aucun effet résiduel du traitement administré sur l'enregistrement Yeux Ouverts (vers 10h). (Des comparaisons, pour chaque électrode et chaque spectre de fréquence, ont été effectué à l'aide de Test de Wilcoxon)

c) Puissance spectrale lors des enregistrements Yeux Fermés : YF2/YF2, Zolpi/Pla vs. placebo

Pour les enregistrements YF2 et YF2 dans la condition placebo, après le rejet d'artefact, le nombre de sujets exploitables fut réduit à : n=11 pour YF2 Pla/Pla (après une heure de conduite montone vers 10h) et n=9 pour YF2 Zolpi/cod-para.

Cette analyse (Yeux Fermés) a pour objectif d'évaluer l'effet résiduel du Zolpidem après une heure de conduite montone.

- Pour chaque électrode et/ou chaque hémisphère

Nos analyses n'ont relevé aucun effet résiduel du traitement administré sur l'enregistrement Yeux Fermés (vers 10h).

Effet aigu du traitement médicamenteux Codoliprane® sur l'éveil, après une heure de conduite montone : comparaison des spectres YO placebo/YO Pla/cod-para ; une heure après adminsitration du traitement

d) Puissance spectrale, lors des enregistrements Yeux Ouverts : YO2/YO2, Pla/Cod-Para vs. placebo

Pour les premiers enregistrements Yeux Ouverts dans la condition placebo et la condition Placebo/Codéine-paracétamol, après le rejet d'artefact, le nombre de sujets exploitables fut réduit à : n=7 pour YO2 Pla/Pla (premier enregistrement vers 9h) et n=9 pour YO2 Pla/cod-para.

Cette analyse (Yeux Ouverts) a pour objectif d'évaluer l'effet de l'association codéine-paracétamol après une heure de conduite montone.

- Pour chaque électrode et/ou chaque hémisphère

Nos analyses n'ont relevé aucun effet du traitement administré sur l'enregistrement Yeux Ouverts (vers 10h). (Des comparaisons, pour chaque électrode et chaque spectre de fréquence, ont été effectué à l'aide de Test de Wilcoxon)

c) Puissance spectrale lors des enregistrements Yeux Fermés : YF2/YF2, Pla/cod-para vs. placebo

Pour les enregistrements YF2 et YF2 dans la condition placebo, après le rejet d'artefact, le nombre de sujets exploitables fut réduit à : n=11 pour YF2 Pla/Pla (après une heure de conduite montone vers 10h) et n=9 pour YF2 Pla/cod-para.

Cette analyse (Yeux Fermés) a pour objectif d'évaluer l'effet de l'association codéine-paracétamol après une heure de conduite montone.

- Pour chaque électrode et/ou chaque hémisphère

Nos analyses n'ont relevé aucun effet du traitement administré sur l'enregistrement Yeux Fermés (vers 10h).

9.4.6.4 Effet de l'interaction médicamenteuse zolpidem-Codoliprane® sur l'éveil : avant et après l'épreuve de conduite dans un environnement monotone, comparaison des spectres YO1 Zolpi/cod-para /YO2 Zolpi/cod-para

Nos premières analyses ayant mis en évidence un effet de l'interaction zolpidem-Codoliprane® dans la bande de fréquence Thêta (3,91Hz-7,42Hz) au niveau des électrodes centrales, après l'épreuve de conduite monotone. *Nous avons comparé les enregistrements YO dans la condition Stilnox®-Codoliprane® avant et après l'épreuve de conduite monotone, pour isoler cet effet.*

Puissance spectrale : YO1 Zolpi/Cod-para vs YO2 Zolpi/Cod-para

- Pour chaque électrode

Nos analyses n'ont relevé aucun effet statistique, des traitements administrés et de l'épreuve de conduite automobile, sur les enregistrements Yeux Ouverts (YO) entre la condition 10mg de zolpidem pris la veille au soir et la condition 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol pris le lendemain matin. Il n'y avait pas de différence significative entre le premier enregistrement [YO1Zolpi/cod-para] avant l'épreuve de conduite et le second enregistrement après l'épreuve de conduite [YO2Zolpi/cod-para]. (Figure 88) (Des comparaisons, pour chaque électrode et chaque spectre de fréquence, ont été effectué à l'aide de Test de Wilcoxon)

- Pour chaque hémisphère

Nos analyses, à partir des dérivations intra-hémisphériques que nous avons calculées, n'ont relevé aucun effet statistique de la durée de la conduite et des traitements administrés, sur les enregistrements Yeux Ouverts (YO) en condition 10mg de zolpidem pris la veille au soir et 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol pris le lendemain matin. Il n'y avait pas de différence significative entre le premier enregistrement [YO1Zolpi/Cod-para] avant l'épreuve de conduite et le second enregistrement après l'épreuve de conduite [YO2Zolpi/Cod-para]. (Figure 89)

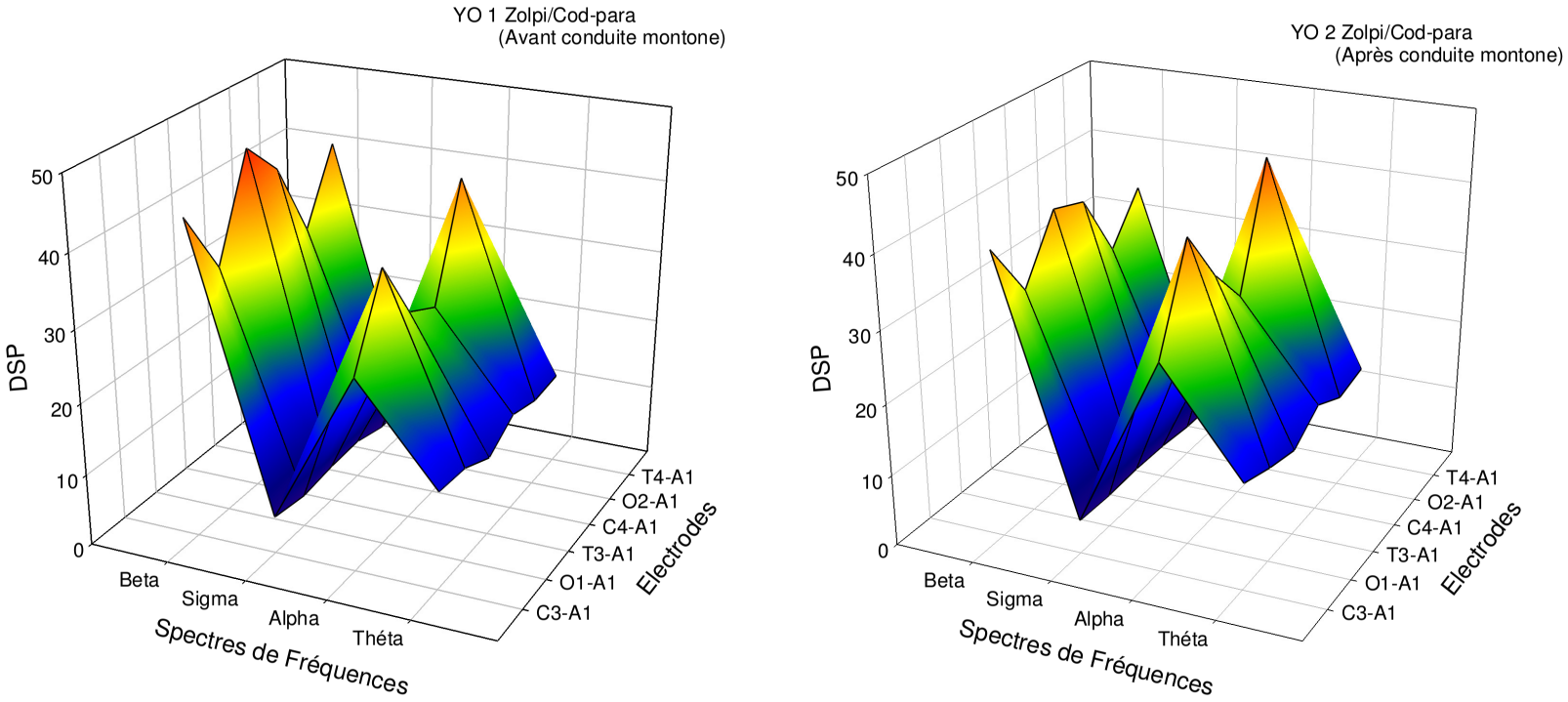


Figure 88 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque électrode, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 1 (YO1Zolpi/Cod-para), avant conduite monotone, en condition zolpidem et codéine-paracétamol et pour chaque électrode, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 2 (YO2Zolpi/Cod-para), après conduite monotone, en condition zolpidem et codéine-paracétamol.

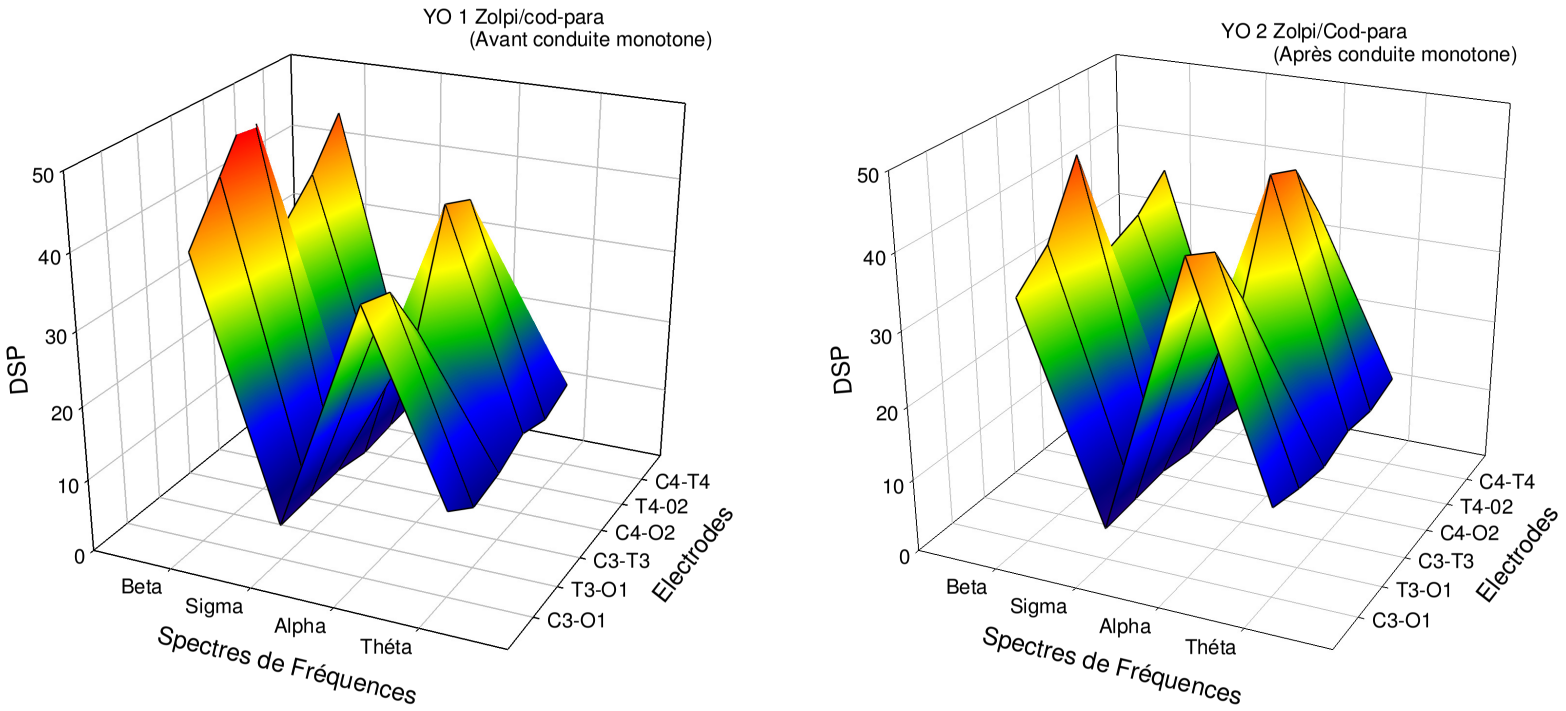


Figure 89 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque dérivation, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 1 (YO1Zolpi/Cod-para), avant conduite monotone, en condition zolpidem et codéine-paracétamol et pour chaque dérivation lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 2 (YO2Zolpi/Cod-para), après conduite monotone, en condition zolpidem et codéine-paracétamol.

Rapport de puissances spectrales pendant les périodes de références Yeux Ouverts-Yeux Fermés : « indices » d'évaluation du niveau d'éveil

Rappel : Cette analyse porte sur les différents indices d'éveil que nous avons relevé dans la littérature (cf. p. 315 Tableau 31). Ainsi que l'indice alpha1/alpha2 qui indique une modification s'opérant au sein de la bande de fréquence Alpha. Une augmentation de ce rapport (α1/α2) traduirait une dégradation du niveau d'éveil [179].

L'étude de ces rapports de puissances spectrales est, encore, exploratoire. Ils ont été calculés à partir de moyenne de chaque puissance spectrale, et, non pas, pour chaque sujet. Pour le moment, des analyses de variances ne peuvent être effectuées sur les indices d'éveil. Cependant, nous avons tout de même calculé les intervalles de confiance des moyennes ; cet intervalle permet de savoir si les résultats obtenus peuvent être significativement différent[53].

9.4.6.5 Effet de la durée de la conduite sur l'éveil en condition placebo : comparaison des spectres YF1/YF2 et YO1/YO2.

Tableau 24 : Valeurs des indices d'éveil dans la condition Placebo.

	Alpha YF1/ Alpha YO1				Alpha YF2/ Alpha YO2							
	O1	**O2**	**C3**	**C4**	**O1**	**O2**	**C3**	**C4**	**IC O1**	**IC O2**	**IC C3**	**IC C4**
AlphaYF/AlphaYO	1,16	1,08			1.02	0,99			(-0,9) – (-1,17)	(-0,92) - (-1,09)		
	YF1				**YF2**				**IC O1**	**IC O2**	**IC C3**	**IC C4**
(Thêta/Alpha) x 100	22,38	27,51			22,45	27,04			(-118,6) – (-119,22)	(-122,26) – (-125,72)		
(Thêta+Alpha)/Bêta	1,87	1,75	1,05	1,09	2,09	1,99	1,06	1,13	(-80,59) – (-102,87)	(-103,79) – (-129,74)	(-172,52) – (-175,43)	(-182,55) – (-189,11)
Thêta + Alpha	57,57		43,11		60,34		44,13		(-39,61) – (-49)		(-37,47) – (-42,14)	
Thêta/Alpha	0,22	0,27			0,22	0,27			(-118,6) – (-119,22)	(-122,26) – (-125,72)		
Alpha1/Alpha2	2,23	2,03			2,53	2,20			(-73,4) – (-99,32)	(-62,7) – (-79,15)		

[53] « Plus la valeur de cet intervalle de confiance des moyennes est proche de zéro, plus les moyennes comparées ont des chances d'être significativement différente. »

	YO1				YO2				IC O1	IC O2	IC C3	IC C4
(Thêta+Alpha)/Bêta	1,58	1,65	0,9	0,97	1,87	1,92	0,9	1,33	(-72,64) – (-106,16)	(-95,29) - (-125,93)	(-162,88) – (-163,04)	(-164,18) – (-177,03)
Thêta + Alpha	51,94		38,7		58,26		41,55		(-32,95) – (-55,91)		(-31,25) – (-45,45)	
Thêta/Alpha	0,28	0,31			0,20	0,24			(-74,57) – (-139,20)	(-91,04) – (-139,35)		
Alpha1/Alpha2	1,63	1,64			1,93	1,69			(-56,32) – (-89,77)	(-72,41) - (-78,66)		

IC : intervalles de confiance des moyennes

Puis, des analyses statistiques ont été effectuées sur quatre indices, un test exact bilatéral (non paramétrique) a été effectué sur les indices (1) Théta/Alpha, (2) (Théta+Alpha)/Béta, (3) Théta+Alpha et (4) Alpha1/Alpha2, aucune différence significative n'a été retrouvée entre ces différents indices dans la condition Placebo avant et après l'épreuve de conduite simulée.

9.4.6.5 Effet de l'interaction médicamenteuse Stilnox®-Codoliprane® sur l'éveil : comparaison des spectres YO placebo/YO Zolpi/cod-para

Rappel : Pour les analyses sur l'effet du traitement, nous nous sommes principalement intéressés aux enregistrements Yeux Ouverts (YO), qui étaient les enregistrements les moins artefactés par les mouvements oculaires.

Tableau 25 : Valeurs des indices d'éveil sous l'effet d'interaction Stilnox®-Codoliprane®.

	YO1 Pla				YO1 Zolpi/cod-para							
	O1	**O2**	**C3**	**C4**	**O1**	**O2**	**C3**	**C4**	**IC O1**	**IC O2**	**IC C3**	**IC C4**
(Thêta+Alpha)/Bêta	1,58	1,65	0,9	0,97	1,49	1,72	0,92	0,95	(-93,32) – (-110,13)	(-106,35) – (-106,92)	(-166,79) – (-172,04)	(-178,07) – (-180,89)
Thêta + Alpha	51,94		38,7		51,3		40,42		(-42,98) – (-45,44)		(-36,65) - (-46,36)	
Thêta/Alpha	0,28	0,31			0,34	0,29			(-83,42) – (-122,8)	(-89,28) – (-100,07)		
Alpha1/Alpha2	1,63	1,64			1,65	1,38			(-55,33) – (-65,31)	(-42,89) – (-77,17)		

	YO2 Pla				YO2 Zolpi/cod-para				IC O1	IC O2	IC C3	IC C4
(Thêta+Alpha)/Bêta	1,87	1,92	0,9	0,92	1,76	2	1,1	1,14	(-76,69) – (-88,76)	(-89,36) – (-97,55)	(-139,72) – (-179,71)	(-140,44) – (-186,23)
Thêta + Alpha	41,55		58,26		43,79		55,45		(-28,48) – (-38,96)		(-36,65) – (-46,53)	
Thêta/Alpha	0,2	0,24			0,31	0,28			(-83,62) – (-168,75)	(-109,47) – (-142,21)		
Alpha1/Alpha2	1,93	1,69			1,9	1,94			(-79,1) – (-81,72)	(-65,78) – (-92,49)		

IC : intervalles de confiance des moyennes

Des analyses statistiques ont été effectuées sur quatre indices, un test exact bilatéral (non paramétrique) a été effectué sur les indices (1) Théta/Alpha, (2) (Théta+Alpha)/Béta, (3) Théta+Alpha et (4) Alpha1/Alpha2, aucune différence significative n'a été retrouvée entre ces différents indices entre la condition Placebo et la condition zolpidem-codéine-paracétamol après l'épreuve de conduite simulée.

9.4.6.6 Effet de l'interaction médicamenteuse Stilnox®-Codoliprane® sur l'éveil : avant et après l'épreuve de conduite dans un environnement monotone, comparaison des spectres YO1 Zolpi/cod-para /YO2 Zolpi/cod-para

Tableau 26 : Valeurs des indices d'éveil sous l'effet d'interaction Stilnox®-Codoliprane® avant et après l'épreuve de conduite montone.

	YO1 Zolpi/cod-para				YO2 Zolpi/cod-para							
	O1	**O2**	**C3**	**C4**	**O1**	**O2**	**C3**	**C4**	**IC O1**	**IC O2**	**IC C3**	**IC C4**
(Thêta+Alpha)/Bêta	1,49	1,72	0,92	0,95	1,76	2	1,1	1,14	(-79,32) – (-112,58)	(-77,8) – (-108,2)	(-148,1) – (-183,04)	(-153,71) – (-189,57)
Thêta + Alpha	51,3		40,42		55,45		43,79		(-33,42) – (-48,97)		(-29,11) – (-45,10)	
Thêta/Alpha	0,34	0,29			0,31	0,28			(-109,36) – (-127,61)	(-101,08) – (-106,03)		
Alpha1/Alpha2	1,55	1,38			1,9	1,94			(-49,12) – (-89,88)	(-31,98) – (-98,71)		

IC : intervalles de confiance des moyennes

Les indices d'éveil semblent confirmer nos analyses spectrales. Cependant, d'autres traitements statistiques sont nécessaires.

Des analyses statistiques ont été effectuées sur quatre indices, un test exact bilatéral (non paramétrique) a été effectué sur les indices (1) Théta/Alpha, (2) (Théta+Alpha)/Béta, (3) Théta+Alpha et (4) Alpha1/Alpha2, aucune différence significative n'a été retrouvée entre ces différents indices entre la condition Placebo et la condition zolpidem-codéine-paracétamol avant et après l'épreuve de conduite simulée.

9.4.7 La tâche de conduite urbaine avec scénarios d'accident.

Rappel : le concept de scénario renvoie à une classe ou à un type d'accident. Ces scénarios reproduisent des infrastructures et des situations prototypiques, génératrices d'accident. Lorsqu'un effet significatif est relevé, il est complété par le test post-hoc F de Scheffé. Ce test n'exige pas que tous les échantillons utilisés dans l'ANOVA aient la même taille.

9.4.7.1 Description.

Les résultats d'analyse concernent l'exploitation des données informatisées de 6 scénarios d'accidents potentiels : (*cf.* p. 154 Description et mise en œuvre des scénarios)

1) DPQ : Les sujets sont en interaction avec un véhicule qui les dépasse et qui se rabat devant eux en leur faisant une « queue de poisson ».
2) TAG : Un véhicule devant les sujets freine et tourne à gauche pour aller se garer sur un trottoir.
3) PMT : Un piéton masqué par un autocar traverse la chaussée de la droite vers la gauche devant le véhicule des sujets.
4) VQS : Un véhicule en stationnement sur la droite de la voie des sujets démarre brusquement pour s'introduire sur la voie.
5) ITG : Un véhicule circulant à très faible vitesse en sens inverse coupe brusquement la trajectoire du véhicule des sujets en tournant à gauche pour pénétrer dans une station-service.
6) FEU : Une file de véhicule aborde un feu tricolore masqué par un autocar. Le véhicule qui précède le véhicule des sujets s'arrête au feu rouge.

9.4.7.2 Analyse globale tous scénarios confondus

a) Nombre de collision

Les effectifs sont trop faibles pour que des analyses statistiques soient effectuées.

Tableau 27 : Synthèse des collisions lors du parcours du circuit. 13 collisions avec l'usager interférent ont été constatées.

COLLISIONS	Pla/Pla	Zolpi/Pla	**Pla/cod-para**	Zolpi/cod-para	**TOTAL**
DQP	0	0	0	0	**0**
TAG	**1**	0	**1**	0	**2**
PMT	0	0	**3**	0	**3**
ITG	**1**	**2**	**2**	**3**	**8**
FEU	0	0	0	0	**0**
VQS	0	0	0	0	**0**
TOTAL	**2**	**2**	**6**	**3**	**13**

Treize collisions se sont produites avec l'usager interférent sur la trajectoire des sujets. Ces collisions sont attribuables à 10 sujets, en majorité des femmes (7 femmes contre 3 hommes). Près de la moitié de ces collisions se produisent avec le traitement placebo la veille au soir et Codoliprane® le lendemain matin (pc) (6 cas sur 13) (Tableau 27).

b) Temps de réponse moyens

Une ANOVA médicaments*groupe de sujets (homme, femme) a montré que le temps de réponse moyens des sujets masculins est significativement inférieur au temps de réponse du groupe des femmes [F (1,14)=6,02, p=0,028] (Figure 90).

Cette analyse ne montre aucun effet des traitements administrés [F (3,42)=0,73, p=0,54] et aucune interaction entre les traitements et le sexe des sujets [F (3,42)=1,46, p=0,24].

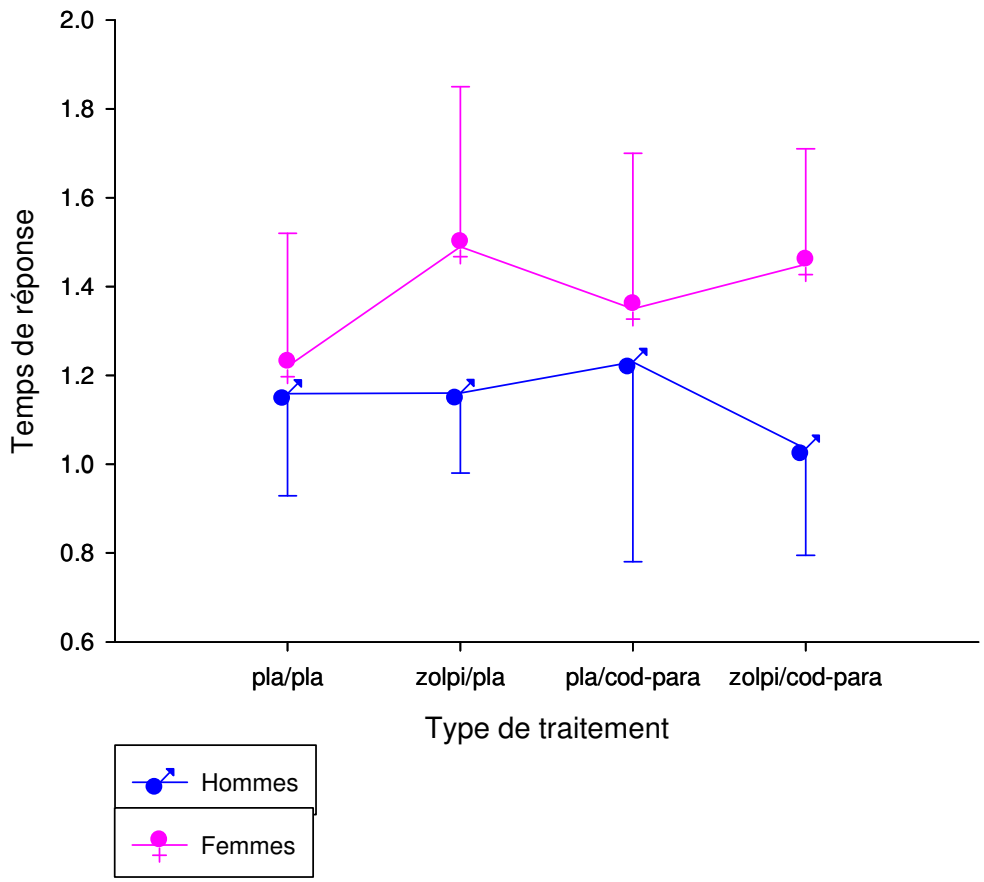


Figure 90 : Temps de réponse moyens des sujets en fonction de leur sexe.

c) Vitesses moyennes des sujets au temps 0 (Initialisation de l'interaction entre le sujet et l'usager interférent ; cf. p. 45 Figure 15).

Une ANOVA médicaments*scénarios*groupe de sujets (homme, femme) a montré un effet des scénarios [F (5,70)=30,63, p<.001] (Figure 91) ainsi qu'une interaction entre les traitements et le sexe des sujets [F (3,42)=4.67, p<.05] (Figure 92).

Cette analyse ne montre aucun effet des traitements administrés sur la vitesse moyenne.

Le scénario dit queue de poisson (DPQ) produit les vitesses moyennes plus élevée que les autres scénarios (p<.001). Les vitesses significativement moins élevées sont celles du

véhicule qui quitte son emplacement de parking (VQS) ($p<.009$) et celles du scénario feu (FEU) ($p<0.01$).

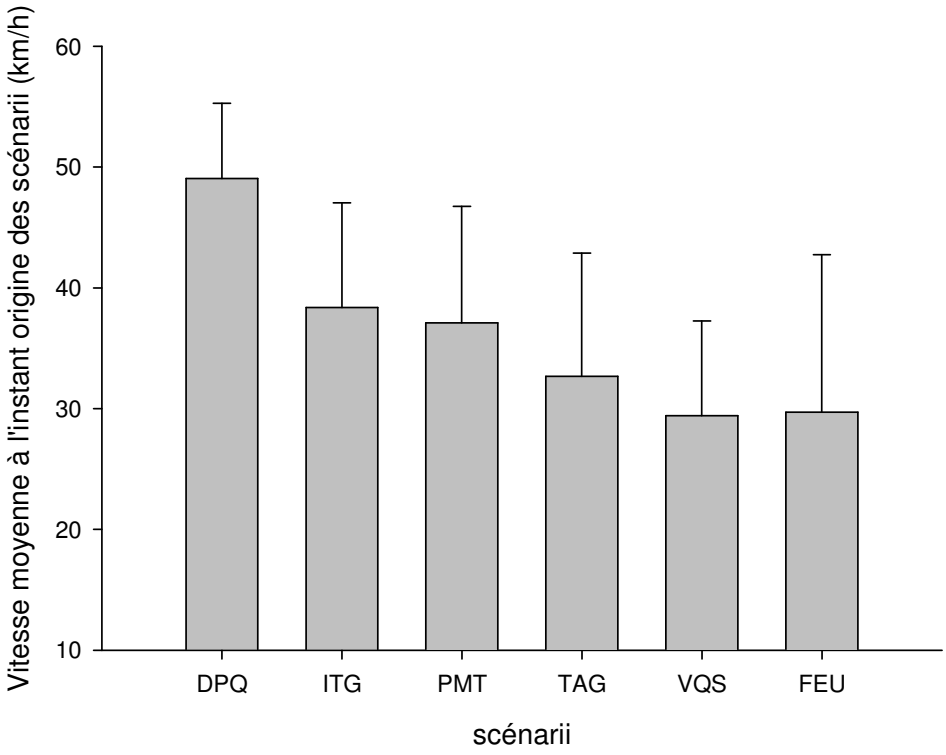


Figure 91 : Vitesse moyennes en fonction des différents scénarios.

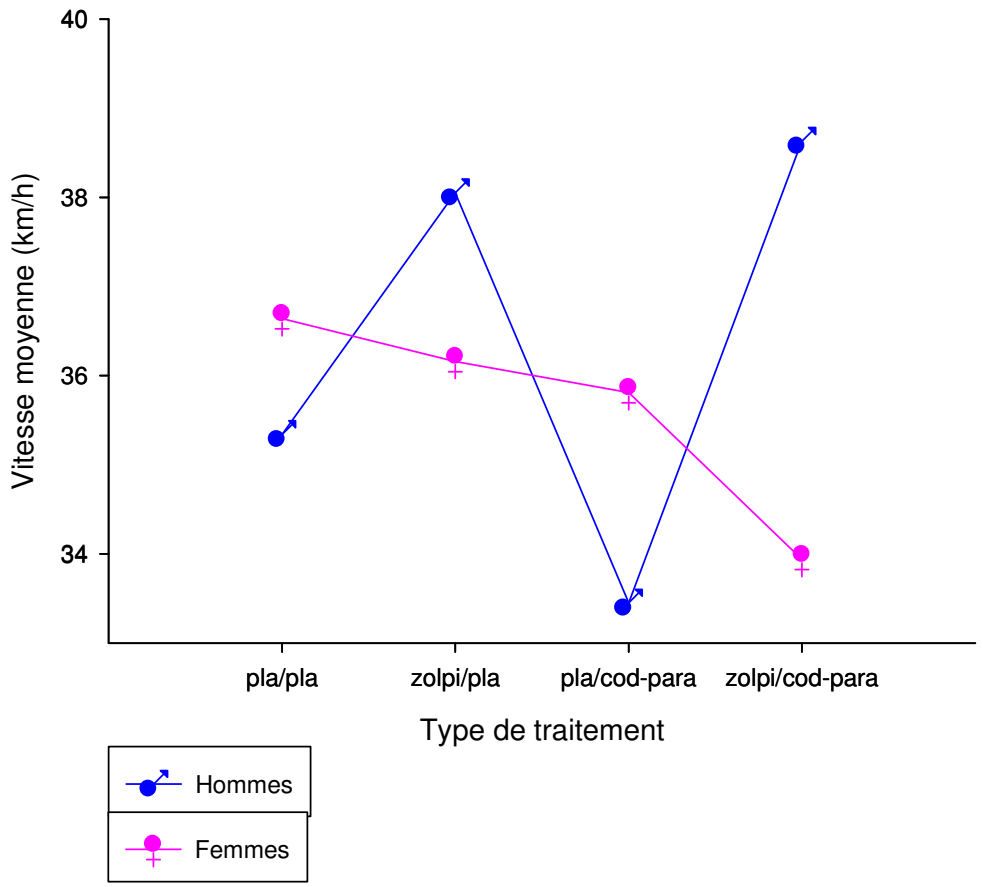


Figure 92 : Effet de l'interaction entre le sexe des sujets et les traitements administrés sur la vitesse moyenne.

L'interaction médicaments*groupe de sujets (homme, femme) (Figure 92) se traduit par le fait que la vitesse initiale moyenne adoptée par les sujets masculins est significativement supérieure lorsqu'ils ont absorbé le traitement zolpidem la veille au soir et Codoliprane® le lendemain matin (Zolpi/cod-para) que lorsqu'ils ont absorbé un placebo (Pla/Pla). Pour le groupe des femmes (sexe2) c'est l'effet inverse, lorsqu'elles ont absorbé le traitement zolpidem la veille au soir et Codoliprane® le lendemain matin (Zolpi/cod-para), leur vitesse moyenne est inférieure à placebo (Pla/Pla).

9.5 Synthèse des résultats de l'expérience 2 : effets résiduels d'une prise vespérale de 10mg de zolpidem, après une nuit « normale » associé aux effets aigus d'une prise matinale de 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol, chez des sujets matures, entre 55 et 65 ans, et en bonne santé.

L'hypothèse sous-jacente à cette expérience est *qu'une prise vespérale unique de 10mg de zolpidem, associée à une prise matinale de 20mg de codéine et 400mg de paracétamol, interagirait et aurait des effets de potentialisation sur les comportements observables ainsi que sur l'évaluation subjective et objective de l'éveil.*

Durée de sommeil préalable à l'expérimentation

La veille des séances expérimentales, les sujets avaient dormi, en moyenne, 6h54min. Mais, selon les traitements administrés, la durée totale de sommeil différait significativement entre les sessions. Une analyse générale par séance expérimentale indiquait que la durée totale de sommeil la veille de chaque séance était équivalente.

Mesures subjectives

En ce qui concerne les différentes mesures subjectives du niveau d'éveil ou du niveau de somnolence (echelles KSS et EVA), les différents traitements n'ont pas modifiés les sensations subjectives des sujets. Nous avons observé néanmoins un effet de la tâche de conduite monotone au cours des matinées d'expérimentations sur l'auto-évaluation subjective de l'éveil mesurée par les EVA. En effet, une diminution du niveau d'éveil était observée après la conduite comparativement à l'évaluation avant la conduite (Figure 64). En revanche, il n'y avait aucune interaction entre les traitements administrés et la durée des séances expérimentales.

Une dernière évaluation subjective avait pour objectif d'observer les effets des traitements administrés sur l'auto-évaluation qualitative de la performance de conduite. Nos analyses n'ont révélé aucun effet des doses de l'association codéine-paracétamol sur cette auto-évaluation. Les sujets estimaient, ''être proche'' d'avoir « conduit normalement » à chaque séance expérimentale.

Performances aux tests de vigilance et d'attention (PVT et ANT)

Sur le plan comportemental, après l'épreuve de conduite sur simulateur les sujets passaient une épreuve de temps de réaction simple visant à évaluer leur vigilance (PVT). Nos résultats ne suggéraient aucun effet des traitements administrés sur la vigilance.

Après la passation du PVT, les sujets répondaient à une autre épreuve fondée sur les temps de réaction, visant à évaluer les fonctions attentionnelles (ANT). Nos résultats ne suggéraient aucun effet des traitements administrés sur les différents réseaux attentionnels mesurés par l'ANT. Cependant, une approche corrélationnelle a permis de mettre en évidence la sensibilité de l'épreuve aux différents traitements administrés. En effet le zolpidem, la codéine et le paracétamol n'agissent pas de la même façon sur les réseaux attentionnels mesurés par l'ANT ; nos analyses corrélationnelles ont suggéré des effets différentiels (« subtil ») des traitements administrés sur les réseaux mesurés (Tableau 21).

Tests neuropsychologiques (codes de la WAIS et Zazzo)

Les sujets passaient, également, différentes épreuves d'évaluation des capacités perceptivo-motrices et attentionnelles (code de la WAIS et épreuve de barrages de Zazzo). Nos analyses n'ont pas permis de mettre en évidence un effet des traitements administrés sur ces processus cognitif.

Performances de conduite automobile

En situation montone

En ce qui concerne la performance de conduite dans un environnement monotone, nos analyses ont montré un effet des traitements administrés sur la régulation latérale du véhicule, et en particulier, sur l'écart type de la position latérale (SDLP) qui est un paramètre classique pour évaluer l'effet de psychotropes sur la performance de conduite. Nos résultats sur ce paramètre montraient que, seul, l'effet résiduel du zolpidem et l'effet aigu de l'association codéine-paracétamol engendraient des amplitudes de l'écart type de la position latérale (SDLP) plus important que sous placebo (Figure 73). Ces effets restaient indépendants, dans la condition d'interaction de ces deux psychotropes. L'amplitude de l'écart type de la position latérale (SDLP) n'était pas différente sous placebo. Nos analyses montraient un profil

similaire avec le nombre de sortie de voie et le nombre de sortie de route (SV+SR). Les différents traitements administrés avaient un effet délétère sur ce paramètre (SV+SR).

À contrario, nos analyses n'ont suggéré aucun effet des traitements administrés sur la régulation longitudinale du véhicule.

En situation urbaine avec des scénarios d'accidents

Après l'épreuve de conduite automobile sur simulateur dans un environnement monotone, les sujets passaient une épreuve de conduite en ville où des situations accidentogènes avaient été ajoutées. Nos analyses n'ont montré aucun effet des traitements sur la vitesse. Seules des analyses complémentaires, en dissociant les sujets en fonction de leur sexe, suggéraient que la vitesse initiale moyenne des sujets masculins était significativement supérieure lorsqu'ils avaient absorbé le traitement zolpidem la veille au soir et Codoliprane® le lendemain matin par rapport à placebo. Pour le groupe des femmes c'est l'effet inverse. Lorsqu'elles avaient absorbé le traitement zolpidem la veille au soir et Codoliprane® le lendemain matin, leur vitesse moyenne était inférieure à placebo.

De plus, nos analyses ont mis en évidence un effet des scénarios, la vitesse moyenne à laquelle les sujets arrivaient sur les scénarios diffère en fonction de ces derniers. Lorsque les sujets arrivaient sur un scénario se produisant dans une ligne droite la vitesse moyenne était significativement supérieure à la vitesse moyenne des autres scénarios se produisant après un virage ou dans un environnement « complexe ».

Sur l'ensemble des scénarios 13 collisions se sont produites. Ces collisions sont attribuables à 10 sujets, en majorité des femmes (7 femmes contre 3 hommes). Ce résultat est corroboré par le fait que les hommes avaient des temps de réponse significativement inférieurs à ceux des femmes et cela quel que soit le traitement administré.

D'autre part, près de la moitié des collisions se produisent avec le traitement placebo la veille au soir et Codoliprane® le lendemain matin (pc) (6 cas sur 13). Toutefois ces effectifs sont faibles et l'on ne peut parler de résultats significatifs.

Mesures objectives du niveau d'éveil par l'EEG

Avant et après l'épreuve de conduite monotone, nous nous sommes intéressés à l'éveil au moyen de l'électroencéphalographie. Nos premières analyses portent sur des périodes de référence yeux ouverts et yeux fermés. Dans un premier temps nous avons cherché à caractériser l'effet de l'épreuve de conduite automobile (en particulier sa durée) sur l'éveil. Pour cela nous nous sommes intéressés aux enregistrements dans la condition placebo. Nos résultats n'ont mis en évidence aucune variation énergétique dans les différentes bandes de fréquence que nous étudions (Tableau 7) en condition placebo, et cela aussi bien pendant l'enregistrement YO (Figure 78) que pendant l'enregistrement YF (Figure 80).

Dans un second temps, nous avons cherché à caractériser l'effet des traitements administrés, sur l'éveil. Pour cela nous nous sommes intéressés aux enregistrements dans les conditions placebo et zolpidem/codéine et paracétamol. Nos résultats n'ont mis en évidence aucune variation énergétique dans les différentes bandes de fréquence que nous étudions, et cela aussi bien pendant l'enregistrement YO1 (Figure 82) [avant l'épreuve de conduite monotone, nous avions émis l'hypothèse de mesurer l'impact de l'effet résiduel du zolpidem et de l'association codéine-paracétamol au moment de sa concentration plasmatique théorique maximale, sur l'éveil], que pendant l'enregistrement YO2 (Figure 84) [après l'épreuve de conduite monotone, nous avions émis l'hypothèse de mesurer l'impact de l'effet résiduel du zolpidem et de l'association codéine-paracétamol, une heure après le moment de sa concentration plasmatique théorique maximale, sur l'éveil]. Cependant, pendant l'enregistrement YO2, nous observons une différence significative entre les enregistrements sous placebo et les enregistrements sous zolpidem/codéine et paracétamol, au niveau des électrodes centrales (C3-C4) et uniquement dans la bande de fréquence Thêta (Figure 85 et Figure 87). Cette augmentation énergétique, liée à l'administration des traitements, dans la bande de fréquence Thêta s'interprète comme une réduction de la vigilance (Tableau 30) ; celle-ci apparaît après une heure de conduite monotone.

Dans un troisième temps, nous avons cherché à caractériser cette augmentation dans la bande de fréquence Thêta. Pour cela nous nous sommes intéressés aux enregistrements, avant et après l'épreuve de conduite monotone, dans la condition zolpidem/codéine et paracétamol. Nos résultats n'ont mis en évidence aucune variation énergétique dans les différentes bandes de fréquence que nous étudions, et cela aussi bien pendant l'enregistrement YO1 [avant

l'épreuve de conduite monotone], que pendant l'enregistrement YO2 [après l'épreuve de conduite monotone] (Figure 88).

Enfin, nous avions relevé dans la littérature différents indices d'éveil (Tableau 31 et Tableau 24). Nos résultats exploratoires ne suggéraient aucun effet des traitements administrés ou de la durée de l'épreuve sur l'éveil.

Dosages pharmacologiques

Sur le plan pharmacologique, les différents prélèvements sanguins ont confirmé que durant toute la durée des séances expérimentales, les sujets étaient sous l'influence des traitements administrés.

Chapitre 10 : Comparaison des résultats des expériences 1 & 2, en fonction de l'âge sous l'effet d'une dose identique associant la codéine et le paracétamol.

10.1 Données sur le sommeil des sujets.

Le temps total de sommeil moyen pendant les nuits « normales », la veille des sessions d'expérimentation a été de 7h18±67 min.

Cependant, les temps de sommeil, de chacune des nuits de veille des sessions expérimentales n'étaient pas équivalents. Le Test de Student montrait une différence significative (Test de Student, $p<.05$) sur le temps de sommeil des nuits la veille de chaque session (Figure 93) [Durée moyenne pour les sujets jeunes : 7h35±74 min ; durée moyenne pour les sujets matures : 7h18±83 min]. De même, le Test de Student montrait une différence significative (Test de Student, $p<.005$) sur le temps de sommeil des nuits la veille oùles sujets recevaient un Placebo [Durée moyenne pour les sujets jeunes : 7h10±58 min ; durée moyenne pour les sujets matures : 6h20±77 min].

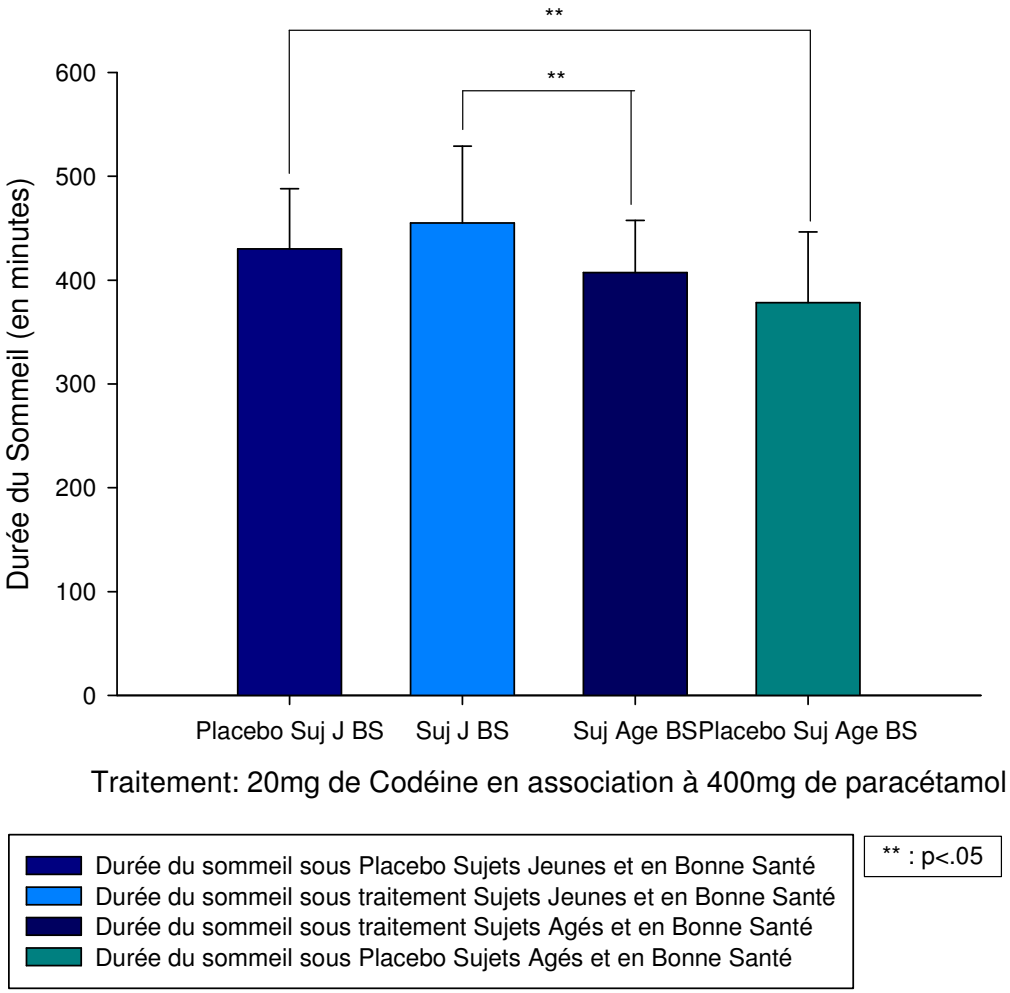


Figure 93 : Durée du sommeil à chaque veille des sessions expérimentales correspondant à la prise le lendemain matin d'une dose de 20mg de codéine et 400mg de paracétamol (en minutes), en fonction de l'âge.

Une analyse multivariée (GEE), modélisant chacune des variables en fonction de l'âge et du traitement, montre que le facteur âge a un effet significatif sur la durée de sommeil [β 49.8 (sd : 17.5) p=0.004]. Les sujets jeunes ont dormi 49.8 minutes de plus que les sujets matures et cette différence est significative dans notre échantillon.

Cette analyse (GEE) montre également que le facteur traitement a un effet significatif sur la durée de sommeil [β 26,9 (sd : 11) p=0.014]. Quelques soit l'âge des sujets, ils ont dormi 26.9 minutes de plus la veille de la session expérimentale avec traitement par rapport à la durée de

leur nuit la veille de la session expérimentale avec placebo. Cette différence est significative au sein de notre échantillon.

10.2 Mesures subjectives.

10.2.1 Le score à l'échelle « Karolinska Sleepiness Scale » (KSS).

Rappel : échelle en neuf points allant de « très éveillé »=1 à « très endormi, très peu capable de réagir luttant contre le sommeil »=9.

Le score KSS observé après l'épreuve de conduite est présenté ci-dessous.

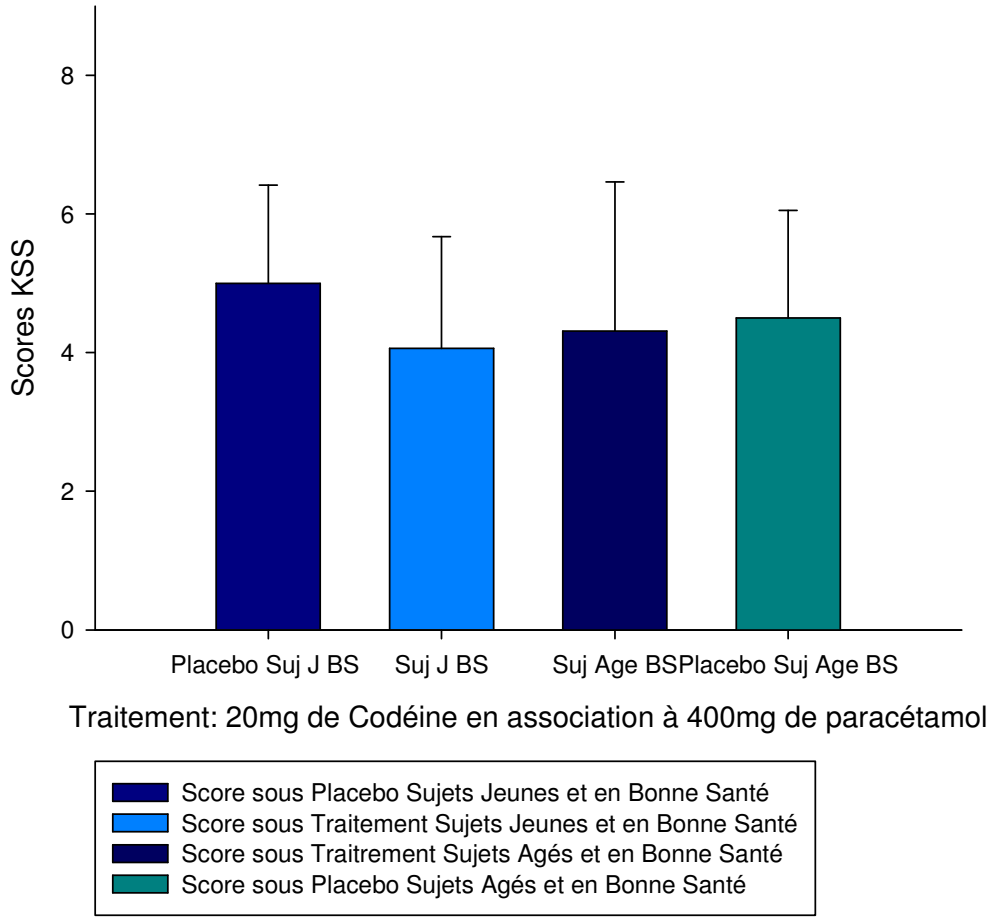


Figure 94 : Scores KSS en fonction de l'âge des sujets pour une même dose de l'association codéine-paracétamol, après la conduite.

Les scores KSS, sous l'effet d'une dose identique de codéine-paracétamol, n'étaient pas différents selon l'âge des sujets (Test de Student, p=0,7) (Figure 94). De même, les scores KSS, sous l'effet du placebo, n'étaient pas différents selon l'âge des sujets (Test de Student, p=0,34) (Figure 94).

Une analyse multivariée (GEE), modélisant chacune des variables en fonction de l'âge et du traitement, montre que le facteur âge n'a pas d'effet sur le score KSS [β 0.125 (sd : 0.478) p>.05].

Cette analyse (GEE) montre également que le facteur traitement n'a pas d'effet sur le score KSS [β 0.563 (sd : 0.292) p>.05].

10.2.2. Scores obtenus aux échelles visuelles analogiques.

Rappel : échelle horizontale de 100 mm allant entre deux adjectifs correspondants à des niveaux de vigilance ou d'éveil opposés.

Les scores des échelles visuelles analogiques, sous l'effet d'une dose de 20mg de codéine et 400mg de paracétamol, en fonction de l'âge.

En moyenne, le score des évaluations subjectives du niveau d'éveil par les échelles visuelles analogiques (EVA), sous l'effet d'un même traitement, étaient significativement différents selon l'âge des sujets (Test de Student, p<.001). (Figure 95) Les sujets agés présentaient des scores plus importants que les sujets jeunes. De même, le score des EVA, sous l'effet Placebo, étaient significativement différents selon l'âge des sujets (Test de Student, p<.001). (Figure 95) Les sujets agés présentaient, également, des scores plus importants que les sujets jeunes.

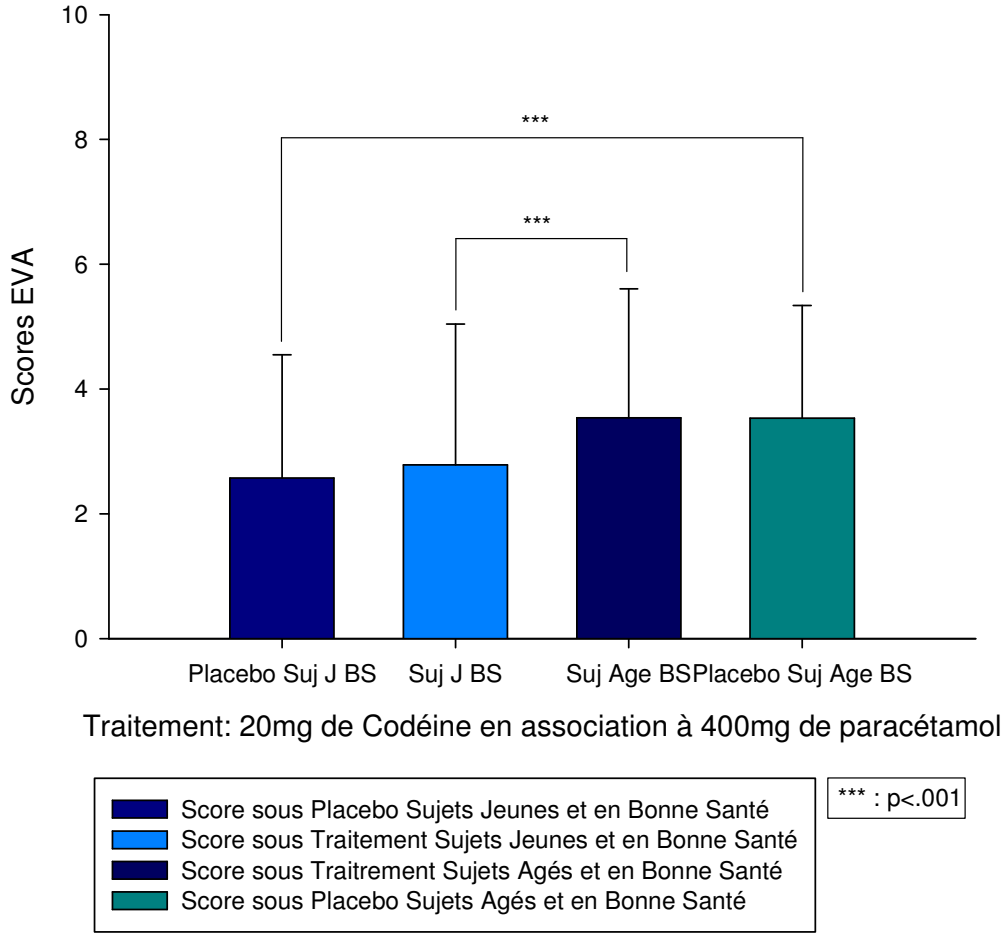


Figure 95 : Scores EVA en fonction de l'âge des sujets pour une même dose de l'association codéine-paracétamol.

Une analyse multivariée (GEE), modélisant chacune des variables en fonction de l'âge et du traitement, montre que le facteur âge a un effet sur les scores EVA [β -0.856 (sd : 0.4507) p=0.57]. Les sujets jeunes ont des scores EVA 8.56 millimètre inférieures aux sujets « matures » et cette différence est significative dans notre échantillon.

Cette analyse (GEE) montre que le facteur traitement n'a pas d'effet sur les scores EVA [β -0.111 (sd : 0.1694) p>.05].

L'analyse multivariée (GEE) que nous avons effectuée incluait également le nombre de répétition de l'EVA au cours de la matinée en modélisant chacune des variables en fonction

des répétitions. Cette annalyse montre que, lors de chaque répétitions, les scores obtenus sont signifcativement différent par rapport à la première évaluation subjective de la somnolence [β 0.373 (sd : 0.1115) p=0.001 ; β 0.443 (sd : 0.1704) p=009 ; β 0.635 (sd : 0.2077) p=0.002]. Entre la première évaluation avant l'épreuve de conduite et la seconde évaluation après l'épreuve de conduite l'évaluation subjective de la somnolence augmente de 3.73mm ; entre la première et la troisème évaluation cette augmentation est de 4.43mm soit une augmentation de seulement 0.7mm par rapport à l'évaluation précédente ; enfin entre la première et la dernière évaluation l'augmentation est de 6.35mm soit une augmentation de seulement 1.92mm par rapport à l'avant dernière évaluation.

10.2.3. Scores obtenus à l'auto-évaluation de la qualité de la performance de conduite.

Rappel : échelle verticale de 100 mm allant entre deux phrases d'évaluation correspondant à « J'ai très mal conduit » en bas l'échelle et « J'ai très bien conduit » en haut.

L'auto-évaluation de la qualité de la performance de conduite en fonction de l'âge, sous l'effet d'une même dose de l'association codéine-paracétamol, était équivalente (Test de Student, p=0,19). (Figure 96) De même, les scores de l'auto-évaluation de la qualité de la performance de conduite, sous l'effet du placebo, n'étaient pas différents selon l'âge des sujets (Test de Student, p=0,44). (Figure 96)

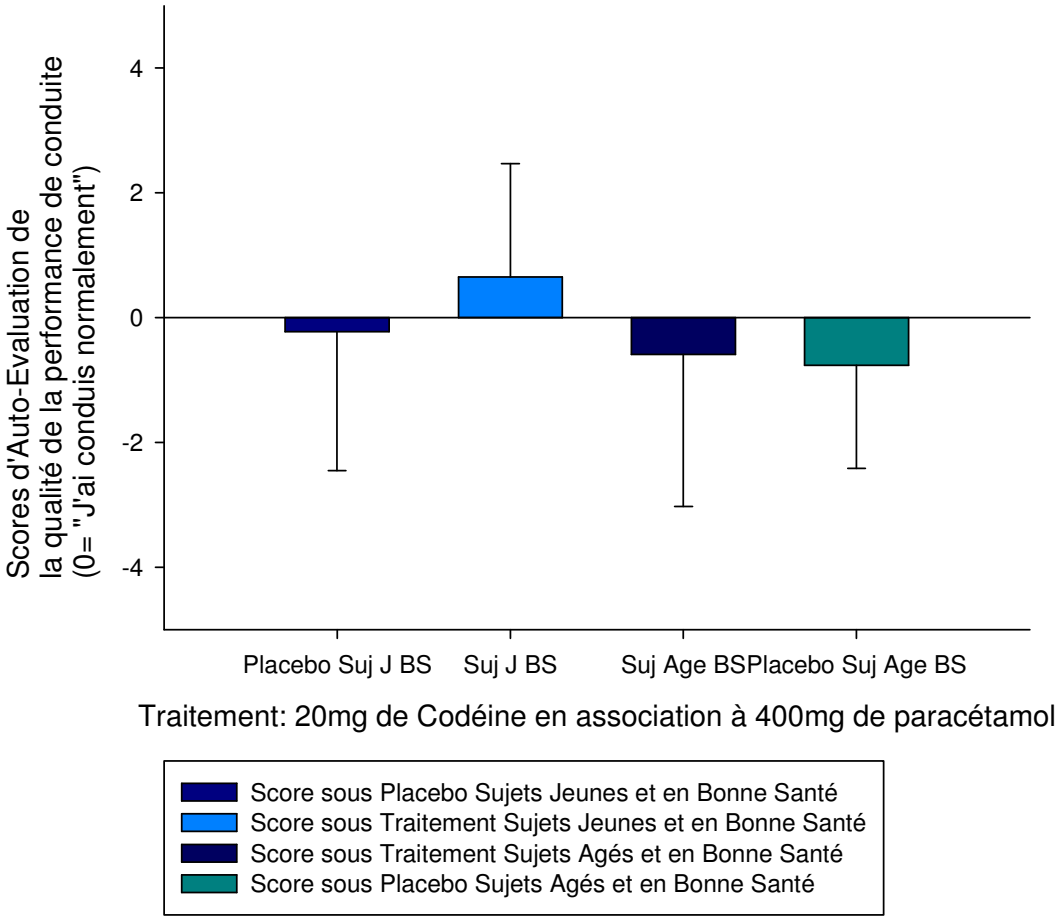


Figure 96 : Scores d'auto-évaluation subjective de qualité de la performance de conduite en fonction de l'âge des sujets pour une même dose de l'association codéine-paracétamol.

Une analyse multivariée (GEE), modélisant chacune des variables en fonction de l'âge et du traitement, montre que le facteur âge n'a pas d'effet sur le score d'auto-évaluation de la qualité de la conduite [β 0.891 (sd : 0.535) p>.05].

Cette analyse (GEE) montre également que le facteur traitement n'a pas d'effet sur le score d'auto-évaluation de la qualité de la conduite [β -0.522 (sd : 0.409) p>.05].

10.3 Mesures objectives.

10.3.1 Concentrations sanguines de paracétamol et analyses toxicologiques.

Rappel : L'analyse toxicologique permet de détecter la présence de toxique capable de perturber « le milieu intérieur » [433].

Tableau 28 : Concentration plasmatique de paracétamol après administration orale de 20mg de codéine et 400mg de paracétamol. (T1 : une heure après absorption, moment « théorique » du pic de concentration plasmatique du paracétamol (Cmax) ; T2 : prélèvement à la fin des sessions expérimentales. L'expérience 1 s'est déroulée avec des sujets jeunes et l'expérience 2 s'est déroulée avec des sujets matures.

	EXPÉRIENCE 1 20 mg/400 mg		EXPÉRIENCE 2 Placebo soir/ 20mg codéine et 400mg paracétamol matin		
	T1 (1h)	T2 (+4h)	T1 (1h)	T2 (+6h)	LD
paracétamol (mg/l)	3,46±1,45	2,86±1,29	3,81±2,61	1,125±0,81	2mg/l

LD, Limite de Détection

En moyenne, à T1, au moment du pic de concentration plasmatique (Cmax) du paracétamol, les concentrations n'étaient pas significativement différentes en fonction de l'âge (Test de Student, p=0,31) (Figure 97). (Tableau 28)

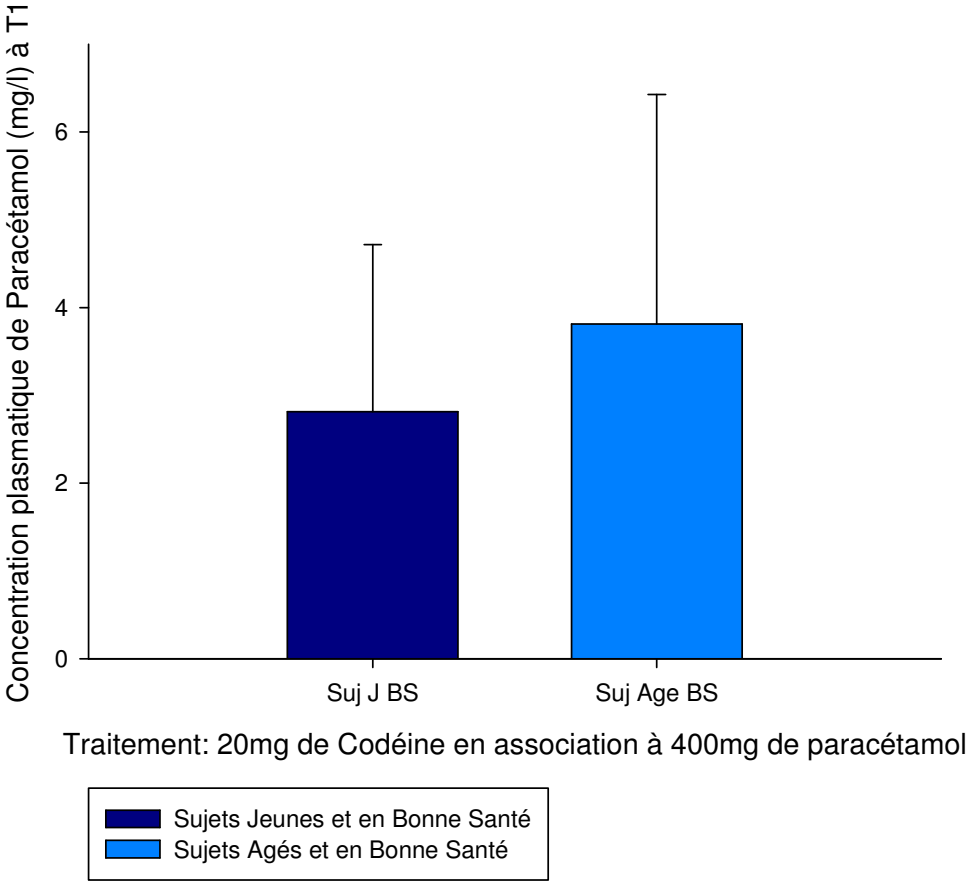


Figure 97 : Concentrations plasmatiques moyennes de paracétamol (mg/l), en fonction de l'âge des sujets.

En moyenne, à T2, à la fin des sessions expérimentales, les concentrations plasmatiques de paracétamol étaient significativement différentes (Test de Student, $p<.05$).

10.3.2 Le « Psychomotor Vigilance Task » (PVT).

Rappel : il s'agit d'une épreuve de temps de réaction simple.

10.3.2.1 Temps de réaction des sujets en fonction des traitements administrés.

Les temps de réaction moyens au *Psychomotor Vigilance Task* (PVT) n'étaient pas significativement différents selon l'âge des sujets (Test de Student, $p=0,6$). (Figure 98) De

même, les temps de réaction moyens, sous Placebo, n'étaient pas significativement différents (Test de Studentt, p=0,6). (Figure 98)

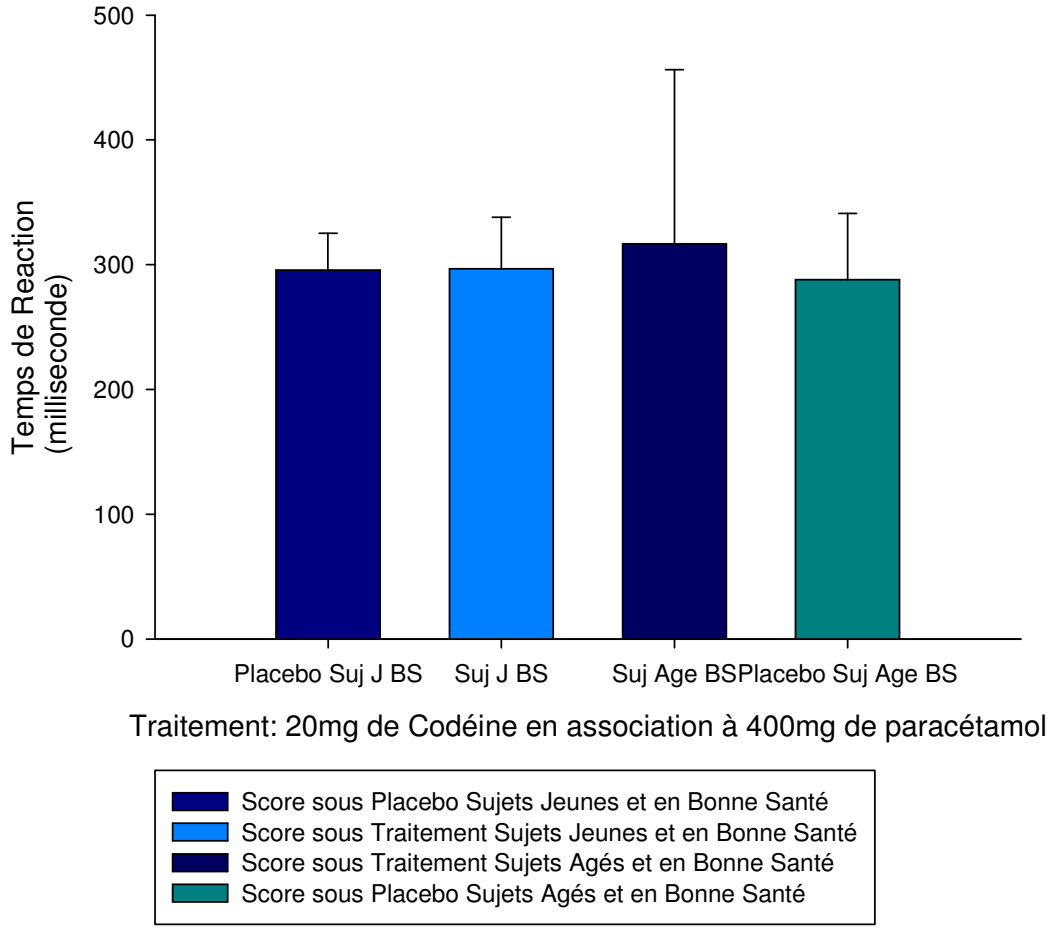


Figure 98 : Temps de réactions moyens, à l'épreuve du PVT en fonction de l'âge des sujets.

Une analyse multivariée (GEE), modélisant chacune des variables en fonction de l'âge et du traitement, montre que le facteur âge n'a pas d'effet sur les TR [β -6.14 (sd : 20.5) p>.05].

Cette analyse (GEE) montre également que le facteur traitement n'a pas d'effet sur les TR [β -14.8 (sd : 15.7) p>.05].

10.3.2.2 Variabilité du temps de réaction des sujets en fonction des traitements administrés.

Les écarts types des temps de réaction moyens au PVT étaient significativement différents selon l'âge des sujets (Test de Student, p<.05). (Figure 99) En effet, les sujets « matures » présentaient de plus grand écarts types que les sujets jeunes. Cependant, Les écarts types des temps de réaction, sous Placébo, étaient également singificativement différents selon l'âge des sujets (Test de Student, p<.05). (Figure 99) Les sujets « matures » présentaient également de plus grand écarts types que les sujets jeunes.

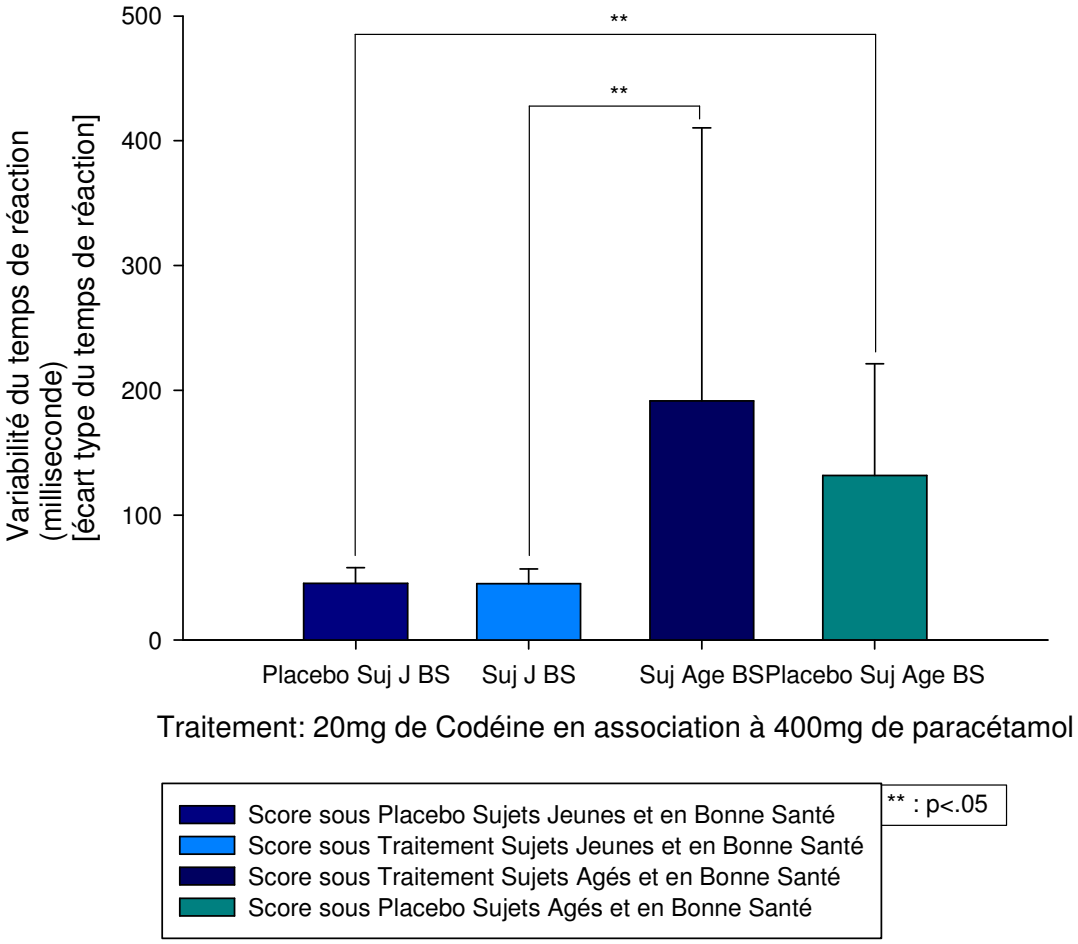


Figure 99 : Variabilité du temps de réaction des sujets en fonction des âges.

Une analyse multivariée (GEE), modélisant chacune des variables en fonction de l'âge et du traitement, montre que le facteur âge a un effet significatif sur l'écart type des temps de réaction [β -116 (sd : 29,3) p<0.0001]. Les sujets jeunes ont des écarts types des temps de

réaction 116 millisecondes inférieures aux sujets « matures » et cette différence est significative dans notre échantillon.

Cette analyse (GEE) montre que le facteur traitement n'a pas d'effet sur les écarts types des temps de réaction [β -29.8 (sd : 25.7) p>.05].

10.3.2.3 Le nombre de *lapses* en fonction des traitements administrés.

Les nombres de lapses (temps de réaction supérieur à 500ms) quel que soit l'âge des sujets, pour une même dose de l'association codéine-paracétamol, étaient équivalents (Figure 100), (Test de Student, p=0,46). De même, les nombres de lapses, sous Placebo, n'étaient pas significativement différents (Test de Studentt, p=0,93). (Figure 100)

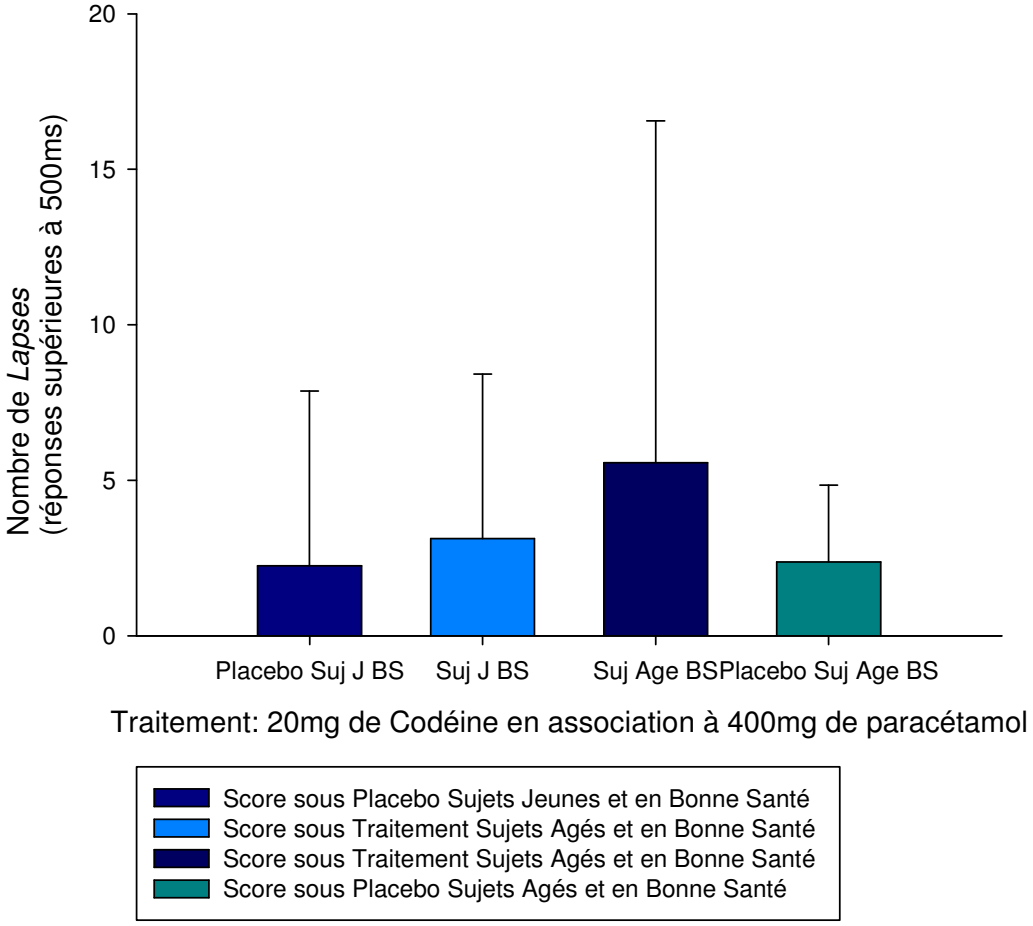


Figure 100 : Le nombre de lapses en fonction des âges.

Une analyse multivariée (GEE), modélisant chacune des variables en fonction de l'âge et du traitement, montre que le facteur âge n'a pas d'effet sur le nombre de lapses [β -1.28 (sd : 1.88) p>.05].

Cette analyse (GEE) montre également que le facteur traitement n'a pas d'effet sur le nombre de lapses [β -2.03 (sd : 1.21) p>.05].

10.3.4 La tâche de conduite primaire.

Rappel : il s'agit d'une épreuve de conduite automobile sur simulateur à base fixe. Les sujets doivent rouler sur « une deux fois deux voies » en essayant de maintenir leur trajectoire et en veillant au maintien d'une vitesse constante, La vitesse à maintenir ainsi que la trajectoire sont imposées dans la consigne de départ.

10.3.4.1 Paramètres en lien avec le contrôle et le maintien de la trajectoire, en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

Les positions moyennes du véhicule sur la voie de droite, quel que soit l'âge des sujets, pour une même dose de l'association codéine-paracétamol, étaient équivalents (Figure 101), (Test de Student, p=0,09). Nonobstant, les positions moyennes du véhcule, sous l'effet Placebo était significativement différente (Test de Student, p=0,036). (Figure 101)

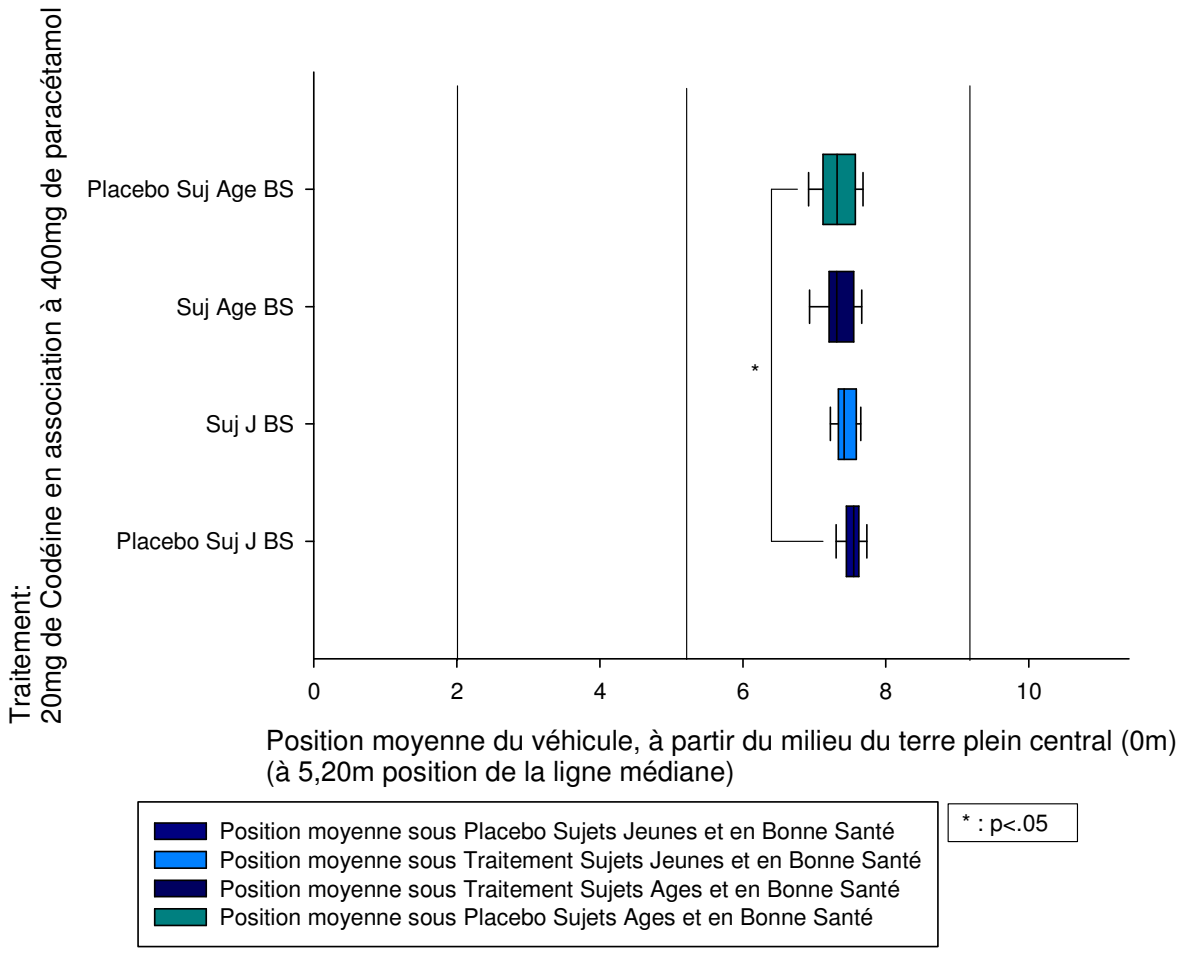


Figure 101 : Position moyenne du véhicule sur la voie de droite en fonction de l'âge des sujets pour une même dose de l'association codéine-paracétamol.

Une analyse multivariée (GEE), modélisant chacune des variables en fonction de l'âge et du traitement, montre que le facteur âge a un effet significatif sur la position moyenne [β 0.163 (sd : 0.0646) p=0.012]. Avec ce type d'analyse, les sujets jeunes ont une différence de positionement moyen sur la voie de 16.3cm (0.163m) par rapport aux sujets matures et cette différence est significative dans notre échantillon.

Cette analyse (GEE) montre également que le facteur traitement a un effet significatif sur la position moyenne [β 0.0439 (sd : 0.0201) p=0.029]. Quelques soit l'âge des sujets, leur position moyenne sur la voie par rapport au placebo diffère de 4.39cm (0.0439m). Cet effet est significatif au sein de notre échantillon.

L'écart type de la position latérale (SDLP) étaient significativement différents selon l'âge des sujets (Test de Student, p<.05). Les sujets « matures » avaient une amplitude de SDLP plus importante que les sujets jeunes (Figure 102). Sous Placebo, les SDLP n'étaient pas significativement différents selon l'âge des sujets (Test de Studentt, p=0,09). (Figure 102)

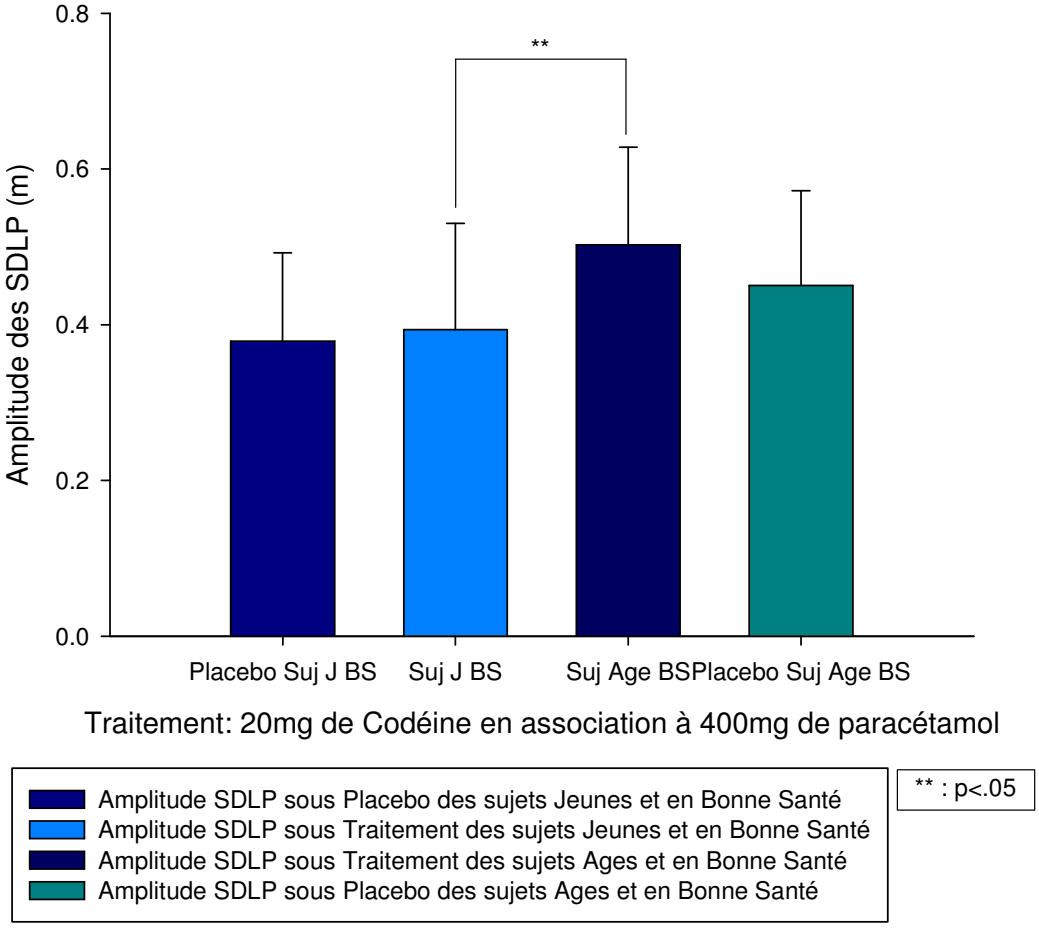


Figure 102 : Amplitude des écarts types de la position latérale (SDLP) en fonction des âges.

Une analyse multivariée (GEE), modélisant chacune des variables en fonction de l'âge et du traitement, montre que le facteur âge a un effet significatif sur les SDLP [β -0.0901 (sd : 0.0392) p=0.021]. Avec ce type d'analyse, les sujets matures présentent une augmentation des SDLP de 9.01cm (0.0901m) par rapport aux sujets jeunes et cette différence est significative dans notre échantillon.

Cette analyse (GEE) montre également que le facteur traitement a un effet significatif sur les SDLP [β 0.0333 (sd : 0.0113) p=0.003]. Quelques soit l'âge des sujets, le traitement augmente les SDLP de 3.33cm (0.0333m) par rapport au placebo. Cet effet est significatif au sein de notre échantillon.

Le nombre de sorties de voie et le nombre de sorties de route, quel que soit l'âge des sujets, pour une même dose de l'association codéine-paracétamol, étaient équivalents (Figure 103), (Test de Mann-Whitney, p=0,15). De même, Sous Placebo, le nombre de sorties de voie et le nombre de sorties de route n'était pas significativement différents selon l'âge des sujets (Test de Studentt, p=0,169). (Figure 103)

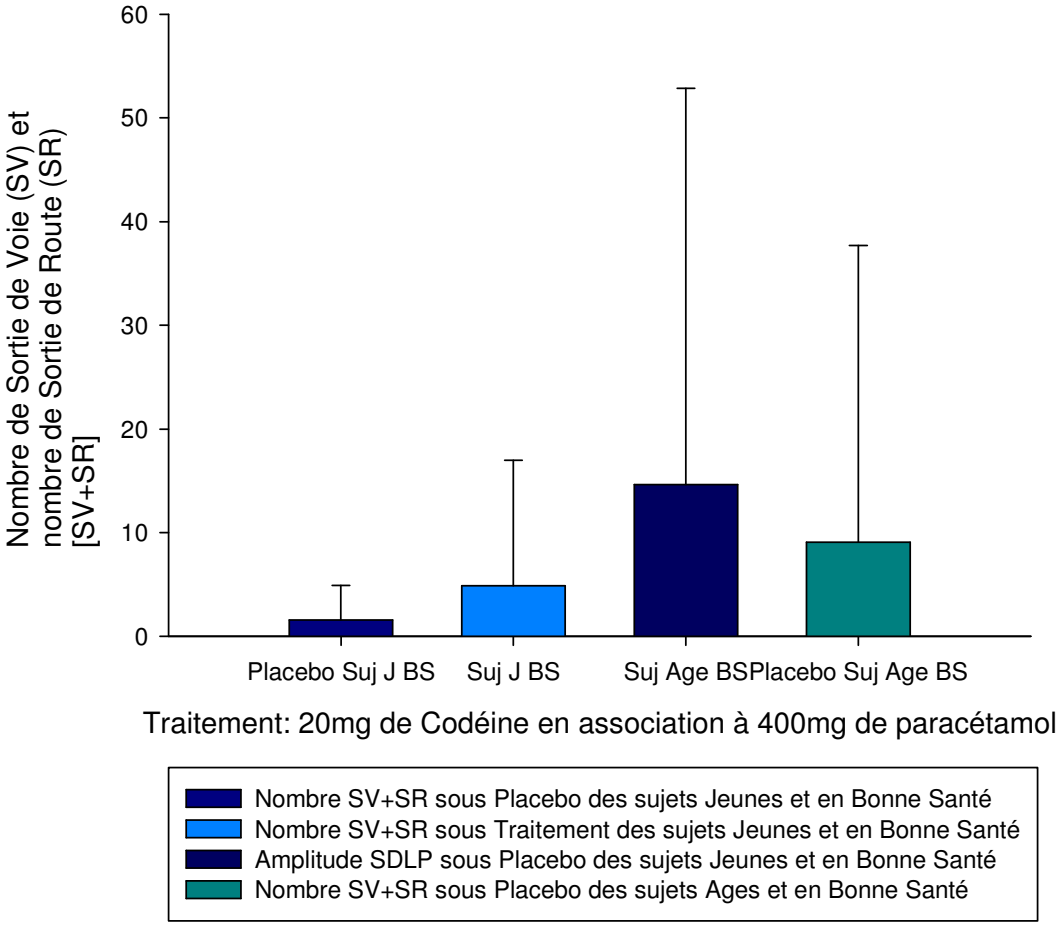


Figure 103 : Nombres de sorties de voie et le nombre de sorties de route, en fonction de l'âge des sujets, pour une même dose de l'association codéine-paracétamol.

Une analyse multivariée (GEE), modélisant chacune des variables en fonction de l'âge et du traitement, montre que le facteur âge n'a pas d'effet sur le nombre de sorties de voie et le nombre de sorties de route [β -8.63 (sd : 7.84) p>.05].

Cette analyse (GEE) montre que le facteur traitement a un effet significatif sur le nombre de sorties de voie et le nombre de sorties de route [β -4.44 (sd : 1.87) p=0.018]. Quelques soit l'âge des sujets, le traitement augmente le nombre de sorties de voie et le nombre de sorties de route (+4.44) par rapport au placebo. Cette augmentation est significative au sein de notre échantillon.

10.3.4.2 Paramètres en lien avec le contrôle et le maintien de la vitesse, en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées.

Les vitesses moyennes, quel que soit l'âge des sujets, pour une même dose de l'association codéine-paracétamol, étaient équivalents (Figure 104), (Test de Mann-Whitney, p=0,86). De même, Sous Placebo, les vitesses moyennes n'étaient pas significativement différents selon l'âge des sujets (Test de Studentt, p=0,58). (Figure 104)

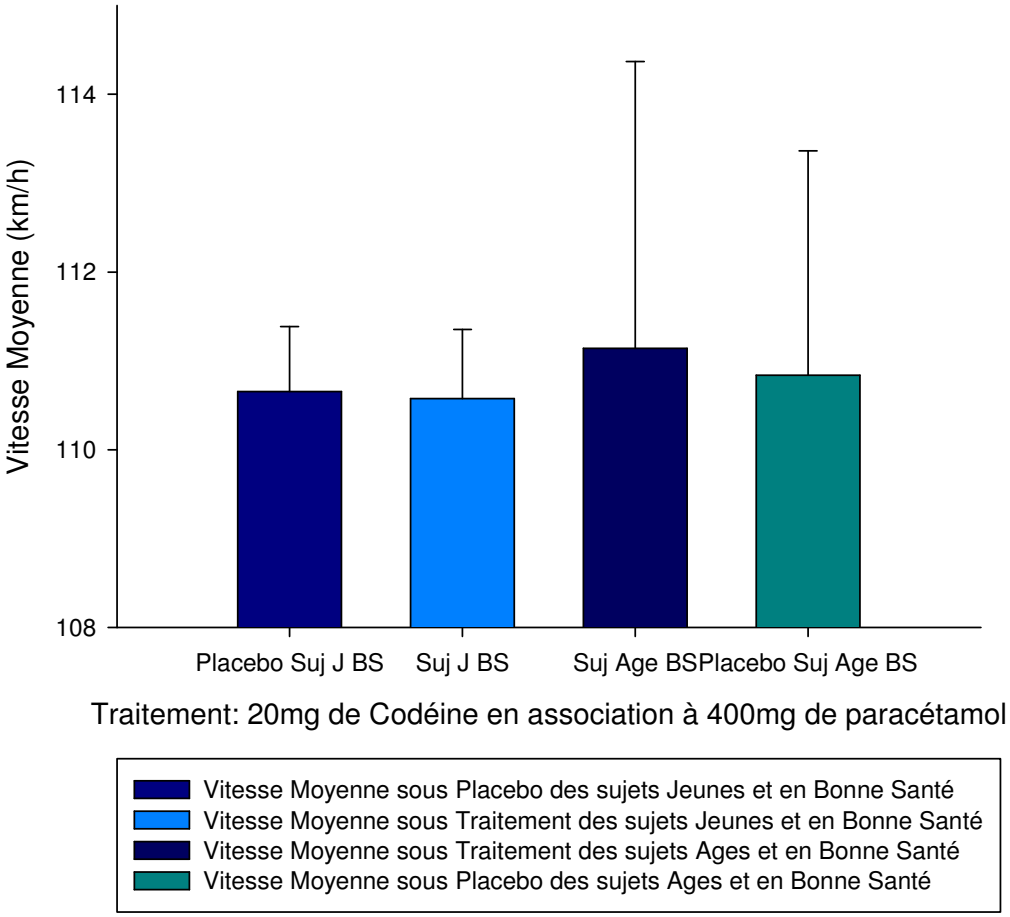


Figure 104 : Vitesse moyenne en fonction de l'âge des sujets, pour une même dose de l'association codéine-paracétamol.

Une analyse multivariée (GEE), modélisant chacune des variables en fonction de l'âge et du traitement, montre que le facteur âge n'a pas d'effet sur la vitesse moyenne [β -0.373 (sd : 0.662) p>.05].

Cette analyse (GEE) montre également que le facteur traitement n'a pas d'effet sur la vitesse moyenne [β -0.111 (sd : 0.200) p>.05].

Pour les <u>écarts types de la vitesse</u>, quel que soit l'âge des sujets, pour une même dose de l'association codéine-paracétamol, étaient équivalents (p. 279 Figure 105), (Test de Mann-Whitney, p=0,48). De même, Sous Placebo, la variabilité de la vitesse n'était pas significativement différents selon l'âge des sujets (Test de Studentt, p=0,068).

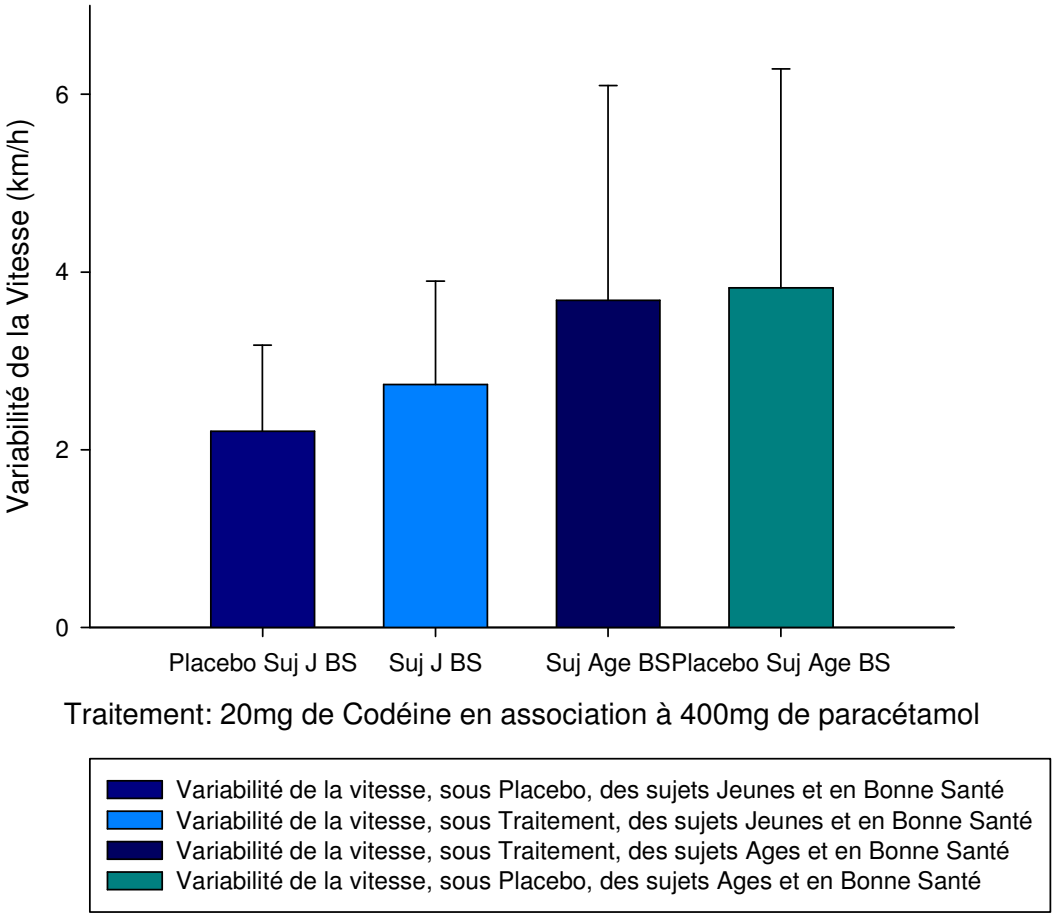


Figure 105 : Variabilité de la vitesse en fonction de l'âge des sujets, pour une même dose de l'association codéine-paracétamol.

Une analyse multivariée (GEE), modélisant chacune des variables en fonction de l'âge et du traitement, montre que le facteur âge n'a pas d'effet sur les écarts types de la vitesse [β -1.29 (sd : 0.552) p>.05].

Cette analyse (GEE) montre également que le facteur traitement n'a pas d'effet sur les écarts types de la vitesse [β -0.198 (sd : 0.288) p>.05].

10.4 Synthèse des résultats : effets aigus d'une prise matinale de 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol, en fonction de l'âge, après une nuit « normale ».

L'hypothèse sous-jacente à cette expérience est *que les sujets jeunes et sains seraient plus sensibles aux effets « sédatifs » de l'association codéine paracétamol que les sujets ''matures'' sains, après une nuit « normale » et à une prise matinale de 20mg de codéine et 400mg de paracétamol.*

Durée de sommeil préalable à l'expérimentation

La veille des séances expérimentales, les sujets ont dormi, en moyenne, 7h18±67 min. Cependant, la durée de sommeil n'est pas équivalente pour les deux classes d'âge. En effet, les sujets jeunes ont dormi significativement plus de temps que les sujets ''matures''. De même, lors des sessions Placebo, les sujets jeunes ont dormi significativement plus de temps que les sujets ''matures''. Une analyse multivariée montrait que le facteur âge avait une influence significative sur la durée de sommeil.

Mesures subjectives

En ce qui concerne les différentes mesures subjectives, nous avons administré le KSS, à chaque sujet, après l'épreuve de conduite sur simulateur, dans un environnement monotone. Nos données n'ont montré aucun effet des traitements administrés sur l'auto-évaluation subjective de l'éveil, par le KSS en fonction de l'âge.

Les échelles visuelles analogiques (EVA), répétées plusieurs fois au cours de chaque séance expérimentale, ont permis de mettre en évidence des effets de 20mg de codéine associé à 400mg de paracétamol sur l'auto-évaluation subjective de l'éveil. Ce résultat diffère du résultat obtenu avec le KSS. De la même façon, que pour la durée de la nuit, l'analyse multivariée de ce paramètre suggèrait que le facteur âge avait une influance significative sur les scores aux EVA.

Cet effet était significativement plus important chez les sujets ''matures'' que chez les sujets jeunes (*cf.* p. 265 Figure 95). Les sujets ''matures'' estimaient être significativement plus somnolent sous l'effet d'une dose de 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol. De même, lors des sessions Placebo, les sujets jeunes ont des scores aux EVA significativement plus faible que les sujets ''matures''.

L'analyse multivariée des scores aux EVA en fonction des répétitions suggèrait également un effet significatif de la durée de l'épreuve de conduite. En effet, la croissance des scores était significativement plus importante entre la première évaluation par EVA et la seconde effectuée après l'épreuve de conduite.

Une dernière évaluation subjective avait pour objectif d'observer les effets des traitements administrés sur l'auto-évaluation qualitative de la performance de conduite. Nos analyses n'ont révélé aucun effet des doses de l'association codéine-paracétamol sur cette auto-évaluation. Les sujets, jeunes ou ''matures'', estimaient, ''être proche'' d'avoir « conduit normalement » à chaque séance expérimentale. Qualitativement nous remarquons que les sujets ''matures'' avaient tendance à dévaluer leurs performance (*cf.* p. 267 Figure 96 & p. 202 Figure 66).

Performances aux tests de vigilance (PVT)

Sur le plan comportemental, après l'épreuve de conduite sur simulateur, les sujets passaient une épreuve de temps de réaction simple visant à évaluer leur vigilance (PVT). Nos résultats ne suggéraient aucun effet des traitements administrés, en fonction de l'âge, sur la vigilance. Cependant, nous observons une plus forte variabilité des temps de réaction chez les sujets ''matures'' (écarts types plus importants que ceux des sujets jeunes). Cette variabilité significativement plus importante chez les sujets ''matures'' se retrouve également lors de la session Placebo. L'analyse multivariée de ce paramètre suggèrait que le facteur âge avait une influance significative sur l'écart type des TR.

Performances de conduite automobile

En situation montone

En ce qui concerne la performance de conduite dans un environnement monotone, nos analyses ont montré un effet de la dose de 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol sur la régulation latérale du véhicule, et en particulier, sur l'écart type de la position latérale (SDLP) qui est un paramètre classique pour évaluer l'effet de psychotropes sur la performance de conduite. Nos résultats sur ce paramètre montraient une amplitude des SDLP plus importante pour les sujets ''matures'' (*cf.* p. 275 Figure 102). Cette performance objective, délétère, chez les sujets ''matures'' semble en accord avec l'ensemble de leurs auto-estimations subjectives. Notre analyse multivariée suggérait que les facteurs âge et traitement avaient une influence significative sur les SDLP.

À contrario, nos analyses n'ont suggéré aucun effet de la dose de 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol, en fonction de l'âge, sur la régulation longitudinale du véhicule.

Dosages pharmacologiques

Sur le plan pharmacologique, les différents prélèvements sanguins ont confirmé que durant toute la durée des séances expérimentales, les sujets étaient sous l'influence de doses d'analgésiques identiques. En T1, au moment du pic de concentration plasmatique du paracétamol, nos analyses ne montraient aucune différence significative entre les groupes. Cependant, à la fin des expérimentations, en T2, la différence entre les concentrations plasmatiques des deux groupes étaient significativement différentes, les sujets ''matures'' avaient une concentration plasmatique de paracétamol significativement moins importante que celle des sujets jeunes. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les sessions expérimentales ne se terminent pas au même moment pour les deux groupes (*cf.* p. 268 Tableau 28).

Conduite automobile et psychotropes

DISCUSSION

Le principal objectif de ce travail était de rechercher les effets sur la vigilance, l'éveil et la conduite automobile, de la consommation de psychotropes à des doses thérapeutiques et dans le cadre d'une utilisation usuelle. Nous nous sommes intéressés aux effets d'une interaction médicamenteuse, potentiellement très fréquente dans la vie courante, entre un hypnotique et un antalgique. Ces deux médicaments peuvent avoir des effets potentialisateurs puisqu'ils sont tous deux sédatifs.

Nous avons choisi de nous intéresser à deux molécules distinctes : l'une est un antalgique composé de codéine et de paracétamol (Codoliprane®) et l'autre est un hypnotique, le zolpidem (Stilnox®). Nous avons choisi ces molécules car leurs effets aigus et/ou résiduels ont été étudiés séparément mais aucune étude n'a été réalisée afin de déterminer les effets de combinaisons médicamenteuses. En outre, bien que ces médicaments soient sur le marché depuis de nombreuses années, peu de données sont encore disponibles sur leurs effets en fonction de l'âge. Or, nous avons précédemment montré que le zolpidem, bien que ne dégradant pas la conduite automobile chez des sujets jeunes, présente des risques pour les sujets plus matures. Or, l'évaluation des effets des médicaments chez des sujets matures ne fait pas l'objet d'études systématiques. Paradoxalement, tandis que les études épidémiologiques révèlent des risques d'accidents accrus avec les hypnotiques et les antalgiques [267, 268, 376, 434], les études expérimentales ne montrent pas systématiquement des effets comportementaux de ces médicaments [271, 320, 343]

Dans cette thèse, nous nous sommes d'abord intéressés à la question des paramètres pertinents à prendre en compte [435, 436].[54] Ainsi, nous avons choisi de nous centrer sur la tâche de conduite primaire, qui comprend les régulations longitudinales et latérales du

[54] Toutes les expérimentations de cette thèse suivent les recommandations de l'ICADTS, ainsi que les recommandations éditées dans le projet de recherche DRUID (*Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines*)

véhicule, notamment l'écart type de la position latérale (*cf.* p. 35 Figure 5). Nous avons développés une méthodologie croisée d'évaluation des effets des médicaments sur l'éveil, la vigilance et les fonctions cognitives, par des outils complémentaires : des mesures par questionnaires afin de quantifier l'évaluation subjective de l'éveil (KSS, EVA) mais également des mesures objectives par l'électroencéphalographie. Enfin, de nombreux tests cognitifs ont été utilisés afin de déterminer les performances cognitives (PVT, ANT, WAIS..).

Les effets aigus d'une à trois fois la dose thérapeutique admise en une seule administration matinale de l'association codéine-paracétamol chez des sujets jeunes et sains.

Les simulateurs de conduite sont utilisés depuis de nombreuses années dans le champ de la psychopharmacologie car ils ont prouvé leur utilité dans l'investigation des effets des médicaments sur les capacités de conduite automobile. En effet, ils permettent de mettre les sujets en situation sans qu'il y ait de risque d'accident réel. Les simulateurs ont l'avantage de se rapprocher d'une réalité quotidienne, ce qui permet d'appréhender la capacité et la performance de conduite automobile au travers d'une tâche plus écologique que les tests psychomoteurs [63, 86, 88, 89, 345, 352, 353, 437, 438].

Pour minimiser les effets d'un rehaussement temporaire de l'éveil et de la vigilance [439, 440] ce qui est parfois observé sur des épreuves psychomotrices courtes [441], l'épreuve de conduite automobile durait 60 minutes [101]. En effet, une tâche de maintien de l'éveil se définit en effet par une durée relativement longue. Ce doit être une tâche prolongée [116]. Les rehaussements temporaire de l'éveil peuvent s'expliquer par l'intervention de processus attentionnels [442], ou par certains aspects des stimulations présentées, ou bien par des facteurs motivationnels. Il est généralement admis qu'une baisse de l'éveil peut se traduire par des modifications de la performance telles qu'une augmentation de l'écart type de la position latérale (SDLP), pouvant aller jusqu'à des sorties de voie ou des sorties de route, ainsi qu'une augmentation de la vitesse moyenne.

Notre **expérience 1** (*cf.* p. 170), avec des sujets jeunes et sains, n'a pas montré d'effet des doses de l'association codéine-paracétamol sur les paramètres de conduite généralement les plus sensibles aux effets des psychotropes. Les SDLP, qui sont représentatifs d'un manque de contrôle de la trajectoire lorsqu'ils augmentent, n'étaient pas dégradés par les doses testées. Les sujets étaient capables de maintenir le véhicule sur la voie (*cf.* p. 185 et 186 Figure 55 et Figure 56). La vitesse moyenne des sujets ne variait pas, les sujets respectaient la consigne qui était de rouler à une vitesse moyenne de 110km/h (*cf.* p. 188 Figure 58). Ils ne semblaient pas avoir de comportement *impulsif* [443] ou de difficultés à suivre les consignes.

Nos résultats rejoignent ceux de Linnoila et Hakkinen (1974) qui n'avaient pas montré d'augmentation de la vitesse dans une tâche de conduite monotone [271]. En revanche, ces auteurs avaient révélés dans une tâche de conduite avec évitement d'obstacle, que « *50mg de codéine, seul ou en interaction avec de l'alcool, peuvent augmenter les risques d'accident dans une situation d'évitement d'obstacle en conduite automobile dans un environnement monotone* ». Il est par conséquent possible que la codéine ne dégrade pas la conduite dans des situations monotones mais que dans des situations urbaines avec des scénarios d'accidents, situations que nous avons développés [89], un risque accru d'accidents aurait peut être été révélé. Or lorsque nous avons effectués l'expérience 1, les scénarios d'accidents en simulation n'étaient pas encore complètement opérationnels. Il serait par conséquent intéressant de vérifier avec un simulateur bien plus développé que celui de Linnoila et Hakkinen (1974), si la codéine dégrade la conduite dans des situations accidentogènes.

Sur le plan pharmacologique notre étude est relativement proche de celle de Linnoila et Hakkinen (1974) qui font conduire leurs sujets à partir du moment où ils ont atteint la concentration plasmatique théorique maximale (Cmax) de la codéine. Cependant sur le plan méthodologique nous utilisons le même paramètre principal d'évaluation de la performance de conduite que Verster et al. (2006) à savoir l'écart type de la position latérale [273].

Bien que nous n'ayons pas montré d'effet du codoliprane sur la performance de conduite, nous ne pouvons généraliser ces résultats à l'ensemble de la population, car les résultats ont été obtenus avec des sujets jeunes et sains. Il serait pertinent d'étudier les effets

de cette molécule chez les personnes qui consomment le plus ces médicaments, c'est-à-dire les personnes âgées[55], comme nous avons pu l'observer avec l'hypnotique zolpidem [444].

Effet de l'association codéine-paracétamol sur les mesures subjectives et objectives de la somnolence/éveil.

En complément de l'investigation des effets des doses de codoliprane, nous avons cherchés à déterminer les sensations subjectives de somnolence des sujets par l'intermédiaire de deux questionnaires classiquement utilisés dans la littérature. Ni le KSS, ni les EVA n'ont révélé de modifications du niveau de somnolence subjectif par les sujets après les différentes doses de codoliprane. Les sujets se sentaient « ni éveillés, ni endormis ». Par conséquent, cette auto-estimation subjective de leur somnolence corrobore les résultats de performance de conduite, qui n'étaient pas altérés par les médicaments.

Il apparaît en outre qu'après une heure de conduite, les sujets n'étaient pas plus somnolents qu'avant la conduite. Or, en 1993, Kecklund et Akerstedt avaient montré que les réponses à l'échelle d'évaluation subjective KSS augmentaient avec la durée de l'épreuve de conduite, ce que nous ne retrouvons pas[56] [193]. En revanche, nos résultats rejoignent ceux de Schmidt et al. (2009) qui ont mis en évidence une perte de la sensibilité du KSS et une insuffisance d'auto-estimation du niveau d'éveil après environ trois heures de conduite monotone de jour [196].

En ce qui concerne les échelles visuelles analogiques [197, 201], les scores obtenus montrent que nos sujets se sentaient éveillés, puisque plus le score est proche de 1 plus les sujets se sentent éveillés. Ce résultat rejoint également les performances de conduite non altérées des sujets, les doses d'antalgiques administrées ne semblant pas entrainer de modifications du niveau de somnolence. En revanche, puisque les sujets remplissaient ces échelles plusieurs fois au cours de la matinée, nous pouvons observer une augmentation de la somnolence au

[55] Verster et al.. (2006) exposent la même limitation à leur étude (p. 504).
[56] Cependant, en 1993, Kecklund et Akerstedt étaient dans les conditions particulière d'un trajet longue distance de nuit sur autoroute (durée de la tâche de conduite environ 9 heures).

cours de la matinée d'expérimentation. En particulier, la tâche de conduite automobile semble avoir fatigué les sujets puisque nous avons une augmentation significative de la somnolence après la tâche de conduite monotone comparativement à la situation avant la conduite.

L'ensemble des mesures subjectives fournit des informations cohérentes puisque les sujets estimaient avoir conduit normalement, ce qui est confirmé par les mesures objectives de quantification de la performance de conduite. Cette échelle de conduite avait été développée par Brookuis et collaborateurs, en 1985, afin d'évaluer les effets d'un analgésique et n'avaient trouvé aucun effet de l'analgésique testé sur cette échelle [387]. Cette échelle a été très peu utilisée, par conséquent il est difficile de déterminer si elle est suffisemment sensible pour forunir une mesure fiable de l'auto-estimation des capacités de conduite des sujets.

Effet de l'association codéine-paracétamol sur les mesures objectives de la vigilance.

Dans l'**expérience 1**, les sujets ont complétés le test du PVT afin de quantifier leur niveau de vigilance (ou de performance, ou d'éveil (« *alertness* ») selon les auteurs [382-385]). Quelle que soit la dose administrée, aucun des paramètres du PVT n'étaient affectés par 'association codéine-paracétamol. Etant donné que nous n'avons pas observés ni de modifications de la conduite, ni des mesures subjectives de la vigilance, nous ne pouvons connaître la sensibilité de ce test à détecter des baisses de la vigilance après la prise de médicaments. En effet, nous n'avons pas de recul sur ce sujet, car ce test commence seulement à être utilisé dans le champ de la psychopharmacologie. Il a été à ce jour uniquement utilisé pour détecter des baisses de la vigilance consécutivement à des privations de sommeil ou dans la détection de pathologies touchant l'éveil et/le sommeil [382-385].

L'ensemble de nos résultats issus de l'expérience 1, réalisée sur des sujets sains et jeunes, ne semblent pas révéler de modifications ni comportementales, ni subjectives de la performance après une prise unique de 1 à 3 doses de l'association codeine-paracétamol. En revanche, bien que cette expérience soit informative, les résultats ne peuvent être généralisés à l'ensemble de la population. C'est pourquoi, l'étude sur des populations plus âgées s'avère pertinente afin

d'améliorer les connaissances sur ce médicament, considéré comme augmentant les risques d'accidents de la route dans les études épidémiologiques [260, 261] ; [263]. En outre, quelques éléments issus des corrélations réalisées entre les concentrations sanguines de codeine et/ou de morphine et les variables comportementales indiquent que quelques sujets pourraient présenter des risques d'accidents accrus du fait peut être de leur métabolisme génétique.

Ce type de médicament analgésique de prescription courante peut potentiellement être consommé, notamment par automédication, en association avec d'autres psychotropes, en particulier avec des « benzodiazépines hypnotiques » ou anxiolytiques. Il ne faut pas négliger les effets potentialisants ou additifs de l'association de différentes molécules comme une imidazopyridines (hypnotique) la veille au soir et un analgésique de palier II le lendemain matin. De plus nous ne savons pas comment se comporte l'association codéine paracétamol chez des adultes « matures ». Comme aucune donnée sur le sujet n'est disponible, notre **expérience 2** a eu pour objet de déterminer les effets de ce type d'association : hypnotique analgésique de palier II, chez des adultes « matures actifs » (55-65 ans).

Les effets résiduels d'une dose vespérale de 10mg de zolpidem et effets aigus d'une dose matinale et thérapeutique de 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol chez des adultes entre 55 et 65 ans, sains.

Notre **expérience 2** (*cf.* p.192), avec des sujets « matures » et sains, n'a pas montré d'effets des traitements administrés sur les paramètres de conduite les plus sensibles aux effets des psychotropes, les SDLP, qui sont représentatifs d'un manque de contrôle de la trajectoire lorsqu'ils augmentent. Seul, l'effet résiduel du zolpidem et l'effet aigu de l'association codéine-paracétamol engendraient des amplitudes de l'écart type de la position latérale (SDLP) plus important que sous placebo (*cf.* p.220 Figure 73). Dans la condition d'interaction de ces deux psychotropes, l'amplitude de l'écart type de la position latérale (SDLP) était moins dégradée que lorsque les médicaments étaient pris seuls. Il semblerait que les effets du zolpidem et de la codéine-paracétamol ne se potentialisent pas.

L'effet résiduel du zolpidem observé dans ce travail confirme ceux précédents observés par Bocca et al. (2010) lors d'une évaluation de la performance de conduite monotone avec une population similaire de sujets matures [444]. Ils montrent ainsi, que les sujets vieillissants sont sensibles aux effets résiduels du zolpidem, ce qui n'avait pas été préalablement démontré dans les études précédentes sur des sujets jeunes. Les résultats observés dans cette thèse sont néanmoins moins marqués que ceux de Bocca et al. (2010) car nous n'avons pas constatés d'effet des traitements administrés sur la régulation longitudinale du véhicule (*cf.* p.222 Figure 75). La vitesse moyenne des sujets ne variait pas et ils respectaient la consigne qui était de rouler à une vitesse moyenne de 110km/h.

Pendant l'épreuve de conduite en ville avec scénario d'accident, il semblerait que ce soit sous l'effet aigu de l'association codéine-paracétamol que nos sujets ''matures'' aient le plus de collisions, les effectifs étaient toutefois trop faibles pour avoir une signification statistique. Nos résultats ne semblent pas montrer d'impact de l'effet résiduel du zolpidem sur le nombre de collision, alors que Meskali et al. (2009) avaient montré, avec une population comparable, que le nombre de collisions lors d'une situation de conduite en ville avec des situations accidentogènes était plus important sous l'effet résiduel du zolpidem (11 collisions sur un total 30 étaient attribuées au zolpidem) [89].

Par ailleurs, nos analyses ont révélé des effets de l'environnement urbain dans lequel apparaissaient les scénarios sur la vitesse moyenne. Les scénarios placés sur des portions de route en ligne droite entraînaient des vitesses plus élevées, que les scénarios présentant un environnement plus contraignant (environnement urbanisé : magasins, piétons sur trottoir). Ce résultat est en accord avec « le modèle du risque zéro » de Summala et Näätänen (1974) où la vitesse moyenne est dépendante d'un seuil de perception du risque, et c'est seulement lorsque ce seuil est dépassé que des mécanismes de compensation interviennent [26, 49, 50]. Dans « le modèle du risque zéro » les auteurs rappellent que le risque est corrélé à la vitesse de conduite [45], celle-ci étant elle-même dépendante du contexte, notamment en agglomération où le conducteur doit partager son temps et son attention entre différents éléments du contexte [53].

Nos analyses ont également mis en évidence une interaction entre les traitements administrés et le sexe des sujets : les hommes ont une vitesse moyenne initiale significativement supérieure à celle des femmes lorsqu'ils ont absorbés le traitement zolpidem la veille au soir et Codoliprane® le lendemain matin. Ce résultat est, également, en accord avec « le modèle du risque zéro » de Summala et Näätänen (1974) [26] où un système subjectif d'évaluation du risque (« *subjectif risk monitor* ») peut influer sur les styles de conduite des sujets : défensif/agressif. Il semblerait qu'après administration des traitements zolpidem la veille au soir et Codoliprane® le lendemain matin, l'interaction de ces deux psychotropes influe sur la *motivation* des sujets, et les hommes adoptaient une conduite offensive avec une vitesse rapide, alors que les femmes optaient pour une conduite défensive[57].

Ce résultat est corroboré par l'effet sexe sur les temps de réponse [445]. Les hommes avaient des temps de réponses significativement inférieurs à ceux des femmes et cela quel que soit le traitement administré.

Avant et après l'épreuve de conduite monotone, nous avons cherchés à déterminer le niveau d'éveil des sujets[58] au moyen de l'électroencéphalographie, pendant des périodes de références Yeux Ouverts (YO) et Yeux Fermés (YF). Nos résultats n'ont mis en évidence

[57] Cependant ces stéréotypes peuvent également être indépendants de la prise de médicament.
[58] Après rejets des artefacts, les analyses EEG n'ont porté que sur un nombre limité de sujets : entre 9 et 12 sujets.

aucune variation énergétique dans les différentes bandes de fréquence étudiées (*cf.* p. 154 Tableau 7) en condition placebo, et cela aussi bien pendant l'enregistrement YO (*cf.* p.227 Figure 78) que pendant l'enregistrement YF (*cf.* p.230 Figure 80).

Ce résultat suggère que la durée de l'épreuve de conduite monotone n'a pas d'effet sur l'éveil. Cette dernière étant probablement insuffisante pour provoquer une diminution du niveau d'éveil. Toutefois, lors des évaluations subjectives, les sujets présentaient des profils de réponse en opposition avec ce résultat, puisqu'ils se sentaient moins éveillés après l'épreuve de conduite monotone (*cf.* p. 200 Figure 64).

Nous avons, également, cherché à caractériser l'effet des traitements administrés, sur l'éveil. Pour cela nous nous sommes intéressés aux enregistrements dans les conditions placebo et zolpidem/codéine et paracétamol. Pendant l'enregistrement YO2 (après l'épreuve de conduite monotone), nous observons une différence significative entre les enregistrements sous placebo et les enregistrements sous zolpidem/codéine et paracétamol, au niveau des électrodes centrales (C3-C4) et uniquement dans la bande de fréquence Thêta (*cf.* p. 239 et 241, Figure 85 et Figure 87). Cette augmentation énergétique, liée à l'administration des traitements, dans la bande de fréquence Thêta s'interprète comme une réduction de la vigilance (*cf.* p. 309 Tableau 30).

Nous avions relevé dans la littérature différents indices d'éveil (*cf.* p. 315 Tableau 31). Nos résultats exploratoires ne suggéraient aucun effet des traitements administrés ou de la durée de l'épreuve sur l'éveil, mais que les indices avec lesquels nous aurions la plus grande probabilité d'obtenir des différences significatives sont :

Le coefficient d'atténuation de l'Alpha : $\frac{\text{puissance moyenne de l'Alpha avec les yeux fermés}}{\text{puissance moyenne de l'Alpha avec les yeux ouverts}}$

et l'indice d'éveil suggéré par [131] : $\alpha+\theta$.

(Cependant, nos analyses statistiques ne montrent pas de sensiblité particulière des différents indices)

Effet de l'association codéine-paracétamol sur les mesures subjectives et objectives de la vigilance.

L'ensemble de nos données n'indiquent pas de modifications du niveau subjectif de la vigilance après la prise des médicaments (scores au KSS, échelles EVA). Ces résultats sont surprenants étant donné que nous avons observés des modifications comportementales au cours de la conduite. En outre, une étude précédente dans le laboratoire réalisée sur des sujets vieillissants, avait révélé que le zolpidem diminuait le niveau subjectif d'éveil (Bocca et al. 2010). L'étude réalisée dans cette thèse ne confirme pas ce précédent résultat, peut être parce que la dégradation de la conduite automobile est moins marquée ici, comparativement à l'étude de Bocca et al. (2010). En outre, étant donné que ni le KSS ni les EVA ne sont modifiées, alors que quelques petites modifications de l'EEG ont été observées, cela suggère que ces échelles seraient peu sensibles pour détecter des modifications consécutivement à la prise de médicaments, comme préalablement suggéré par Matousek (1992) [179] et Schmidt (2009) [196]. En revanche, l'échelle EVA se révèle sensible pour détecter des modifications liées à la durée de la conduite.

De façon intéressante, les sujets ont auto-estimés avoir correctement conduits. Or, nous avons observés des modifications comportementales de la conduite automobile au cours des conduites autoroutière et urbaines. Par conséquent, l'auto-estimation des sujets de leur comportement de conduite est en décalage avec les mesures objectives. Nous pouvons supposer que soit l'échelle utilisée n'est pas sensible pour réfléter le comportement de conduite, soit les sujets ne se rendaient pas compte de leur comportement de conduite dégradé. Cette dernière hypothèse peut avoir un impact en termes de sécurité routière afin de transmettre des messages aux conducteurs sur leur défaut de perception de leurs propres capacités de conduite.

En ce qui concerne les tests de performance utilisés pour évaluer la vigilance (PVT) et les fonctions attentionnelles (ANT [399]), le PVT n'a pas révélé de modifications de la vigilance après la prise des différents médicaments, comme lors de l'expérience 1. L'ANT qui permet d'évaluer, en une seule épreuve, trois réseaux attentionnels du modèle de l'attention développé par Posner et collaborateurs [407], l'alerte (« *alertness* »), l'orientation et l'attention exécutive, n'a également pas montré d'effets des médicaments sur ces fonctions.

Les ‘‘opérations’’ cognitives dans chacun des réseaux ne sont ni ralentis, ni accélérés par les médicaments administrés. (*cf.* p. 212 Figure 71).

En 2008, Green et al., ont mis en évidence la sensibilité des réseaux attentionnels mesuré par l’ANT à différents neurotransmetteurs [427, 428]. Pour chacun des réseaux ils ont déterminé un type de neurotransmetteurs particuliers et privilégiés (*cf.* p. 293 Figure 106).

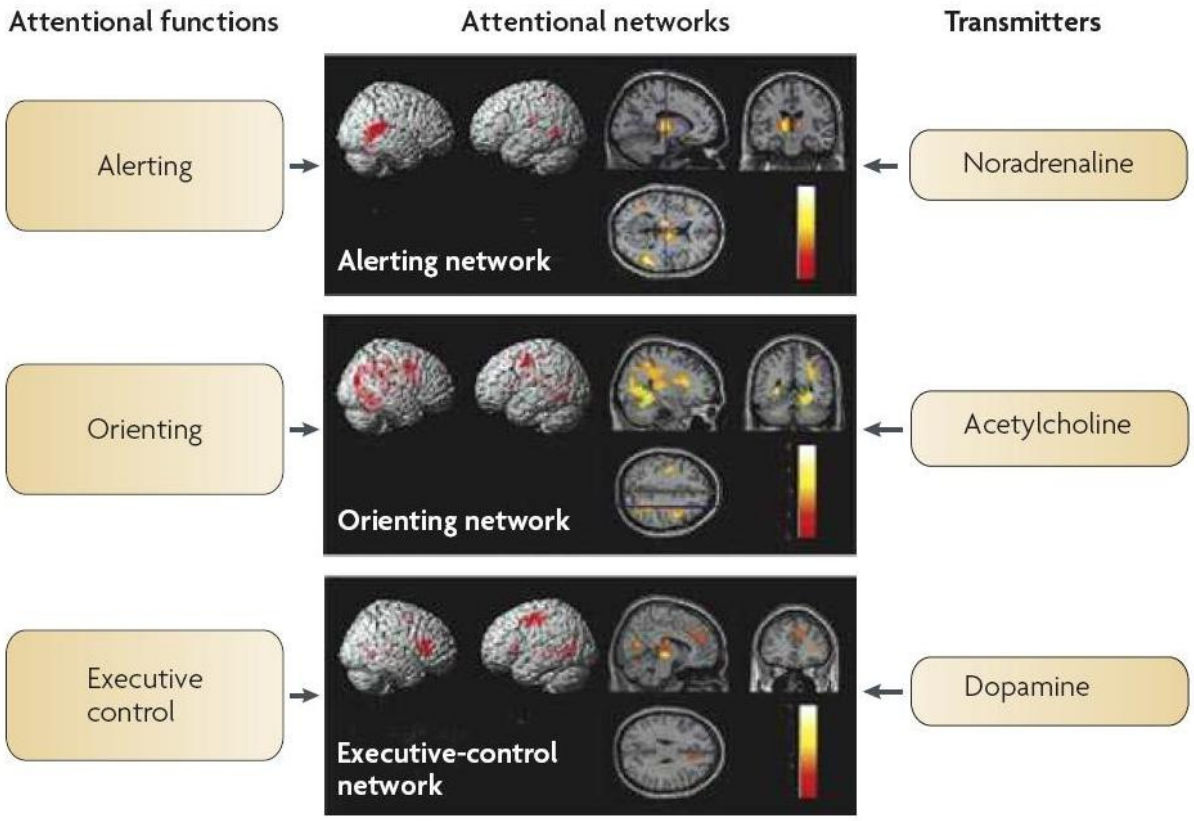


Figure 106 : Récapitulatif des réseaux attentionnels mesurés par l’ANT, des aires cérébrales associées à chacun des réseaux (p. 476, Fan, McCandliss et al.. 2005), et des neurotransmetteurs associés (p. 712, Green, Munafo et al.. 2008).

« *Alerting* » : Réseau d’alerte (en haut) : Activation d’un réseau fronto-pariétal et de régions thalamiques, utilise la noradrénaline ;
« *Orienting* » Réseau d’orientation (au centre) : Activation essentiellement pariétale bilatérale ainsi que quelques régions frontales, utilise l’acétylcholine ;
« *Executive control* » Réseau exécutif (en bas) : Activation d’un réseau à dominance frontale et du cortex cingulaire antérieur, utilise la dopamine comme neurotransmetteurs privilégié (Extrait de Fan et al.. 2005 & Green et al.. 2008).

Lors des essais précliniques du zolpidem, il a été montré qu'en plus de forte affinité pour le récepteur ω1, le zolpidem présente une affinité pour d'autres récepteurs tels que le récepteur α^2-adrénergiques entraînant une libération de noradrénaline [446, 447].

La codéine (opioïdes), quant à elle, est une dérivée de la morphine, agoniste du récepteur ε, entraînant une diminution du passage des ions chlorure [448], ce qui a pour conséquence de réduire l'effet inhibiteur du chlore sur la dopamine [449].

Bien qu'aucun effet des traitements n'ait été observé, nos analyses montrent une sensibilité de l'ANT aux différents traitements administrés. En effet les différents réseaux réagissent de façon différente sous l'influence soit du zolpidem, soit de l'association codéine-paracétamol, soit de l'addition du zolpidem et de l'association codéine paracétamol (*cf.* p. 215 Tableau 21).

En effet, les corrélations entre les différentes répétitions de l'épreuve de l'ANT servent à vérifier si l'on mesure à chaque fois les mêmes réseaux et à valider l'épreuve. Dans notre expérimentation, on constate que les corrélations entre les réseaux varient en fonction des traitements administrés. En 2009, Weaver et al., avaient, également, suggéré l'emploi de l'ANT pour tester l'effet des psychotropes sur le comportements [58]. Ces résultats suggèrent une « certaine » sensibilité de l'ANT pour tester les effets des psychotropes sur l'attention et la cognition.

Sur le plan perceptivo-moteur, nous avons fait passer aux sujets deux épreuves papiers-crayons, désormais classiques, l'épreuve de code de la WAIS [430], et l'épreuve de barrages de Zazzo [432]. Quels que soient les traitements administrés, les processus perceptivo-moteurs ne semblent pas détériorés. Il est possible que ces tests ne soient pas suffisemment sensibles pour mettre en évidence des effets des médicaments, car ils sont généralement utilisés pour détecter des modifications liées à l'âge ou dans le cadre de certaines pathologies comme l'Alzheimer.

Effets du vieillissement et effet aigus d'une dose thérapeutique, matinale et minimale de l'association codéine-paracétamol.

Dans nos **deux expériences,** les sujets avaient en commun, la prise de 20mg de codéine associé à 400mg de paracétamol et l'étude de leurs effets aigus lors d'une prise matinale après une nuit « normale ».

Notre **expérience 1**, avec des sujets jeunes et sains, ne montre pas d'effet des doses de l'association codéine paracétamol sur les paramètres de conduite les plus sensibles aux effets des psychotropes alors que notre **expérience 2**, avec des sujets « matures » et sains, en montre de façon significative (*cf.* p.275 Figure 102).

Ce résultat est corroboré par d'autres résultats de nos comparaisons. Cependant, nous ne pouvons pas conclure de façon formelle que les sujets « matures » seraient plus sensibles aux effets de 20mg de codéine associés à 400mg de paracétamol que les sujets jeunes et que ce *sédatif* aurait des effets délétères sur leurs performances, augmentant leurs risques d'accident sur un trajet monotone (*cf.* p.275 Figure 102). En effet, lorsque la performance des sujets « matures » est significativement différente de celle des sujets jeunes, cette différence significative se retrouve également dans la condition Placebo. Enfin, des analyses multivariées (GEE) visant à observer les effets des facteurs traitement ou âge, suggèrent que le facteur âge est souvent un facteur influant sur les performances, cependant pour les SDLP ces deux facteurs (âge et traitement) ont une influence significative sur leurs amplitudes.

Effet du vieillissement et effet de l'association codéine-paracétamol sur les mesures subjectives.

Les scores au KSS pour 20mg de codéine associé à 400mg de paracétamol, ne témoignent pas de différence significative entre les **deux groupes**. Ce résultat tend à confirmer d'une part le manque de sensibilité du KSS après une épreuve de longue durée [196], d'autre part que les sujets semblent ''surestimer'' leur niveau d'éveil quel que soit l'âge. (*cf.* p. 263 Figure 94).

Les scores obtenus par nos **deux groupes** aux échelles d'évaluations subjectives de l'éveil [197, 201] [EVA], pour 20mg de codéine associé à 400mg de paracétamol, sont relativement faibles. Cependant, nos analyses révèlent une différence significative entre les **deux groupes** aussi bien dans la condition avec traitement que la condition Placebo. Néanmoins, les **deux groupes** s'estiment relativement éveillés (*cf.* p. 265 Figure 95).

[Cette différence sur les scores obtenus aux échelles d'évaluations subjectives de l'éveil, obtenue par nos **deux groupes** pourrait également trouver une source d'explication dans le fait que les sujets « matures » avaient dormi une heure de moins, que les sujets jeunes, la veille de la session expérimentale : *cf.* p. 262 Figure 93 ; cependant il est également reconnu qu'avec l'avancer en âge la durée du sommeil diminue.]

Enfin, des analyses multivariées (GEE) visant à observer les effets des facteurs traitement ou âge, suggèrent que le facteur âge est le facteur le plus influant sur les scores d'évaluations subjectives de l'éveil (EVA).

L'évaluation subjective de la qualité de la conduite se situe, pour nos **deux groupes**, pour une dose 20mg de codéine associée à 400 mg de paracétamol, autour de zéro [à 0 se trouve l'indication « j'ai conduit normalement »]. Les sujets estiment subjectivement avoir conduit normalement quel que soit l'âge (*cf.* p. 267 Figure 96). Nous pouvons supposer que soit l'échelle utilisée n'est pas sensible pour réfléter le comportement de conduite (Brookuis et collaborateurs, 1985), soit les sujets présentaient, quelques soit l'âge, un défaut de perception de leurs propres capacités de conduite.

Effet du vieillissement et effet de l'association codéine-paracétamol sur la vigilance.

Nos **deux groupes** de sujets avaient, également, en commun une évaluation de la vigilance : le PVT, après l'épreuve de conduite automobile sur simulateur. En généralisant, il est facile d'admettre que pour 20mg de codéine associé à 400mg de paracétamol, les principaux paramètres du PVT ne semblent pas détériorés par l'association codéine-paracétamol et ce quel que soit l'âge.

Cependant, les écarts types des sujets « matures » étaient significativement plus importants que ceux des sujets jeunes ce qui suggère une plus grande variabilité des temps de réaction, aussi bien dans la condition avec traitement que la dans la condition Placebo, et tend à confirmer l'observation obtenue aux échelles d'évaluations subjectives de l'éveil. Enfin, des analyses multivariées (GEE) suggèrent que le facteur âge est le facteur le plus influant sur la variabilité des temps de réaction.

Conduite automobile et psychotropes

CONCLUSION

Le principal objectif de ce travail était de rechercher les effets sur la vigilance, l'éveil et la conduite automobile, d'un antalgique et de l'association d'un antalgique avec un hypnotique, pris à des doses thérapeutiques et dans le cadre d'une utilisation ponctuelle.

Dans un premier temps, nous avons testé l'effet de différentes doses thérapeutiques associant la codéine et le paracétamol chez des sujets jeunes et sains, après une nuit normale (**expérience 1**). La détermination d'un éventuel effet-dose de cette association d'analgésique n'avait jamais été étudiée. Nos résultats n'ont montré aucun effet des doses thérapeutiques de l'association codéine-paracétamol, sur la performance de conduite dans un environnement monotone, sur l'évaluation de la vigilance et sur les différentes évaluations subjectives de l'éveil. Cet analgésique ne semble pas à risque au cours des heures qui suivent la prise, néanmoins, des susceptibilités individuelles peuvent être soulignées et mériteraient d'être approfondies afin éventuellement d'alerter les patients les plus sensibles aux effets de de la codéine et de la morphine. En effet, bien que, Smink et al. (2008) [330] indiquaient qu'il n'y avait pas de relation claire entre la consommation de substances psychoactives et leurs concentrations sanguines, et la sévérité des traumas après un accident de la route, nous avons effectués des analyses en ce sens et avons observés des corrélations entre les concentrations sanguines de l'association codéine-paracétamol et ses métabolites avec les performances de conduite (*cf.* Annexe 14, p. 346, Table 4), d'autre part que plus la concentration sanguine est importante plus les dégradations de la performance de conduite seront importantes. En effet, les SDLP, les sorties de voie et sorties de route ainsi que la vitesse moyenne sont significativement corrélés aux concentrations sanguines des psychotropes testés dans l'**expérience 1** (exemples SDLP sous morphine : R=0,32, p=0.08 ; vitesse moyenne sous codéine : R=0,40, p=0.007). Les risques d'accidents, pour l'association codéine-paracétamol, semblent ainsi être dépendants des concentrations sanguines.

La seconde partie du travail de thèse a été menée afin de tester les effets potentiellement additifs de l'interaction entre la prise vespérale d'une dose thérapeutique de 10mg de zolpidem et la prise matinale d'une dose thérapeutique de 20mg de codéine associé à 400mg de paracétamol chez des sujets sains matures de 55 et 65 ans, après une nuit normale (**expérience 2**). Nos résultats montrent des effets de cette interaction médicamenteuse sur la performance de conduite dans un environnement monotone, sur l'évaluation des processus attentionnels et sur les différentes évaluations de l'éveil. Aucune étude d'interaction n'ayant été préalablement réalisée, nos résultats ne peuvent être comparés à ceux de la littérature. Nous avons observés de façon intéressante que les sujets matures sont plus sensibles que les sujets jeunes aux effets de la dose thérapeutique minimale de codéine/paracétamol puisque la conduite automobile monotone était dégradée. Nous avons confirmés les précédents résultats observés avec zolpidem [444]. En revanche, l'interaction médicamenteuse semble moins délétère que la prise isolée des médicaments.

L'introduction dans ce travail de différents tests afin de tenter de comprendre les mécanismes de dégradation de la conduite automobile, en évaluant la vigilance, l'éveil et plusieurs fonctions attentionnelles, n'a pas fournit d'informations concluantes. Un certain nombre de tests ont été utilisés pour la première fois dans ce domaine de la psychopharmacologie, aussi nous n'avons pas de données comparatives. Quelques résultats néanmoins issus de l'EEG et de l'ANT semblent prometteurs, et il est possible que le nombre de sujets inclus dans nos études ne soient pas suffisants dans le cadre de l'utilisation de ces tests, pour mettre en évidence des effets des médicaments.

PERSPECTIVES

Comme nous l'avons vu dans nos analyses complémentaires de l'**expérience 1**, si le risque d'accidents sous l'effet de l'association codéine-paracétamol est dépendant de la concentration sanguine et non de la dose administrée, il serait intéressant de regarder le profil génétique des sujets et d'approfondir nos résultats en incluant cette variable. Caraco et al. (1999) ont en effet montré que la pharmacodynamique de la codéine est dépendante du profil génétique du sujet (influence de l'hémoprotéine : débrisoquine cytochrome P-450 (CYP) 2D6) [215].

De plus, un des résultats commun à nos deux expérimentations, est une augmentation subjective de la somnolence qui apparaît systématiquement après l'épreuve de conduite monotone. L'ordre de passation de nos épreuves étaient systématiquement et rigoureusement le même pour chaque sujet. Il serait intéressant de reproduire une des deux expérimentations effectuées dans cette thèse en contrebalançant l'ordre de passation des différentes épreuves. Ceci, permettrait de savoir si cette augmentation de la somnolence post épreuve de conduite monotone est liée à la tâche et sa durée (facteurs exogènes), ou bien à un ou des facteurs endogènes (chronobiologique).

Une des critiques que l'on peut formuler aux études réalisées dans ce domaine concerne le fait que les effets des médicaments sont évalués chez des sujets sains, jeunes, la plupart du temps. Depuis quelques années, un nombre limité d'études a été réalisé dans une population plus âgée, et a fourni des renseignements particulièrement intéressants sur les différences de sensibilités aux médicaments liées à l'âge. Il serait pertinent de continuer les investigations chez des populations plus âgées, puisqu'avec l'augmentation de l'espérance de vie, il est réducteur de n'étudier le comportement qu'avant l'âge de 65 ans.

Une autre perspective particulièrement utile, serait de rechercher les conséquences de ces médicaments chez des patients qui les consomment de façon chronique. En effet, les études réalisées chez des sujets sains permettent de simuler les conditions d'initiation d'un

traitement ou de prises ponctuelles, mais ne permettent pas de renseigner sur les effets lors de prise de plusieurs semaines ou mois.

L'étude des effets des psychotropes sur le comportement de conduite et des effets de l'éveil sur le risque d'accidents reste encore à l'heure actuelle un enjeu de santé publique et une problématique majeure de notre société où l'on demande aux personnes d'être de plus en plus mobiles et flexibles.

Un article d'un quotidien, rapportait récemment (août 2010) que 27% des jeunes conducteurs seraient prêt à rouler même si leur permis était suspendu ou annulé (sondage réalisé par l'institut CSA pour la marque automobile Volvo sur un échantillon de 500 personnes). Selon cet article, la principale cause de risque d'accidents serait l'alcool d'après 77% des jeunes interrogés, suivi de la drogue et des médicaments (en particulier les somnifères) pour 58% des sondés. Cependant, 17% des 15-24 ans avouaient conduire après avoir bu de l'alcool ou pris de la drogue. Les autres causes d'accidents révélées par le sondage sont l'excès de vitesse, le non-respect des règles de priorité et la fatigue d'après 30% des jeunes interrogés.

Le 5 octobre 2010, le Figaro rapportait que la somnolence au volant est la première cause de mortalité sur autoroutes, et devrait être réprimée. Cette demande a été soumise par l'Asfa (l'Association des sociétés françaises d'autoroutes), au cours d'une réunion entre Michèle Merli, déléguée interministérielle à la Sécurité routière, et l'Asfa. « On veut que toute personne roulant en état d'hypovigilance soit sanctionnée », explique Pierre Coppey, vice-président de l'Asfa, en rappelant que, sur les autoroutes, un mort sur trois est dû à un assoupissement, soit 50 décès sur 151 en 2009.

La mise en œuvre de cette interdiction semble toutefois compliquée, l'endormissement ne se mesurant évidemment pas comme le taux d'alcool. Afin de rassembler des éléments concrets, Pierre Coppey souhaiterait que la prise de médicaments soit contrôlée.

En outre, soulignent les responsables d'autoroutes, des « signes » attestent d'un état d'assoupissement, comme la trajectoire zigzagante d'un véhicule, des bandes blanches franchies… Chaque année, une centaine d'engins de signalisation sont percutés par des voitures et des camions qui franchissent la bande d'arrêt d'urgence.

En juin 2010, un journaliste s'est prêté à une expérience en collaboration avec la clinique du sommeil (Paris 17ème). La veille de son départ pour Nice, le journaliste s'est rendu à la

clinique pour se faire équiper d'électrodes qui ont permis d'enregistrer ses gestes et ses différents états (éveil, somnolence…). Le lendemain matin, les premiers résultats ont montré qu'il avait passé une très bonne nuit avec une efficacité de sommeil de 93%.

Toujours équipé de son dispositif d'enregistrement, le journaliste prend alors la route à bord de son véhicule en direction de Nice. Il est précisé qu'il a respecté toutes les recommandations d'usage pour lutter contre la fatigue au volant : pause toutes les deux heures, respect des limitations de vitesses, déjeuner léger, bonne hydratation… Ce qui ne l'a pas empêché de dormir au total 11 minutes au volant durant son trajet Paris-Nice (930 km). Ces phases de sommeil se décomposent en 8 périodes et varient entre 30 secondes et 2 minutes 30 secondes.

Ce travail de thèse se situe au cœur de l'actualité quotidienne, les premières analyses que nous avons effectuées sont « rassurantes » en ce qui concerne les psychotropes que nous avons évalués.

En Mars 2011, la revue *Accident analysis and Prevention* a publié un numéro spécial sur les avancées dans le domaine de la fatigue et de la sécurité des transports. Ce numéro spécial a réuni plusieurs articles issus des réflexions et travaux proposés lors d'une conférence internationale qui a été organisée à Hopkinton (USA) les 13 et 14 Novembre 2008 [450]. Parmi les travaux publiés dans ce numéro spécial, une revue de la littérature de Williamson et al. (2011) a rappelé que la fatigue ne faisait toujours pas l'objet d'une définition consensuelle. En adoptant la définition suivante « un besoin biologique de repos et de récupération » (traduit de Williamson et al., 2011, p.499), ces auteurs ont montré que la nature de la tâche (de longue durée et monotone) ainsi que les facteurs homéostatiques et chronobiologiques en lien avec le sommeil entrainaient une perturbation de la performance de conduite [451]. Pour Williamson et al. (2011) l'augmentation du risque en lien avec la nature de la tâche a été clairement démontrée dans la littérature, cependant l'influence des facteurs circadiens (chronobiologie) reste à explorer. Peu d'études dans le domaine de la sécurité des transports se sont intéressées à l'influence de ces facteurs circadiens. La plus part d'entre elles ont suggéré que la fatigue serait une combinaison entre le moment de la journée, où la

performance est mesurée, et la qualité du sommeil la veille de la mesure de la performance de conduite. En chronobiologie, la fatigue serait multifactorielle.

Dans ce même numéro spéciale de *Accident analysis and Prevention*, une autre revue de la littérature de Di milia et al. (2011) a suggéré que les facteurs démographiques comme l'âge, le sexe, la race et/ou le satut socio-économique pourraient intéragir sur la fatigue et auraient une influence sur le risque d'accident [452]. Toujours dans ce numéro spécial Dawson et al. (2011) ont proposé une modélisation des dégradations de la performance de conduite liées à la fatigue et à la somnolence, pour ces auteurs le principal paramètre que la fatigue dégrade est le contrôle de la trajectoire (modèlisation p.559) [453]. Les derniers articles de ce numéro spécial étaient centrés sur l'approche préventive, ils ont montré que les moyens de prévention de la fatigue sont pour le moment des moyens sociaux et organisationnels comme, la régulation du temps de travail, le management de l'équipe, l'aménagement des périodes de récupération... Les auteurs ont sugéré que des approches technicistes pourraient être envisagées [454, 455].

Horrey et al. (2011) ont conclu ce numéro spécial en rappelant que la fatigue est la principale cause de mortalité dans les transports et l'industrie [456]. Et terminé par une des conclusions de la revue de littérature de Williamson et al. (2011) « *there are highlighted gaps in the littérature and opportinities for further research on the link between fatigue and safety* ».

Résumé

Résumé long :

Ce travail de thèse est constitué de deux études principales visant à évaluer les comportements de sujets sains après l'administration de psychotropes. Dans ce travail nous nous sommes intéressés à une interaction entre deux psychotropes dont la consommation, en France et dans les pays occidentaux, est importante. Il s'agit de la codéine associée au paracétamol (Codoliprane®) [un analgésique sédatif] et du zolpidem (Stilnox®) [un hypnotique sédatif].

I/ Dans une première étude (**expérience 1**), nous nous sommes intéressés aux effets aigus (c'est-à-dire une heure après l'administration donc au moment du pic théorique de concentration plasmatique de la codéine et du paracétamol), d'une prise matinale de différentes doses thérapeutiques associant la codéine et le paracétamol. Ces doses étaient respectivement les suivantes : soit une dose minimale (20mg-400mg), soit une dose maximale (60mg-1200mg), soit une dose intermédiaire (40mg-800mg). Elles ont été administrées chez des sujets jeunes (20-25ans) et sains, après une nuit normale et elles ont été comparées au placebo. Les effets aigus de ces doses ont été recherché sur :

1) le comportement de conduite automobile, en particulier la régulation longitudinale (vitesse) et la régulation latérale (trajectoire) du véhicule, dans un environnement monotone (type autoroute) [sur simulateur de conduite] ;
2) l'évaluation subjective de l'éveil (questionnaire et échelle visuelle analogique) ;
3) et la vigilance.

Nos analyses n'ont montré aucun effet des différentes doses de l'association codéine-paracétamol sur (1) les comportements de conduite, (2) les évaluations subjectives que nous avons fait passer pendant ce premier protocole et/ou (3) la vigilance.

Le seul résultat que nous observons dans cette expérimentation est qu'après une heure de conduite automobile sur simulateur les sujets s'estiment moins éveillés.

Au travers d'une analyse complémentaire nous avons montré que les variations des paramètres de conduite sont, significativement et positivement, corrélées aux concentrations sanguines de l'association codéine-paracétamol. Au total, les résultats de l'analyse par la dose de médicaments sur des sujets jeunes ne permettent pas de mettre en évidence un effet délétère sur la conduite automobile mais il y aurait un effet probable sur certains sujets particulièrement sensibles.

II/ Dans une seconde étude (**expérience 2**), nous nous sommes intéressés aux effets résiduels d'une prise vespérale de zolpidem (10mg) combinée aux effets aigus d'une prise matinale d'une dose thérapeutique (20mg-400mg) de l'association codéine-paracétamol. Ces traitements comparés au placebo ont concerné des sujets « matures » (55-65ans) et sains. Par conséquent, après une nuit normale, le lendemain matin nous avons étudiés les effets aigus et résiduels sur :

1) le comportement de conduite automobile, en particulier la régulation longitudinale (vitesse) et la régulation latérale (trajectoire) du véhicule, dans un environnement monotone ;
2) le comportement de conduite automobile dans un environnement urbain où des situations accidentogènes étaient programmées ;
3) l'évaluation subjective de l'éveil (questionnaire et échelle visuelle analogique) ;
4) l'évaluation objective de l'éveil à l'aide d'enregistrements électroencéphalographiques ;
5) la vigilance ; et,
6) les fonctions attentionnelles

Cette étude permettait de rechercher

a) l'effet résiduel (8 heures après l'administration) du zolpidem seul ;

b) l'effet aigu de l'association codéine-paracétamol seule et,

c) la combinaison d'une prise vespérale de zolpidem (effets résiduels) et une prise matinale de l'association codéine-paracétamol (effets aigus).

(1) Nos analyses n'ont mis en évidence aucun effet d'interaction entre l'effet résiduel du zolpidem et l'effet aigu de l'association codéine paracétamol sur la vitesse et la

trajectoire dans une tâche de conduite de type monotone. Cependant, elles ont confirmé l'effet résiduel du zolpidem seul et un effet aigu de l'association codéine-paracétamol seule sur le contrôle de la trajectoire.

(2) Pour la tâche de conduite en ville avec scénarios d'accidents, la vitesse initiale moyenne des sujets masculins était significativement supérieure au placebo, lorsqu'ils avaient absorbé le traitement zolpidem la veille au soir et l'association codéine-paracétamol le lendemain matin. Pour le groupe des femmes, c'est l'effet inverse. Nous avons également montré que lorsque les sujets arrivaient sur un scénario se produisant dans une ligne droite la vitesse moyenne était significativement supérieure à la vitesse moyenne des autres scénarios se produisant après un virage ou dans un environnement « complexe ». Sur l'ensemble des scénarios 13 collisions se sont produites. Ces collisions sont attribuables à 10 sujets comprenant une majorité de femmes (7 femmes contre 3 hommes). Ce résultat est corroboré par le fait que les hommes avaient des temps de réponse significativement inférieurs à ceux des femmes quel que soit le traitement administré. D'autre part, près de la moitié des collisions se produisaient sous l'effet aigu de l'association codéine-paracétamol (6 cas sur 13).

(3) Le seul résultat que nous observons avec les évaluations subjectives de l'éveil, est qu'après une heure de conduite automobile sur simulateur, dans un environnement monotone, les sujets s'estiment moins éveillés.

(4) Pour l'évaluation de l'éveil via l'électroencéphalographie, nous nous sommes principalement intéressés aux périodes de référence yeux ouverts, yeux fermés avant et après l'épreuve de conduite monotone. Nos analyses n'ont mis en évidence aucun effet de la durée de la tâche. Les sujets ne sont pas moins éveillés après avoir conduit pendant une heure dans un environnement monotone. Nos analyses suggèrent un effet de l'interaction entre l'effet résiduel du zolpidem et l'effet aigu de l'association codéine paracétamol. Cet effet se manifeste au niveau centro-pariétal du scalp par une augmentation énergétique du spectre Thêta, qui traduit un niveau d'éveil « normal » mais avec une baisse de vigilance.

(5) Nos analyses n'ont montré aucun effet des psychotropes administrés sur la vigilance.

(6) Lors de l'évaluation de trois fonctions attentionnelles (les citer), nous n'avons pas révélés de dégradations par les traitements. Cependant, une analyse corrélationnelle

complémentaire montre des effets différentiels entre les traitements et les réseaux. Chaque réseau étant plus ou moins sensible à l'un des traitements administrés.

Au total, les résultats de notre seconde et principale étude de cette thèse ne montrent pas d'effet délétère relatif à l'interaction entre une prise vespérale de zolpidem (effets résiduels) et une prise matinale de l'association codéine-paracétamol (effets aigus). Cependant, ils suggèrent des effets individuels de chacun de ces psychotropes sur les performances de sujets « matures ».

III/ Dans une troisième partie (**comparaison des expériences 1 et 2**), nous nous sommes intéressés à comparer les effets observés lors d'une prise matinale de la dose de 20mg de codéine associé à 400mg de paracétamol, dans les deux groupes de sujets sains jeunes (20-25ans) et « matures » (55-65ans). Nous avons ainsi constatés et confirmés des différences liées à l'âge.

ANNEXES

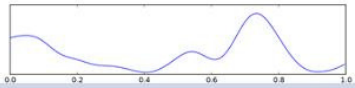
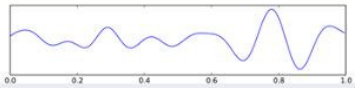
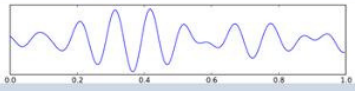
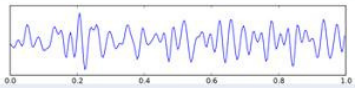
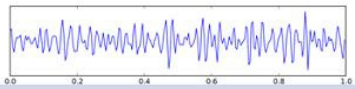
Annexe 1 : Tableau de comparaison entre tâche de vigilance, situation de maintien d'éveil et tâche de conduite automobile.

Tableau 29 : Synthèse comparative tâche de vigilance, situation de maintien d'éveil et conduite automobile.

	Vigilance	Situation de maintien d'éveil	Tâche de conduite automobile (I)	Tâche de conduite automobile (II)	Tâche de conduite automobile(III)
Auteurs de références	Davies et Parasuramam (1981)	Endsley (2000)	O'Halon et Kelley (1977)	Nätäänen et Summala (1974)	Michon (1985)
Sens	Capacité attentionnelle	Capacité attentionnelle, éveil	Performance sensorimotrice, éveil	Performance sensorimotrice, cognition, éveil	Plusieurs niveaux de performances (sensorimoteur à fonctions cognitives de haut niveau)
Paramètres	Discrimination du signal	Recherche et perception de l'environnement dans un cadre spatial	Régulation longitudinales et latérales du véhicule	Perception-Action et contrôle cognitif et vigile continue	Perception-Action en réponse à des traitements de haut niveau (planification, anticipation, etc.)
Paramètres	Taux d'événements	Recherche et perception de l'environnement dans un cadre temporel	Dépend perception des SLDP et estimation des risques	Dépend du temps et de la distance estimés	Dépend des interactions Conducteur/Véhicule/ Environnement
Modalité sensorielle	Visuelle OU auditive	Visuelle ET auditive	Visuelle	Visuelle	Multisensorielle
Type	Tâche simple (perceptivo-motrice)	Situation complexe (risques accidents)			Situation multicomponentielle (risques accidents)
Référence théorique	Détection du signal	Prise de décision	Détection du signal (Haight, 1972)	Détection du signal et prise de décision	Modèle spécifique de « niveaux de performance »
Cognition	Indépendant des fonctions cognitives (QI)	Dépendant des fonctions cognitives (charge de travail)	Indépendant des fonctions cognitives	Dépendant des fonctions cognitives (mécanismes de compensation du risque)	Dépendant des fonctions cognitives (processus cognitifs plus ou moins complexes émergeant dans l'interaction de différents facteurs)
Effets complémentaires	Effet négatif de l'habituation	Effet positif de l'expertise (réduit la complexité et la charge de travail de la situation)	Effet négatif de la monotonie de l'environnement		Effet de l'expertise (réduit la charge de travail mais diminue les contrôles)
Erreurs	Apparaissent au cours de la tâche	Plutôt la nuit ou le matin	Dépend des conditions « internes » du sujet	Dépend des conditions environnementales	Plutôt la nuit ou le matin (Horne et Reyner, 1995)

Annexe 2 : Tableau des principaux types d'ondes électroencéphalographique.

Tableau 30 : Récapitulatif des principaux types d'onde électroencéphalographique avec représentation graphique.

Type d'ondes ou de rythme	Fréquences (Hz)	Amplitude (µV)	Région de prédominance	État caractéristique du sujet	Forme
Delta	0 à 3.9	20 à 200	Diffus	Profondément endormi	
Thêta	3.9 à 7.8	5 à 100	Frontale et temporale	Éveillé, vigilance réduite	
Alpha	7.8 à 12.7	5 à 10	Occipitale et pariétale	Éveillé, détendu, les yeux fermés	
Béta	14.1 à 30.2	2 à 20	Précentrale et frontale	Éveillé, sans bouger	
Gamma	+ 30.2	2 à 10	Précentrale et frontale	Éveillé, excité	

Annexe 3 : Spécificité d'évaluation de l'éveil par l'électroencéphalographie pour l'étude des effets des médicaments.

Dans le domaine de l'évaluation de l'éveil par electroencéphalographie pour l'étude des effets des médicaments, Goldenberg (1986) a été la première a utiliser l'EEG pour quantifier l'effet des médicaments sur les niveaux d'éveils de sujets sains, elle a proposé un indice électroencéphalographique de vigilance diurne [203]. Cet indice a été développé pour des applications futures aux essais pharmacologiques [457]. Il s'agit du rapport des puissances spectrales (Thêta divisé par Alpha) multiplié par cent.

Indice de vigilance diurne de Goldenberg = $\frac{\theta}{\alpha}$ x 100

Cet indice permet de mettre en évidence des baisses physiologiques de l'éveil survenant avec 5 minutes d'enregistrement[59] yeux fermés. Il a été mis au point à partir d'enregistrements de sujets volontaires sains, recrutés sur leurs caractéristiques « grand alpha »[60].

Goldenberg (1986) a montré que son indice évolue de façon identique sur les régions homologues droites et gauches du scalp. Cependant elle n'a calculé cet indice que sur les électrodes O1 et O2. En comparant les valeurs de son indice dans les conditions placebo et produit actif, elle présentait une différence significative à chaque minute d'enregistrement.

Elle a ainsi suggéré que cet indice permettrait de quantifier l'activité antagoniste d'un stimulant à action centrale sur la baisse physiologique d'éveil ou pour quantifier l'effet sédatif d'une substance. Ainsi, ce coefficient ($\frac{\theta}{\alpha}$ x 100) augmenterait lorsque le sujet passerait de la veille à la somnolence. Une tendance à la somnolence s'objectiverait par une augmentation de l'indice de 50 à 100% par rapport à sa valeur de départ. De plus, dans le cas d'essais de benzodiazépines, l'indice de Goldenberg (1986) permettrait de ne plus avoir à considérer le spectre Bêta qui présentaitprésentait comme inconvénient d'avoir des variations énergétiques induites par ce type de molécule.

[59] Aucune consigne autre que celle de fermer les yeux pendant les 5 minutes d'enregistrement. Il n'a pas été demandé d'essayer de lutter contre le sommeil ou au contraire d'essayer de s'endormir.
[60] Tous les sujets ont été recrutés sur leurs caractéristiques « grand Alpha » sur leur EEG de base : puissance relative de la bande Alpha par rapport à l'énergie totale du spectre supérieure à 40%.

Annexe 4 : Évaluation de l'éveil par l'électroencéphalographie avant, pendant et après une épreuve de conduite automobile.

Brookhuis et De Waard (1993) ont proposé l'indice le plus couramment cité dans la littérature sur les niveaux d'éveil au cours de la conduite automobile [202]. [458, 459]

Pour ces auteurs, les changements d'états physiologiques du conducteur (fréquence cardiaque) et les changements électroencéphalographiques pourraient être précurseur de certains déficits comportementaux, notamment au niveau de la tâche de conduite primaire. Ces auteurs se réfèrent à l'étude de Brookhuis, Louwerens et O'Hanlon, en 1986, où une augmentation de puissance dans le spectre Alpha (8.20-12.89Hz) coïncide avec une détérioration de la performance de conduite (augmentation de l'écart type de la position latérale).

Ils se sont principalement intéressés aux spectres : Thêta (5.86-8.20Hz), Alpha (8.20-12.89Hz) et Bêta (12.89-30.08Hz) [des électrodes O1-O2 et C3-C4 (électrodes centro-occipitales)]. La fréquence cardiaque et l'électroencéphalogramme donnant une indication globale du niveau d'éveil des sujets pendant une activité (ici la tâche de conduite primaire), ils ont développé, pour l'électroencéphalogramme, un algorithme permettant d'obtenir un indice de niveau d'éveil. Il s'agit du rapport des puissances spectrales (Thêta additionné à Alpha) et divisé par Bêta. Cet indice a été mis au point à partir d'enregistrement de vingt hommes volontaires sains, entre 25 ans et 40 ans.

Dans une expérimentation en conduite réelle, Brookhuis et De Waard (1993) ont utilisé leurs indices d'éveil. Au cours de celle-ci, chaque sujet a participé à deux sessions sur autoroute (contrebalancées avec alcool et placebo d'alcool) d'une durée de quatre heures et vingt minutes. Les sessions ont eu lieu l'après-midi après un repas contrôlé par les expérimentateurs. L'alcool a été administré trente minutes après le repas et en quantité suffisante pour atteindre une concentration égale à 0,5 g par litre de sang [460]. Chaque session s'est déroulée de la façon suivante. Après administration de l'alcool ou du placebo (i) dix minutes de suivi de véhicule, puis (ii) quatre heures de conduite sur autoroute et à nouveau, (iii) dix minutes de suivi de véhicule. Au cours des quatre heures de conduite, la première heure s'est déroulée sous l'effet de l'alcool, ensuite cet effet a diminué rapidement. Pour chaque session, les auteurs se sont intéressés aux écarts types de la position latérale pour les deux épreuves de conduite (conduite sur autoroute et suivi de véhicule).

Ils ont montré que leur indice d'éveil évolue de façon similaire à la fréquence cardiaque et qu'avec la durée de la tâche, le niveau d'éveil diminue progressivement. Cette diminution se traduit par une augmentation significative de l'énergie des spectres mesurés. Leurs résultats suggèrent également que l'alcool influence le niveau d'éveil des sujets (diminution de celui-ci), mais cet effet n'est pas significatif. (Figure 107)

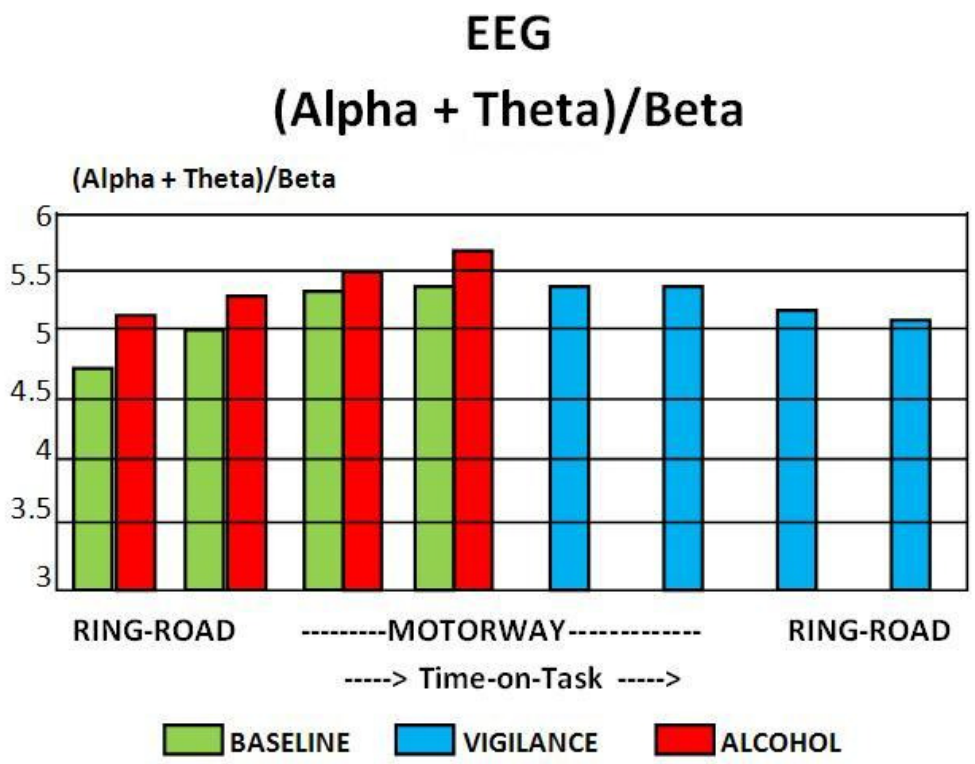


Figure 107 : Niveau énergétique de l'indice [(Alpha+Thêta)/Bêta] en fonction des conditions de l'expérimentation de Brookhuis et De Waard (1993). La condition « *vigilance* » correspond à la conduite sur autoroute.

De plus, l'écart type de la position latérale est significativement dégradé aussi bien dans la condition « *vigilance* » (conduite sur autoroute [sans alcool]) que dans la condition de conduite avec une concentration égale à 0,5 g par litre de sang. Dans les deux cas que l'augmentation de l'écart type de la position latérale est d'environ 30% par rapport à la condition placebo.

Cette étude de Brookhuis et De Waard (1993) confirme les études exploratoires d'O'Hanlon et Kelley, en 1977 [136] et Brookhuis et al., en 1986 [143]. Elle montre qu'il y a un lien entre les variations de l'écart type de la position latérale et le niveau d'éveil. Lorsque l'écart type de la position latérale est dégradé, l'indice d'éveil augmente. L'augmentation de l'indice s'explique par sa composition de spectres lents qui représentent directement une baisse du niveau d'éveil : donc plus les sujets auront un niveau d'éveil bas, plus l'indice sera important.

4.1 D'autres méthodes et indices originaux pour évaluer l'éveil par l'électroencéphalographie pendant la conduite.

L'analyse de l'électroencéphalographie n'est pas régi par une méthodologie dogmatique. Seule la position des électrodes sur le scalp a fait l'objet d'un consensus international : le système international 10-20 de Jasper (1958).

Ainsi, d'autres auteurs, dans le domaine de la sécurité des transports, ont cherché à créer et utiliser leurs propres indices ou moyen d'évaluation du niveau d'éveil (*cf.* Tableau 31).

Otmani et al. (2005) se sont intéressés aux performances de conduite automobile dans un environnement monotone après une privation partielle de sommeil [131]. Pour analyser les enregistrements électroencéphalographiques, ils ont utilisé un indice additionnant les puissances spectrales Thêta et Alpha (Thêta additionné à Alpha). Dans leur étude, ils montraient que l'indice (alpha+thêta) n'était pas affecté par la privation partielle de sommeil. Par contre, il était affecté par la durée de l'épreuve de conduite monotone. L'énergie spectrale de l'indice augmentait au fur et à mesure de la durée de l'épreuve.

Dans une étude sur les indices comportementaux prédictifs de périodes de baisse du niveau d'éveil ; Roge et al. (2001) ont utilisé un critère d'analyse des enregistrements électroencéphalographiques pour définir les moments de baisse du niveau d'éveil des conducteurs [204]. Le critère utilisé reposait sur l'apparition simultanée sur au moins deux électrodes de spectres Alpha et/ou Thêta. Cette méthode permettrait de distinguer les baisses

du niveau d'éveil des conducteurs en ne s'intéressant qu'aux électrodes F3 (frontale), C3 (centrale) et O1 (occipitale).

Khardi et al. (1995) dans une étude exploratoire, se sont intéressés à la détection et/ou prédiction précoce d'une baisse du niveau d'éveil [461]. Leurs analyses montraient que les bandes Alpha (8-12Hz) et Thêta (4-7Hz) sont des fréquences valides pour détecter les périodes de baisse d'éveil. Ils se sont également intéressés au rapport des puissances spectrales (Thêta divisé par Alpha). Ils ont montré que les pics énergétiques de ce rapport (Thêta/Alpha) sont révélateurs de période d'éveil dégradé du conducteur. Ils présentaient, également, un effet qu'ils ont appelé « *effet de glissement fréquentiel* » au sein de la bande Alpha. Pour cela, ils ont divisé la bande de fréquence Alpha en trois bandes. Ils ont calculé l'énergie globale par sous-bande alpha (a1 (8-9.5Hz), a2 (9.5-10.5Hz) et a3 (10.5-11.5Hz)). Ils indiquaient que le choix du pas de 1Hz était arbitraire, et, montraient que sur un période de conduite monotone, la sous-bande Alpha 3 prédominait par rapport aux deux autres. Pour ces auteurs, ce résultat montrait l'intérêt de l'étude des bandes larges en sous-bandes afin d'affiner la recherche d'information concernant les périodes de baisse de vigilance des conducteurs.

Lors d'une étude sur les pilotes d'avion long-courriers, Mollard et al. (1995) ont utilisé un critère d'analyse des enregistrements électroencéphalographiques pour définir les moments de baisse du niveau d'éveil des pilotes [462]. Le critère utilisé reposait sur une augmentation d'un écart type de la puissance dans la bande de fréquence Alpha (8-12Hz) par rapport à la moyenne de cette puissance calculée sur l'ensemble de l'enregistrement, après retrait des artefacts par analyse visuelle des tracés. Cette méthode permettrait de distinguer des baisses du niveau d'éveil de courte durée (inférieures à une minute) et de plus longue durée (supérieures à une minute). Mollard et al. (1995) montrent un nombre important de baisse de niveau d'éveil croissant avec la durée du vol.

Tableau 31 : Synthèse des différents indices d'évaluation du niveau d'éveil.

Électroencéphalographie	Évaluation niveau d'éveil	Durée	Électrodes	Auteurs	Remarques
Test atténuation du rythme Alpha	**Alpha YF/ Alpha YO**	6 minutes, alternance YO-YF toutes les minutes.	O1-O2	Stampi, Michimori et al. (1994)	
	Les sujets jeunes sont plus sensibles à la variation de niveau d'éveil que les sujets matures			Matousek (1992)	
Differential energetics effects.	Enregistrement **YO vs. YF**	Courtes	O1-O2	Barry, Clarke et al. (2007)	
Vigilance diurne	**(Thêta/Alpha) x 100**	**YF : 5 minutes**	**O1-O2**	**Goldenberg, 1986**	
Éveil pendant la conduite	**(Thêta+Alpha)/Bêta**	**YO et YF pendant la tâche**	**O1-O2 C3-C4**	**Brookhuis et de Waard (1993)**	Plus le niveau d'éveil sera bas, plus l'indice aura une valeur absolue élevée
Éveil pendant la conduite	**Thêta + Alpha**	**YO et YF pendant la tâche**	**F3, C3, P3, O1**	**Otmani, Pebayle et al. (2005)**	Indice affecté par la durée de l'épreuve de conduite dans un environnement monotone
Éveil pendant la conduite	**Alpha ou Thêta**	**YO et YF pendant la tâche**	**F3, C3, O1**	**Roge, Pebayle et al. (2001)**	Apparition d'un des deux spectres simultanément sur deux électrodes.
Éveil pendant la conduite	**Thêta/Alpha**	**YO et YF pendant la tâche**	**O1-O2**	**Kardi, Olivier et al. (1995)**	
Éveil pendant la conduite	**« Effet de glissement fréquentiel »**	**YO et YF pendant la tâche**			Intérêt de l'étude des bandes larges en sous-bandes afin d'affiner l'étude des baisses d'éveil des conducteurs
Moment de baisse d'éveil	**Augmentation d'un écart type de la puissance du spectre Alpha**	**YF pendant la tâche (Nunez, 1981)**	**O1-O2**	**Mollard, Cabon et al. (1995)**	

Annexe 5 : Feuille des critères d'inclusion/exclusion des sujets matures.

Critères d'inclusion/exclusion
(sujets matures)

Nom et Prénom du sujet :
Date de la visite médicale :
Taille :
Poids :
Date de naissance :
Profession : **équivalent bac +**

Critères d'inclusion

1, L'âge du sujet est compris entre 55 et 65 ans Oui ☐ Non ☐

2, Le sujet à au moins un équivalent Bac + 2 Oui ☐ Non ☐

3, Le sujet est affilié à un régime de la sécurité sociale Oui ☐ Non ☐

4, Le sujet a plus de 2 ans de permis ou a parcouru au moins 40,000 km depuis l'obtention de son permis Oui ☐ Non ☐

Un seul NON exclut le sujet de l'étude

Critères d'exclusion

1, Le sujet a participé à un essai clinique dans un délai < à la période d'exclusion de ce projet Oui ☐ Non ☐

2, Le sujet a des antécédents de maladie neurologique Oui ☐ Non ☐

3, Le sujet souffre de troubles de sommeil ou de la vigilance Oui ☐ Non ☐
Indiquer le rythme veille/sommeil habituel du sujet (horaires de coucher, lever…)
Le sujet doit avoir un rythme régulier (ne pas se coucher au-delà de minuit habituellement et se lever au-delà de 10h00 (10h00 me parait le maximum possible)

4, Le sujet souffre d'insuffisance respiratoire, d'asthme, d'apnées du sommeil, d'insuffisance hépatique ou de myasthénie Oui ☐ Non ☐

5, Le sujet a pris tout hypnotique ou tout autre dépresseur du SNC pendant les 3 mois qui précèdent l'expérimentation Oui ☐ Non ☐
Nom, posologie et durée du médicament pris :

6, Le sujet présente une hypersensibilité connue à l'un des médicaments étudiés Oui ☐ Non ☐
Nom du médicament :

7, Le sujet est traité par morphiniques ou clozapine Oui ☐ Non ☐

8, Le sujet a une acuité visuelle, sans lunette ou après correction par des lentilles de contact, < à 7/10ème, Oui ☐ Non ☐
Mesurer l'acuité visuelle
Dépistage d'un éventuel nystagmus

9, Le sujet a consommé des stupéfiants de manière régulière Oui ☐ Non ☐

10, Le sujet fume habituellement plus de 5 cigarettes par jour Oui ☐ Non ☐
Il est nettement préférable que le sujet soit complètement non fumeur

11, Le sujet consomme plus de 28 unités d'alcool par semaine Oui ☐ Non ☐
(1 unité = 1 verre de vin)
Nbre de verres/sem :
Indiquer au sujet qu'il ne devra pas boire d'alcool la veille de la manip (le soir où il prend les médicaments)

12, Le sujet consomme plus de 150 mg de caféine par jour Oui ☐ Non ☐
Indiquer au sujet que le matin, hormis son petit déjeuner habituel il ne prendra ni café, thé, chocolat (le sujet ne doit pas être accro au café)

Un seul NON exclut le sujet de l'étude

Dans le cadre général de la visite médicale :

- Noter les médicaments pris de façon chronique et penser à l'automédication :

- Examen de base :
  Pouls :
  Tension artérielle :
  Auscultation :
  Marche / équilibre :

- Questionnement sur le fonctionnement du foie, rein, thyroïde

Nous allons donc aussi par voie de bilans biologiques :

- avoir une idée de la fonction rénale : urée, créatine
- avoir des informations sur l'absence d'anomalie hépatique : TGO, TGP, PAL, gamma GT, TP
- connaître leurs protéines sériques (CRP)

Informations sur le protocole de recherche et consentement du sujet

- Explications concernant l'ensemble de l'expérience Oui ☐ Non ☐
- Présentation du matériel Oui ☐ Non ☐
- Remise de la feuille d'information Oui ☐ Non ☐
- Signature du formulaire de consentement éclaire Oui ☐ Non ☐

Annexe 6 : Exemple de résultats de l'absorptiométrie radiographique.

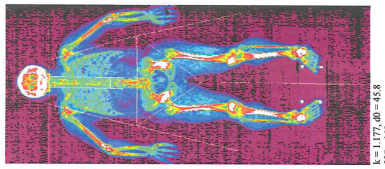
C.H.U. CAEN
OSTEODENSITOMETRIE
SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE

Telephone: 02.31.06.47.00

Sex: Male
Ethnicity:

Height: 157.0 cm
Weight: 67.0 kg
Age: 62

Referring Physician: DRUID 2 DR BOCCA



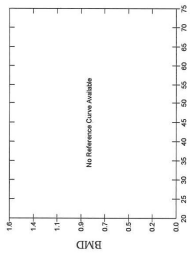
Scan Information:

Scan Date: 26 May 2009 ID: A0526090A
Scan Type: a Whole Body
Analysis: 26 May 2009 14:20 Version 12.5:3
Auto Whole Body Fan Beam
Operator: HP
Model: Discovery A (S/N 80372)
Comment:

DXA Results Summary:

Region	Area (cm²)	BMC (g)	BMD (g/cm²)	T-score	Z-score
L Arm	209.43	177.34	0.847		
R Arm	241.22	207.19	0.859		
L Ribs	104.12	68.74	0.660		
R Ribs	110.88	66.12	0.596		
T Spine	140.28	118.50	0.845		
L Spine	59.21	64.47	1.089		
Pelvis	216.19	300.53	1.390		
L Leg	333.02	438.04	1.315		
R Leg	333.42	441.45	1.324		
Subtotal	1747.78	1882.37	1.077		
Head	211.42	479.57	2.268		
Total	**1959.20**	**2361.95**	**1.206**		

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.021, BCF = 0.906



Physician's Comment:

HOLOGIC®

C.H.U. CAEN
OSTEODENSITOMETRIE
SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE

Telephone: 02.31.06.47.00

Sex: Male
Ethnicity:

Height: 157.0 cm
Weight: 67.0 kg
Age: 62

Scan Information:

Scan Date: 26 May 2009 ID: A0526090A
Scan Type: a Whole Body
Analysis: 26 May 2009 14:20 Version 12.5
Auto Whole Body Fan Beam
Operator: HP
Model: Discovery A (S/N 80372)
Comment:

DXA Results Summary:

Region	BMC (g)	Fat (g)	Lean (g)	Lean+BMC (g)	Total Mass (g)	% Fat
L Arm	177.34	830.1	2756.9	2934.3	3764.4	22.1
R Arm	207.19	913.1	3314.0	3521.2	4434.3	20.6
Trunk	618.36	8030.6	27006.8	27625.2	35655.8	22.5
L Leg	438.04	1758.1	8460.4	8898.4	10656.5	16.5
R Leg	441.45	1906.7	8276.4	8717.9	10624.6	17.9
Subtotal	1882.37	13438.5	49814.6	51697.0	65135.5	20.6
Head	479.57	870.1	3003.1	3482.7	4352.8	20.0
Total	**2361.95**	**14308.6**	**52817.8**	**55179.7**	**69488.3**	**20.6**

TBAR2381

HOLOGIC®

Annexe 7 : Exemple d'échelle visuelle analogique concernant le niveau d'éveil subjectif.

Évaluations subjectives
Échelle Analogique Visuelle (EVA)

Nom : Prénom :
SESSION
Évaluation 1 (à l'arrivée)
Heure d'évaluation :

Pour compléter cette appréciation : chaque ligne représente un aspect de votre humeur actuelle définie par les termes qui se trouvent au bout de chaque ligne, Mettez un trait vertical sur la ligne à l'endroit qui vous paraît convenir au mieux pour votre état **en ce moment.**

Remplissez toutes les lignes : un seul trait par ligne,

Éveillé _____ **Somnolent**

Fort _____ **Faible**

Vaseux _____ **Idées claires**

Adroit _____ **Maladroit**

Mou _____ **Énergique**

L'esprit lent _____ **L'esprit vif**

Attentif _____ **Dans les nuages**

Incapable _____ **Capable**

Intéressé _____ **Ennuyé**

Annexe 8 : Échelle d'anxiété d'Hamilton.

Echelle d'anxiété d'Hamilton

Cotation : 0 = rien - 1 = faible - 2 = modérée - 3 = forte - 4 = très forte

1 . Etat d'inquiétude : 0 1 2 3 4
Tracas, anticipation du pire, anticipation effrayante, irritabilité.

2 . Tension : 0 1 2 3 4
Impression de tension, fatigabilité, réactions de sursaut, facilité à fondre en larmes, tremblements, impression de ne pas pouvoir tenir en place, impossibilité de se détendre.

3 . Etat dépressif : 0 1 2 3 4
Perte d'intérêt, manque de plaisir dans les loisirs, dépression, réveil matinal, agitation diurne.

4 . Conduite pendant l'entrevue : 0 1 2 3 4
Oubli, tremblement des mains, front plissé, visage tendu, soupirs ou respiration courte, pâleur du visage, déglutition, rots, sursauts tendineux, mydriase, exophtalmie.

5 . Peurs - Frayeurs : 0 1 2 3 4
De l'obscurité, des étrangers, d'être seul, des animaux, de la circulation (auto), des foules.

6 . Intellect : 0 1 2 3 4
Difficulté de concentration, mémoire défaillante.

7 . Insomnie : 0 1 2 3 4
Difficulté de s'endormir, sommeil intermittent, sommeil non réparateur avec fatigue au réveil, rêves, cauchemars, terreurs nocturnes.

8 . Symptômes autonomes : 0 1 2 3 4
Bouche sèche, érythrose, pâleur, tendance à transpirer, étourdissements, maux de tête pendant les périodes de tension, cheveux qui se dressent.

9 . Symptômes génito-urinaires : 0 1 2 3 4
Fréquence de la miction, urgence de la miction, aménorrhée, ménorragie, frigidité, éjaculation précoce, baisse ou perte de la libido.

10. Symptômes cardio-vasculaires : 0 1 2 3 4
Tachycardie, palpitations, douleur thoracique, sensation des pulsations artérielles, impression de faiblesse (ou d'évanouissement), arythmie (extra-systolie).

11. Somatique - sensorielle : 0 1 2 3 4
Troubles de la vision (flou), bouffées de chaleur et sueurs froides, impressions de faiblesse (physique), sensations de picotement.

12. Somatique - musculaire : 0 1 2 3 4
Douleurs musculaires, sursauts musculaires, raideurs musculaires, secousses myocloniques, grincements des dents, voix hésitante (tremblo - tante), augmentation du tonus musculaire.

13. Symptômes gastro-intestinaux : 0 1 2 3 4
Difficulté de déglutition, gaz, douleurs abdomi - nales, sensations de brûlure, ballonnement abdominal, nausée, vomissements, borborygmes, relâchement des sphincters, perte de poids, constipation.

14. Symptômes respiratoires 0 1 2 3 4
Sensation d'oppression, impression d'étouffement, soupirs, dyspnée.

0 à 5 : pas d'anxiété
6 à 14 : anxiété mineure
15 et plus : anxiété majeure

13489/14 XP

Annexe 9 : Résultats des évaluations subjectives avec les échelles analogiques visuelles, chez les sujets « jeunes » dans l'expérimentation sur l'effet des doses de Codoliprane®.

Scores lors de la première évaluation, à l'arrivée, pour chaque item avant l'administration des doses d'analgésiques.

Tableau 32 : Scores lors de la première évaluation, à l'arrivée, pour chaque item.

EVA 1	À l'arrivée des sujets vers 8h du matin				
Doses Questions	20mg / 400mg	40mg / 800mg	60mg / 1200mg	Placebo	ANOVA
"Éveillé" vers "Somnolent"	1,51±1,39	2,23±1,78	1,70±1,33	1,74±1,17	p=,78
"Fort" vers "Faible"	2,04±2,2	2,06±2	1,65±1,5	1,26±1,01	p=,22
"Idées Claires" vers "Vaseux"	1,66±1,53	2,33±1,58	1,78±1,37	2,03±1,41	p=,24
"Adroit" vers "Maladroit"	2,43±2,19	2,83±2,45	2,01±2	1,75±1,7	p=,23
"Énergique" vers "Mou"	1,91±1,88	2,09±1,92	1,51±1,15	1,64±1,15	p=,43
"L'Esprit Vif" vers "l'Esprit Lent"	2,16±1,93	2,52±2,35	2,33±2,13	1,82±1,5	p=,59
"Attentif" vers "Dans les Nuages"	1,9±1,62	2,19±2,03	1,66±0,89	1,58±1,21	p=,39
"Capable" vers "Incapable"	1,75±1,49	2,14±2,02	1,54±0,69	1,33±1,06	p=,17
"Intéressé" vers "Ennuyé"	1,74±1,46	1,92±1,76	1,49±1	1,40±1,11	p=,39

Scores lors de la deuxième évaluation, au pic de concentration plasmatique de la codéine et du paracétamol, en fonction des doses administrées pour chaque item.

Tableau 33 : Scores lors de la deuxième évaluation, au pic de concentration plasmatique de la codéine et du paracétamol, en fonction des doses administrées pour chaque item.

EVA 2	Avant l'épreuve de conduite sur simulateur vers 9h du matin				
Doses Questions	20mg / 400mg	40mg / 800mg	60mg / 1200mg	Placebo	ANOVA
"Éveillé" vers "Somnolent"	2,13±1,35	2,69±2,21	1,88±1,52	1,67±1,19	p=,103
"Fort" vers "Faible"	2,03±1,37	3,10±2,85	2,12±1,72	1,92±1,72	p=,31
"Idées Claires" vers "Vaseux"	2,42±2,02	2,75±2,35	2,76±2,47	2,25±1,85	p=,707
"Adroit" vers "Maladroit"	2,67±2,6	3,29±2,83	2,86±2,17	2,32±2,03	p=,322
"Énergique" vers "Mou"	2,18±1,94	2,51±2,50	2,21±1,96	1,83±1,36	p=,329
"L'Esprit Vif" vers "l'Esprit Lent"	2,49±2	2,89±2,46	2,59±2,13	2,19±1,68	p=,42
"Attentif" vers "Dans les Nuages"	2,40±2,29	2,16±2,32	1,94±1,57	1,91±1,57	p=,65
"Capable" vers "Incapable"	2,23±2,03	2,50±2,47	1,99±1,71	2,03±1,70	p=,53
"Intéressé" vers "Ennuyé"	2,13±1,85	2,17±1,83	1,89±1,28	1,93±1,54	p=,93

Scores lors de la troisième évaluation, après une heure de conduite monotone sur simulateur, en fonction des doses administrées pour chaque item.

Tableau 34 : Scores lors de la troisième évaluation, après une heure de conduite monotone sur simulateur, en fonction des doses administrées pour chaque item.

EVA 3	Après l'épreuve de conduite sur simulateur vers 10h du matin				
Doses Questions	20mg / 400mg	40mg / 800mg	60mg / 1200mg	Placebo	ANOVA
"Éveillé" vers "Somnolent"	3,11±2,46	4,87±2,41	4,52±2,72	3,44±1,6	p=,105
"Fort" vers "Faible"	3,09±2,17	4,29±2,54	4,03±2,61	2,85±1,5	p=,36
"Idées Claires" vers "Vaseux"	2,51±1,64	4,09±2,18	4,01±2,14	3,26±2,19	p=,106
"Adroit" vers "Maladroit"	3,27±2,47	5,03±2,52	4,1±2,62	3,79±1,69	p=,11
"Énergique" vers "Mou"	2,89±2,4	4,04±2,02	3,1±2,24	2,99±1,68	p=,22
"L'Esprit Vif" vers "l'Esprit Lent"	3,12±2,35	4,69±2,51	4,13±2,53	3,64±2,08	p=,26
"Attentif" vers "Dans les Nuages"	3,06±2,35	3,58±2,27	3,78±2,39	3,06±1,74	p=,99
"Capable" vers "Incapable"	2,55±1,99	3,49±2,23	3,26±1,95	2,50±1,66	p=,64
"Intéressé" vers "Ennuyé"	2,56±2,15	3,76±1,9	3,51±1,55	3,42±1,91	p=,18

Scores lors de la quatrième évaluation, à la fin de l'expérimentation, en fonction des doses administrées pour chaque item.

Tableau 35 : Scores lors de la quatrième évaluation, à la fin de l'expérimentation, en fonction des doses administrées pour chaque item.

EVA 4	À la fin de l'expérimentation vers 12h				
Doses Questions	20mg / 400mg	40mg / 800mg	60mg / 1200mg	Placebo	ANOVA
"Éveillé" vers "Somnolent"	3,94±2,83	4,64±1,83	5,07±2,38	3,36±2,15	p=,16
"Fort" vers "Faible"	3,68±2,65	4,41±2,01	4,41±2,5	3,56±2,49	p=,82
"Idées Claires" vers "Vaseux"	3,94±2,21	3,96±1,57	4,47±2,55	3,04±2,22	p=,22
"Adroit" vers "Maladroit"	4,71±2,55	5,06±2,2	5,08±2,45	4,53±2,6	p=,83
"Énergique" vers "Mou"	3,55±2,33	3,77±1,71	4,43±2,45	2,81±2,28	p=,17
"L'Esprit Vif" vers "l'Esprit Lent"	4,49±2,38	4,48±2,18	5,22±2,53	3,63±2,46	p=,207
"Attentif" vers "Dans les Nuages"	4,15±2,48	4,61±2,13	4,64±2,58	3,50±2,48	p=,35
"Capable" vers "Incapable"	3,38±2,19	3,88±2,09	4,49±2,8	2,83±2,43	p=,12
"Intéressé" vers "Ennuyé"	4,54±3,06	4,76±2,51	4,58±2,36	3,88±2,69	p=,62

Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation pour la dose de 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol pour chaque item.

Tableau 36 : Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation pour la dose de 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol pour chaque item.

20mg / 400mg	Sur la durée de l'expérimentation					
Temps Questions	EVA 1 (Arrivée des sujets)	EVA 2 (Avant la tâche de conduite)	EVA 3 (Après la tâche de conduite)	EVA 4 (Fin)	ANOVA	Post-Hoc (Test de Wilcoxon ou LSD de Fischer)
"Éveillé" vers "Somnolent"	1,51±1,39	2,13±1,35	3,11±2,46	3,94±2,83	p=,01*	B, C
"Fort" vers "Faible"	2,04±2,2	2,03±1,37	3,09±2,17	3,68±2,65	p=,054	*C, D, E*
"Idées Claires" vers "Vaseux"	1,66±1,53	2,42±2,02	2,51±1,64	3,94±2,21	p=,001**	C, E, F
"Adroit" vers "Maladroit"	2,43±2,19	2,67±2,6	3,27±2,47	4,71±2,55	p=,009**	C, E, F
"Énergique" vers "Mou"	1,91±1,88	2,18±1,94	2,89±2,4	3,55±2,33	p=,03*	C, E
"L'Esprit Vif" vers "l'Esprit Lent"	2,16±1,93	2,49±2	3,12±2,35	4,49±2,38	p=,0005***	C, E, F
"Attentif" vers "Dans les Nuages"	1,9±1,62	2,4±2,29	3,06±2,35	4,15±2,48	p=,0003***	B, C, E, F
"Capable" vers "Incapable"	1,75±1,49	2,23±2,03	2,55±1,99	3,38±2,19	p=,007**	C, E
"Intéressé" vers "Ennuyé"	1,74±1,46	2,13±1,85	2,56±2,15	4,54±3,06	p=,00006***	C, E, F

* P <,05
** P <,01
*** P <,001

A = EVA 1 ≠ EVA 2
B = EVA 1 ≠ EVA 3
C = EVA 1 ≠ EVA 4
D = EVA 2 ≠ EVA 3
E = EVA 2 ≠ EVA 4
F = EVA 3 ≠ EVA 4

Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation pour la dose de 40mg de codéine en association avec 800mg de paracétamol pour chaque item.

Tableau 37 : Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation pour la dose de 40mg de codéine en association avec 800mg de paracétamol pour chaque item.

40mg / 800mg	Sur la durée de l'expérimentation					
Temps Questions	EVA 1 (Arrivée des sujets)	EVA 2 (Avant la tâche de conduite)	EVA 3 (Après la tâche de conduite)	EVA 4 (Fin)	ANOVA	Post-Hoc (Test de Wilcoxon ou LSD de Fischer)
"Éveillé" vers "Somnolent"	2,23±1,78	2,69±2,21	4,87±2,41	4,64±1,83	p=,0001***	B, C, D, E
"Fort" vers "Faible"	2,06±2	3,1±2,85	4,29±2,54	4,41±2,01	p=,00008***	A, B, C
"Idées Claires" vers "Vaseux"	2,33±1,58	2,75±2,35	4,09±2,18	3,96±1,57	p=,01*	B, C, D
"Adroit" vers "Maladroit"	2,83±2,45	3,29±2,83	5,03±2,52	5,06±2,2	p=,0001***	B, C, D, E
"Énergique" vers "Mou"	2,09±1,92	2,51±2,5	4,04±2,02	3,77±1,71	p=,004**	B, C, D, E
"L'Esprit Vif" vers "l'Esprit Lent"	2,52±2,35	2,89±2,46	4,69±2,51	4,48±2,18	p=,003**	B, C, D, E
"Attentif" vers "Dans les Nuages"	2,19±2,03	2,16±2,32	3,58±2,27	4,61±2,13	p=,0004***	B, C, E, F
"Capable" vers "Incapable"	2,14±2,02	2,5±2,47	3,49±2,23	3,88±2,09	p=,054	*B, C*
"Intéressé" vers "Ennuyé"	1,92±1,76	2,17±1,83	3,76±1,9	4,76±2,51	p=,00002***	B, C, D, E, F

* P <,05
** P <,01
*** P <,001

A = EVA 1 ≠ EVA 2
B = EVA 1 ≠ EVA 3
C = EVA 1 ≠ EVA 4
D = EVA 2 ≠ EVA 3
E = EVA 2 ≠ EVA 4
F = EVA 3 ≠ EVA 4

Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation pour la dose de 60mg de codéine en association avec 1200mg de paracétamol pour chaque item.

Tableau 38 : Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation pour la dose de 60mg de codéine en association avec 1200mg de paracétamol pour chaque item.

60mg / 1200mg	Sur la durée de l'expérimentation					
Temps Questions	EVA 1 (Arrivée des sujets)	EVA 2 (Avant la tâche de conduite)	EVA 3 (Après la tâche de conduite)	EVA 4 (Fin)	ANOVA	Post-Hoc (Test de Wilcoxon ou LSD de Fischer)
"Éveillé" vers "Somnolent"	1,70±1,33	1,88±1,52	4,52±2,72	5,07±2,38	p=,001**	B, C, D, E
"Fort" vers "Faible"	1,65±1,5	2,12±1,72	4,03±2,61	4,41±2,5	p=,00002***	B, C, D, E
"Idées Claires" vers "Vaseux"	1,78±1,37	2,76±2,47	4,01±2,14	4,47±2,55	p=,00004***	A, B, C, D, E
"Adroit" vers "Maladroit"	2,01±2	2,86±2,17	4,1±2,62	5,08±2,45	p=,00003***	A, B, C, D
"Énergique" vers "Mou"	1,51±1,15	2,21±1,96	3,10±2,24	4,43±2,45	p=,003**	B, C
"L'Esprit Vif" vers "l'Esprit Lent"	2,33±2,13	2,59±2,13	4,13±2,53	5,22±2,53	p=,002**	B, C, E, F
"Attentif" vers "Dans les Nuages"	1,66±0,89	1,94±1,57	3,78±2,39	4,64±2,58	p=,007**	B, C, D, E
"Capable" vers "Incapable"	1,54±0,69	1,99±1,71	3,26±1,95	4,49±2,8	p=,001**	B, C, E
"Intéressé" vers "Ennuyé"	1,49±1	1,89±1,28	3,51±1,55	4,58±2,36	p=,00009***	A, B, C, D, E, F

* P <,05
** P <,01
*** P <,001

A = EVA 1 ≠ EVA 2
B = EVA 1 ≠ EVA 3
C = EVA 1 ≠ EVA 4
D = EVA 2 ≠ EVA 3
E = EVA 2 ≠ EVA 4
F = EVA 3 ≠ EVA 4

Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation pour la session sous placebo pour chaque item.

Tableau 39 : Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation pour la session sous placebo pour chaque item.

Placebo	Sur la durée de l'expérimentation					
Temps Questions	EVA 1 (Arrivée des sujets)	EVA 2 (Avant la tâche de conduite)	EVA 3 (Après la tâche de conduite)	EVA 4 (Fin)	ANOVA	Post-Hoc (Test de Wilcoxon ou LSD de Fischer)
"Éveillé" vers "Somnolent"	1,74±1,17	1,67±1,19	3,44±1,6	3,36±2,15	p=,0003***	B, C, D, E
"Fort" vers "Faible"	1,26±1,01	1,92±1,72	2,85±1,5	3,56±2,49	p=,0001***	B, C, E
"Idées Claires" vers "Vaseux"	2,03±1,41	2,25±1,85	3,26±2,19	3,04±2,22	p=,03*	B, C, D
"Adroit" vers "Maladroit"	1,75±1,7	2,32±2,03	3,79±1,69	4,53±2,6	p=,00001***	B, C, D, E
"Énergique" vers "Mou"	1,64±1,15	1,83±1,36	2,99±1,68	2,81±2,28	p=,001**	B, C, D
"L'Esprit Vif" vers "l'Esprit Lent"	1,82±1,5	2,19±1,68	3,64±2,08	3,63±2,46	p=,0006***	B, C, D, E
"Attentif" vers "Dans les Nuages"	1,58±1,21	1,91±1,57	3,06±1,74	3,5±2,48	p=,00006***	B, C, D, E
"Capable" vers "Incapable"	1,33±1,06	2,03±1,7	2,5±1,66	2,83±2,43	p=,008**	A, B, C
"Intéressé" vers "Ennuyé"	1,4±1,11	1,93±1,54	3,42±1,91	3,88±2,69	p=,00000***	B, C, D, E

* P <,05
** P <,01
*** P <,001

A = EVA 1 ≠ EVA 2
B = EVA 1 ≠ EVA 3
C = EVA 1 ≠ EVA 4
D = EVA 2 ≠ EVA 3
E = EVA 2 ≠ EVA 4
F = EVA 3 ≠ EVA 4

Annexe 10 : Scores et valeurs HSD des évaluations subjectives avec les échelles analogiques visuelles, chez les sujets « jeunes » dans l'expérimentation sur l'effet des doses de Codoliprane®, en fonction du moment de passation.

Scores et valeurs HSD en fonction du moment de passation.

Tableau 40 : Scores des échelles visuelles analogiques en fonction du moment de soumission de l'épreuve. Résultats test post-hoc HSD de Tuckey.

	EVA 1 (à l'arrivée des sujets)	EVA 2 (avant la tâche de conduite)	EVA 3 (après la tâche de conduite)	EVA 4 (fin)
Score EVA	1,88±1,42	2,31±1,81	3,54±1,92	4,15±2,14
Test HSD de Tuckey EVA 1 (à l'arrivée des sujets)		p=.65	p=.000392	p=.000172
Test HSD de Tuckey EVA 2 (avant la tâche de conduite)	p=.65		p=.008338	p=.000209

Annexe 11 : Position moyenne des véhicules et valeurs HSD, chez les sujets « jeunes » dans l'expérimentation sur l'effet des doses de Codoliprane®.

Position moyenne des véhicules et valeurs HSD lors de l'épreuve de conduite monotone.

Tableau 41 : Position moyenne du véhicule, pour chaque session expérimentale, en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées. Résultats test post-hoc HSD de Tuckey.

	20mg/400mg	40mg/800mg	60mg/1200mg	Placebo
Positions Moyenne du véhicule (m)	7,44±0,15	7,48±0,14	7,48±0,14	7,53±0,14
Test HSD de Tuckey 20mg/400mg		p=.49	p=.48	p=.01128
Test HSD de Tuckey 40mg/800mg	p=.49		p=.99	p=.27

Annexe 12 : Résultats des évaluations subjectives avec les échelles analogiques visuelles, chez les sujets « matures » dans l'expérimentation sur l'effet d'interaction entre un Stilnox® en prise vespérale et une dose de Codoliprane® le lendemain matin.

Scores lors de la première évaluation, au pic de concentration plasmatique de la codéine et du paracétamol, pour chaque item après l'administration des traitements.

Tableau 42 : Scores lors de la première évaluation, pour chaque item, en fonction des traitements administrés.

EVA 1	vers 9h du matin (45 minutes après la prise matinale de l'analgésique, au pic de la concentration plasmatique de la codéine et du paracétamol)				
Traitements Questions	Placebo soir / Placebo matin	Zolpidem soir / Placebo matin	Zolpidem soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin	Placebo soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin	ANOVA
"Éveillé" vers "Somnolent"	2,61±1,56	2,55±1,82	2,76±2,26	2,48±1,63	p=,95
"Fort" vers "Faible"	3,24±2,17	2,81±1,72	3,15±2,29	2,51±1,65	p=,34
"Idées Claires" vers "Vaseux"	3,25±1,53	2,69±1,71	3,07±2,1	2,56±1,4	p=,44
"Adroit" vers "Maladroit"	3,3±1,77	3,73±2,3	3,54±2,42	2,93±2	p=,57
"Énergique" vers "Mou"	2,81±1,64	2,68±1,83	2,77±1,87	2,49±1,8	p=,90
"L'Esprit Vif" vers "l'Esprit Lent"	3,33±1,87	3,71±2,21	3,45±2,41	2,5±0,99	p=,54
"Attentif" vers "Dans les Nuages"	3,03±1,9	2,84±1,7	2,93±2,25	2,2±1,52	p=,31
"Capable" vers "Incapable"	2,89±1,9	3,12±1,64	2,82±1,97	2,21±1,34	p=,22
"Intéressé" vers "Ennuyé"	2,51±1,53	2,43±2,05	2,57±1,81	1,78±1,06	p=,34

Scores lors de la deuxième évaluation, en fonction des traitements administrés pour chaque item.

Tableau 43 : Scores lors de la deuxième évaluation, en fonction des traitements administrés pour chaque item.

EVA 2	Après les épreuves de conduite sur simulateur				
Traitements Questions	Placebo soir / Placebo matin	Zolpidem soir / Placebo matin	Zolpidem soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin	Placebo soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin	ANOVA
“Éveillé” vers “Somnolent”	3,94±1,5	4,18±2	3,72±2	3,66±1,66	p=,86
“Fort” vers “Faible”	3,71±1,64	4±2,12	3,71±2,47	3,78±2,16	p=,91
“Idées Claires” vers “Vaseux”	3,95±1,28	3,89±1,71	4,14±2	3,67±1,16	p=,80
“Adroit” vers “Maladroit”	4,31±1,34	4,26±1,96	4,13±2,41	4±1,85	p=,88
“Énergique” vers “Mou”	3,56±1,37	3,31±1,69	3,55±2	3,37±1,69	p=,89
“L’Esprit Vif” vers “l’Esprit Lent”	4±1,4	3,98±1,79	4±2,16	3,94±1,74	p=,99
“Attentif” vers “Dans les Nuages”	4,18±1,93	3,72±2	3,93±2,5	3,44±1,83	p=,63
“Capable” vers “Incapable”	3,12±1,5	3,35±1,82	3,35±2,26	2,92±1,5	p=,62
“Intéressé” vers “Ennuyé”	2,71±1,45	2,6±1,51	2,83±1,91	2,47±1,62	p=,69

Scores lors de la troisième évaluation, en fonction des traitements administrés pour chaque item.

Tableau 44 : Scores lors de la troisième évaluation, en fonction des traitements administrés pour chaque item.

EVA 3	Vers 12h				
Traitements Questions	Placebo soir / Placebo matin	Zolpidem soir / Placebo matin	Zolpidem soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin	Placebo soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin	ANOVA
“Éveillé” vers “Somnolent”	3,85±2,33	3,45±1,82	4,11±1,87	3,8±1,83	p=,68
“Fort” vers “Faible”	3,57±2,12	3±1,28	3,86±1,98	3,33±1,2	p=,37
“Idées Claires” vers “Vaseux”	3,66±1,69	3,55±1,63	3,96±1,5	3,35±1,19	p=,61
“Adroit” vers “Maladroit”	3,57±1,88	3,43±1,38	3,89±1,66	3,41±1,69	p=,79
“Énergique” vers “Mou”	3,43±2,13	3,56±1,86	3,31±1,36	3,05±1,39	p=,29
“L’Esprit Vif” vers “l’Esprit Lent”	3,58±1,68	3,31±1,39	3,82±1,45	3,6±1,46	p=,76
“Attentif” vers “Dans les Nuages”	3,54±2,16	3,11±1,36	3,59±2,11	3,11±1,4	p=,64
“Capable” vers “Incapable”	3,18±1,46	2,83±1,24	2,94±1,43	2,53±1,11	p=,16
“Intéressé” vers “Ennuyé”	2,83±1,88	2,27±1,34	2,5±1,41	2,12±1	p=,20

Scores lors de la quatrième évaluation, à la fin de l'expérimentation, en fonction des traitements administrés pour chaque item.

Tableau 45 : Scores lors de la quatrième évaluation, à la fin de l'expérimentation, en fonction des traitements administrés pour chaque item.

EVA 4	À la fin de l'expérimentation vers 13h				
Doses Questions	Placebo soir / Placebo matin	Zolpidem soir / Placebo matin	Zolpidem soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin	Placebo soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin	ANOVA
"Éveillé" vers "Somnolent"	4,36±2,29	4,47±2,28	4,55±2,42	4,26±2,2	p=,96
"Fort" vers "Faible"	4,25±2	4,13±1,85	4,26±2,22	3,95±1,73	p=,95
"Idées Claires" vers "Vaseux"	4,19±1,82	4,8±1,8	4,39±2	4,16±1,6	p=,58
"Adroit" vers "Maladroit"	4,33±2	4,46±1,81	4,25±2,19	4,28±1,93	p=,97
"Énergique" vers "Mou"	3,64±1,86	3,89±1,44	3,63±1,9	3,68±1,52	p=,94
"L'Esprit Vif" vers "l'Esprit Lent"	4,21±1,67	4,4±1,81	4±2,12	4,57±1,93	p=,81
"Attentif" vers "Dans les Nuages"	4,1±1,87	3,79±1,93	3,63±2,14	3,74±1,8	p=,79
"Capable" vers "Incapable"	3,55±1,64	3,48±1,33	3,58±2,2	3,74±2	p=,93
"Intéressé" vers "Ennuyé"	2,83±1,88	2,27±1,34	2,5±1,41	2,12±1	p=,20

Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation sous l'effet tout Placebo et pour chaque item.

Tableau 46 : Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation pour l'effet tout Placebo et pour chaque item.

Placebo soir / Placebo matin	Sur la durée de l'expérimentation					
Temps Questions	EVA 1 (vers 9h)	EVA 2 (vers 11h)	EVA 3 (vers 12h)	EVA 4 (vers 13h)	ANOVA	Post-Hoc (Test de Wilcoxon ou LSD de Fischer)
"Éveillé" vers "Somnolent"	2,61±1,56	3,94±1,5	3,85±2,33	4,36±2,29	p=,024*	A, B, C
"Fort" vers "Faible"	3,24±2,17	3,71±1,64	3,57±2,12	4,25±2	p=,28	
"Idées Claires" vers "Vaseux"	3,25±1,53	3,95±1,28	3,66±1,69	4,19±1,82	p=,18	
"Adroit" vers "Maladroit"	3,3±1,77	4,31±1,34	3,57±1,88	4,33±2	p=,09	
"Énergique" vers "Mou"	2,81±1,64	3,56±1,37	3,43±2,13	3,64±1,89	p=,35	
"L'Esprit Vif" vers "l'Esprit Lent"	3,33±1,87	4±1,4	3,58±1,68	4,21±1,67	p=,26	
"Attentif" vers "Dans les Nuages"	3±1,9	4,18±1,93	3,54±2,16	4,1±1,87	p=,10	
"Capable" vers "Incapable"	2,89±1,9	3,12±1,5	3,18±1,46	3,55±1,64	p=,59	
"Intéressé" vers "Ennuyé"	2,51±1,53	2,71±1,45	2,83±1,88	2,66±1,24	p=,83	

* P <,05

A = EVA 1 ≠ EVA 2
B = EVA 1 ≠ EVA 3
C = EVA 1 ≠ EVA 4

Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation avec une prise vespérale de Stilnox® et prise matinale d'un placebo, pour chaque item.

Tableau 47 : Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation avec une prise vespérale de Stilnox® et une prise matinale d'un placebo, pour chaque item.

Zolpidem soir/ Placebo matin	Sur la durée de l'expérimentation					
Temps Questions	EVA 1 (vers 9h)	EVA 2 (vers 11h)	EVA 3 (vers 12h)	EVA 4 (vers 13h)	ANOVA	Post-Hoc (Test de Wilcoxon ou LSD de Fischer)
"Éveillé" vers "Somnolent"	2,55±1,82	4,18±2	3,45±1,82	4,47±2,28	p=,014*	A, C
"Fort" vers "Faible"	2,81±1,72	4±2,12	3±1,28	4,13±1,85	p=,011*	A, C, D, E
"Idées Claires" vers "Vaseux"	2,69±1,71	3,89±1,71	3,55±1,63	4,8±1,8	p=,001**	A, C, E
"Adroit" vers "Maladroit"	3,73±2,3	4,26±1,96	3,43±1,38	4,4±1,81	p=,20	
"Énergique" vers "Mou"	2,68±1,83	3,3±1,69	3,56±1,86	3,89±1,44	p=,042*	B, C
"L'Esprit Vif" vers "l'Esprit Lent"	3,71±2,21	3,98±1,79	3,31±1,39	4,4±1,81	p=,24	
"Attentif" vers "Dans les Nuages"	2,84±1,7	3,72±2	3,11±1,36	3,79±1,93	p=,39	
"Capable" vers "Incapable"	3,12±1,64	3,35±1,82	2,83±1,24	3,48±1,33	p=,30	
"Intéressé" vers "Ennuyé"	2,43±2	2,6±1,51	2,27±1,34	2,8±1,48	p=,82	

* P <,05

** P <,01

A = EVA 1 ≠ EVA 2
B = EVA 1 ≠ EVA 3
C = EVA 1 ≠ EVA 4
D = EVA 2 ≠ EVA 3
E = EVA 2 ≠ EVA 4

Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation après une prise vespérale de Stilnox® et une prise matinale de Codoliprane®, pour chaque item.

Tableau 48 : Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation après une prise vespérale de Stilnox® et une prise matinale de Codoliprane®, pour chaque item.

Zolpidem soir/ codéine-paracétamol matin	Sur la durée de l'expérimentation					
Temps Questions	EVA 1 (vers 9h)	EVA 2 (vers 11h)	EVA 3 (vers 12h)	EVA 4 (vers 13h)	ANOVA	Post-Hoc (Test de Wilcoxon ou LSD de Fischer)
"Éveillé" vers "Somnolent"	2,76±2,26	3,72±2	4,11±1,87	4,55±2,42	p=,044*	A, B, C
"Fort" vers "Faible"	3,15±2,29	3,71±2,47	3,86±1,98	4,26±2,22	p=,07	
"Idées Claires" vers "Vaseux"	3±2,1	4,14±2	3,96±1,5	4,39±2	p=,053*	A, C
"Adroit" vers "Maladroit"	3,54±2,42	4,13±2,41	3,89±1,66	4,25±2,19	p=,29	
"Énergique" vers "Mou"	2,77±1,87	3,55±2	3,31±1,36	3,63±1,9	p=,19	
"L'Esprit Vif" vers "l'Esprit Lent"	3,45±2,4	4±2,16	3,82±1,45	4±2,12	p=,46	
"Attentif" vers "Dans les Nuages"	2,93±2,25	3,93±2,5	3,59±2,11	3,63±2,14	p=,22	
"Capable" vers "Incapable"	2,82±1,97	3,35±2,26	2,94±1,43	3,58±2,2	p=,24	
"Intéressé" vers "Ennuyé"	2,5±1,81	2,83±1,9	2,5±1,41	2,56±1,52	p=,48	

* P <,05

A = EVA 1 ≠ EVA 2
B = EVA 1 ≠ EVA 3
C = EVA 1 ≠ EVA 4

Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation après une prise vespérale d'un placebo et une prise matinale de Codoliprane®, pour chaque item.

Tableau 49 : Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation après une prise vespérale d'un placebo et une prise matinale de Codoliprane®, pour chaque item.

Placebo soir / codéine-paracétamol matin	Sur la durée de l'expérimentation					
Temps Questions	EVA 1 (vers 9h)	EVA 2 (vers 11h)	EVA 3 (vers 12h)	EVA 4 (vers 13h)	ANOVA	Post-Hoc (Test de Wilcoxon ou LSD de Fischer)
"Éveillé" vers "Somnolent"	2,48±1,63	3,66±1,53	3,8±1,83	4,26±2,2	p=,045*	B, C
"Fort" vers "Faible"	2,51±1,65	3,78±2,16	3,33±1,2	3,95±1,73	p=,054*	C
"Idées Claires" vers "Vaseux"	2,56±1,4	3,67±1,16	3,35±1,19	4,16±1,6	p=,0029**	A, C
"Adroit" vers "Maladroit"	2,93±2	4,01±1,85	3,41±1,93	4,28±1,93	p=,15	
"Énergique" vers "Mou"	2,49±1,8	3,37±1,69	3,05±1,39	3,68±1,52	p=,05*	A
"L'Esprit Vif" vers "l'Esprit Lent"	2,5±0,99	3,94±1,74	3,6±1,46	4,5±1,93	p=,0019**	A, B, C
"Attentif" vers "Dans les Nuages"	2,2±1,52	3,44±1,83	3,11±1,4	3,74±1,8	p=,017*	A, B, C
"Capable" vers "Incapable"	2,2±1,34	2,92±1,5	2,53±1,11	3,74±2	p=,09	
"Intéressé" vers "Ennuyé"	1,78±1,06	2,4±1,62	2,1±1	2,29±1,12	p=,106	

* P <,05

** P <,01

A = EVA 1 ≠ EVA 2

B = EVA 1 ≠ EVA 3

C = EVA 1 ≠ EVA 4

Annexe 13 : Scores et valeurs HSD des évaluations subjectives avec les échelles analogiques visuelles, chez les sujets « matures » dans l'expérimentation sur l'effet d'interaction entre un Stilnox® en prise vespérale et une dose de Codoliprane® le lendemain matin, en fonction du moment de passation.

Scores et valeurs HSD en fonction du moment de passation.

Tableau 50 : Scores des échelles visuelles analogiques en fonction du moment de soumission de l'épreuve, Résultats test post-hoc HSD de Tuckey.

	EVA 1 (vers 9h)	EVA 2 (vers 11h)	EVA 3 (vers 12h)	EVA 4 (vers 13h)
Score EVA	2,84±1,25	2,65±1,34	3,33±0,95	3,92±1,3
Test HSD de Tuckey EVA 1 (vers 9h)		p=.009764	p=.107777	p=.000832
Test HSD de Tuckey EVA 2 (vers 11h)	p=.009764		p=.295744	p=.381658

Annexe 14 : Valeurs HSD en fonction des traitements administrés, chez les sujets « matures » dans l'expérimentation sur l'effet d'interaction entre un Stilnox® en prise vespérale et une dose de Codoliprane® le lendemain matin.

Valeurs HSD en fonction des traitements administrés.

Tableau 51 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les concentrations sanguines en fonction des traitements administrés en T1 (test post-hoc HSD de Tuckey).

Concentration plasmatique Paracétamol	Zolpidem soir / Placebo matin	Placebo soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin	Zolpidem soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin
Placebo soir / Placebo matin	p=.82	p=.000001	p=.000001
Zolpidem/Placebo		p=.000001	p=.000001
Placebo/codéine-paracétamol			**p=.88**

Annexe 15 : Valeurs HSD, pour l'amplitude des SDLP, en fonction des traitements administrés, chez les sujets « matures » dans l'expérimentation sur l'effet d'interaction entre un Stilnox® en prise vespérale et une dose de Codoliprane® le lendemain matin.

Valeurs HSD en fonction des traitements administrés.

Tableau 52 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les amplitudes des SDLP en fonction des traitements administrés (test post-hoc HSD de Tuckey).

Amplitude des SDLP	Zolpidem soir / Placebo matin	Placebo soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin	Zolpidem soir / 20mg codéine et 400mg paracétamol matin
Placebo soir / Placebo matin	*p=.07*	p=.029	p=.21
Zolpidem/Placebo		p=.98	p=.95
Placebo/codéine-paracétamol			p=.79

Annexe 16 : Valeurs HSD de l'ANT en fonction des traitements administrés aux sujets « matures » dans l'expérimentation sur l'effet d'interaction entre un Stilnox® en prise vespérale et une dose de Codoliprane® le lendemain matin.

Valeurs HSD après une prise vespérale et matinale de placebo (Pla/Pla).

Tableau 53 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque indice. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey.

Indices	Centre	Double	Orienté
No	p=.11	p=.000015	p=.000001
Centre		p=.0025	p=.000001
Double			p=.000001

Tableau 54 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque *flanker*. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey.

Flankers	Incongruent	Neutre
Congruent	p=.000001	p=.165
Incongruent		p=.000001

Valeurs HSD après une prise vespérale de zolpidem et une prise matinale de placebo (Zolpi/Pla).

Tableau 55 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque indice. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey.

Indices	Centre	Double	Orienté
No	p=.068	p=.000001	p=.000001
Centre		p=.00046	p=.000001
Double			p=.000018

Tableau 56 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque *flanker*. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey.

Flankers	Incongruent	Neutre
Congruent	p=.000001	p=.61
Incongruent		p=.000001

Valeurs HSD après une prise vespérale d'un placebo et une prise matinale de 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol (Pla/cod-para).

Tableau 57 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque indice. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey.

Indices	Centre	Double	Orienté
No	p=.0399	p=.000076	p=.000001
Centre		p=.03	p=.000001
Double			p=.000002

Tableau 58 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque *flanker*. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey.

Flankers	Incongruent	Neutre
Congruent	p=.000001	p=.42
Incongruent		p=.000001

Valeurs HSD après une prise vespérale de zolpidem et une prise matinale de 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol (Zolpi/cod-para).

Tableau 59 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque indice. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey.

Indices	Centre	Double	Orienté
No	p=.015	p=.000014	p=.000001
Centre		p=.023	p=.000001
Double			p=.000001

Tableau 60 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque *flanker*. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey.

Flankers	Incongruent	Neutre
Congruent	p=.000001	p=.25
Incongruent		p=.000001

Valeurs HSD pour les réseaux attentionnels mesurés par l'ANT.

Tableau 61 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque réseau. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey.

Réseaux	Orientation	Exécutif
Alerte	p=.1657	p=.000042
Orientation		p=.00208

Annexe 17 : Amato, J.-N., Marie, S., Lelong Boulouard, V., Coquerel, A., Berthelon, C., Loilier, M., Denise, P . et Bocca, M.-L. *Does codeine/paracetamol impair driving performance in healthy volunteers?* Clinical Pharmacology and Therapeutics.

Clinical Pharmacology and Therapeutics **Nature Publishing Group**

Clinical Pharmacology & Therapeutics

Does codeine/paracetamol impair driving performance in healthy volunteers?

Journal:	*Clinical Pharmacology and Therapeutics*
Manuscript ID:	Draft
mstype:	Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Amato, Jean-Noel; INSERM ERI27, UFR de Médecine; University of Caen, UPRES EA3917; INRETS, MA Marie, Sullivan; INSERM ERI27, UFR de Médecine; University of Caen, UPRES EA3917 Lelong-Boulouard, Véronique; INSERM ERI27, UFR de Médecine; University of Caen, UPRES EA3917; Caen University Hospital and Medical Center Paillet-Loilier, Magalie; Caen University Hospital and Medical Center Berthelon, Catherine; INRETS, MA Coquerel, Antoine; INSERM ERI27, UFR de Médecine; University of Caen, UPRES EA3917; Caen University Hospital and Medical Center Denise, Pierre; INSERM ERI27, UFR de Médecine; University of Caen, UPRES EA3917; Caen University Hospital and Medical Center Bocca, Marie-Laure; INSERM ERI27, UFR de Médecine
Please identify a themed issue for which your paper might be considered. Note that selection from this list does not guarantee acceptance of your paper or that it will be considered for the selected issue.:	
Keywords:	Analgesics, driving performance, blood concentrations, codeine, psychomotor performance, Human, Healthy Subjects, drug effects
Abstract:	The objective of this study was to evaluate the dose-effect relationship of the usual therapeutic doses of codeine/paracetamol (20/400, 40/800 and 60/1200 mg) on driving ability, psychomotor performance, subjective alertness, in link with blood concentrations in 16 healthy young volunteers. Driving performance, psychomotor vigilance tests and scales reflecting alertness were evaluated during the morning after drug intake in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Two

	blood samples were collected, 1 hour and 4 hours after drug intake. None of the classical parameters used to quantify the effects of drugs on driving and on psychomotor performance were affected by any of the three codeine/paracetamol doses. However, significant correlations were observed between the driving parameters and both morphine and codeine blood concentrations. The relationships between blood concentration and behavioral measures indicated that the inter-subject variability in drug effects, possibly linked to genetic factors, is hidden when analysis by treatment is used.

SCHOLARONE™
Manuscripts

For Review Only

Does codeine/paracetamol impair driving performance in healthy volunteers?

Amato Jean-Noël[1-2-5], Marie Sullivan[1-2], Lelong-Boulouard Véronique[1-2-3], Paillet-Loilier Magalie[3], Berthelon Catherine[5], Coquerel Antoine[1-2-3], Denise Pierre[1-2-3], and Bocca Marie-Laure[1-2-3-4]

[1]INSERM, ERI27, UFR de Médecine, Caen, France, 14000

[2]University of Caen, UPRES EA 3917, Caen, France, 14000

[3]Caen University Hospital Center, Caen, France, 14000

[4]University of Paris Sud, UPRES EA 4042, Orsay, France, 91405

[5]French National Institute for Transportation and Safety Research, MA, Salon de Provence, France, 13300

Correspondance: Marie-Laure Bocca, INSERM ERI 27, UFR de Médecine, CHU de Caen, Avenue Côte de Nacre, Caen, F-14000, France. bocca-ml@phycog.org

For Review Only

Abstract

The objective of this study was to evaluate the dose-effect relationship of the usual therapeutic doses of codeine/paracetamol (20/400, 40/800 and 60/1200 mg) on driving ability, psychomotor performance, subjective alertness, in link with blood concentrations in 16 healthy young volunteers.

Driving performance, psychomotor vigilance tests and scales reflecting alertness were evaluated during the morning after drug intake in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Two blood samples were collected, 1 hour and 4 hours after drug intake.

None of the classical parameters used to quantify the effects of drugs on driving and on psychomotor performance were affected by any of the three codeine/paracetamol doses. However, significant correlations were observed between the driving parameters and both morphine and codeine blood concentrations.

The relationships between blood concentration and behavioral measures indicated that the inter-subject variability in drug effects, possibly linked to genetic factors, is hidden when analysis by treatment is used.

For Review Only

Key words: driving performance, analgesics, opioid, drug effects, psychomotor performance, codeine, human, healthy subjects

Introduction

Among factors suspected to increase the risk of road accidents, drug consumption is regularly implicated [1-5]. Narcotic analgesics are among the most prescribed drugs and they appear to be involved in between 3 % of the accidents in Europe [6, 7] and 10 % in the USA [8]. Several epidemiological studies have found low relative risk for opioid users [1, 5, 9, 11], but some recent studies have shown that drivers using natural opium alkaloids have an increased risk of being involved in an accident [2, 4]. Among analgesics, codeine is a light opioid of level II which is often associated with paracetamol, an analgesic of level I in numerous pharmaceutical specialties. These two drugs have synergetic activity in reducing moderate to strong pain [12]. In some studies, codeine was associated with an elevated risk of accidents [2, 4]. As codeine reduces vigilance, these accidents could be linked to the sedative effects of codeine [3]. Indeed, reduced vigilance and falling asleep while driving are the most common and severe causes of accidents [13].

Pharmacological properties of opioids, particularly codeine, are well-known [14-17]. Codeine interacts with mu, delta and kappa opioid receptors in the CNS, which play an important role in the control of pain, particularly in the spinothalamocortical pathways [18]. The effects of codeine on the CNS depend on the dose [12], the route of administration and previous exposure [19]. Codeine, like morphine but to a lesser degree, also has a depressive effect on the respiratory center and alertness.

Experimental studies are complementary to the epidemiological studies to evaluate the risks of accidents following drug intake. Only one study has evaluated the effects of a single dose of 50 mg of codeine on driving performance in young healthy subjects [20]. The authors showed that 50 mg of codeine increased the risk of collisions in two driving tests, i.e. in emergency situations and in a monotonous driving test. The 50 mg dose in this study is a

For Review Only

current dose used in patients for reducing pain. However, the common therapeutic dose in one intake can vary between 20 and 60 mg, which, in France, represents 1 to 3 tablets of codeine/paracetamol. The primary objective of this study was therefore to evaluate the effects of the most common 3 therapeutic doses of codeine/paracetamol on driving performance in healthy young subjects to assess a potential dose-effect relationship of this drug. As driving a motor vehicle requires the possession of sufficient cognitive, visual and motor skills and involves managing attention to perform various driving- and non-driving-related tasks [21, 22], the secondary objective was to assess the effects of the 3 doses on cognitive and psychomotor functioning related to driving and on subjective feelings. For this purpose we used the Psychomotor Vigilance Task (PVT) [23], based on a simple visual reaction time, which is a test of vigilance most often used in sleep deprivation studies. Assessment of subjective feelings in change of mood and driving performance estimation were evaluated with several Visual Analog Scales (VAS) [24-26]. Blood concentration of codeine and paracetamol was also assessed 1 hour and 4 hours after taking an oral dose.

For Review Only

Methods

Subjects:

The study was carried out on 16 healthy volunteers (8 men and 8 women). Their average age was 22.37 years ± 2.7, weight was 64.15 kg ± 8.53, and height was 171.80 cm ± 5.27. All participants were graduates from at least the first cycle of University. Exclusion criteria were sleep, alertness, neurological, cardiovascular, respiratory, hepatic, renal, or metabolic disorders, chronic or transitory use of oral medication except contraceptives during the 2 years prior to the experiment, cigarette consumption > 5 cigarettes per day, and alcohol consumption > 28 units per week.

The study was approved by the Caen Northwest III ethics committee and French Health Products Safety Agency (number 060702), and each subject gave consent in accordance with the requirements of the committee.

Our 16 subjects completed the Horne and Ostberg morningness-eveningness questionnaire [27]. Subjects did not have extreme scores when typed for fluctuations in morning or evening alertness (10 Intermediate types, 4 Morning types and 2 Evening types).

For Review Only

Design:

The study was conducted according to a balanced, double-blind, cross-over design. Each volunteer participated in the four sessions held at intervals of at least 2 weeks, and received the following treatments during these sessions.

All drugs were administered in identical gelatin capsules, containing: 20 mg of codeine and 400 mg of paracetamol, 40 mg of codeine and 800 mg of paracetamol, or 60 mg of codeine and 1 200 mg of paracetamol, or a placebo. The subjects received the same number of capsules at each session.

The experiments took place from Tuesday to Friday. Subjects performed their four tests on the same day of the week and at the same time of the day in order to avoid any possible interference with changes in biological rhythms from one day of the week to the next.

The subjects were asked not to drink coffee in the morning of the medication intake and to abstain from alcohol and sport for 24 h prior to testing. They took their usual breakfast in the morning of the test but abstained from smoking. There were two subjects per day. The medication was administered to the first subject at 8:00 AM and to the second at 9:00 AM in the laboratory under the supervision of an experimenter. The starting time of the experiment was 9:00 AM for the first subject and 10:00 AM for the second (1 hour after oral administration of the drugs, at the theoretical maximal concentration (Cmax) of codeine). After the driving test and the PVT, subjects remained in the laboratory for one hour before leaving.

For Review Only

Blood Samples:

Concentrations of paracetamol, codeine and morphine which is one of the main metabolites of codeine [28], were measured in serum. Morphine was quantified because it is an active metabolite which is at least in part responsible for the analgesic activity of codeine. Moreover, this quantification is an indication of the presence of possible poor metabolizers in our selected subjects [29].

Two blood samples were collected; the first (T1) 1 hour after the oral administration (at the theoretical Cmax) and the second (T2) at the end of the experiment (i.e. 4 hours after the oral administration).

Codeine and morphine were determined in serum after simple liquid-liquid extraction and were quantified by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry (HPLC-ESI-MS/MS) using a Shimadzu (Columbia, MD) Prominence HPLC system interfaced on an AB SCIEX 3200 QTRAP (Concorde, Ontario, Canada), with a

TurboIonSpray™ source in positive ionization mode. The cut-off was 1 µg/L, for both drugs. Paracetamol was quantified by fluorescence polarization immunoassay (Abbott, France) and the cut-off was 1 mg/L.

Driving task:

The driving task took place with the FAROS driving simulator that reproduces several aspects of a current medium-sized car (dashboard, five-speed gearbox, pedals and steering wheel). The simulator produces engine and tire-squeal sound effects that correlate with the speed of the vehicle but has no system that enables simulation of the movements of the car. The cabin was associated with an interactive display unit which reproduced the motorway scenery with computer-generated pictures on a 1.3x1.7 meter screen located in front of the cabin at 2.3 meters from the subject,.

The test involved driving for 60 minutes during the day along a motorway in monotonous conditions (no traffic, occasional long, wide curves, and repetitive landscape). For the driving task, subjects were instructed to drive on the right and to respect the speed limit set at 110 km/h during the complete test session. They had to drive as much as possible in the center of the right lane and at constant speed. The driving task used for this study was a monotonous motorway, yet it was realistic in order to maintain ecological validity.

After completion of the driving test, a program calculated the mean speed (km/h) and the standard deviation of speed (SD speed, km/h), the standard deviation of the lateral position (SDLP, m) and the number of line crossings (n). The SDLP is the most sensitive measure for evaluating drug effects on driving and is an index of vehicle control.

For Review Only

Psychomotor vigilance task

This is a simple RT test to assess sustained attention with a cue that occurs at random inter-stimulus intervals (ISI).The ISI varied randomly from 2 to 10 s. The standard test is 10 minutes in duration. During this time, subjects were seated comfortably and instructed to respond by pushing a button when a small circular area on a dark screen appeared. They were told to respond as rapidly as they could whenever they perceived the circular area. After their response, the reaction time appeared in a bright millisecond counter inside this circular area and remained on the screen for the duration of 1 second, which served as feedback.

The percentage of lapses (number of responses greater than 500 ms/number of total stimuli), which is a parameter often used as the primary dependent variable in the test, was analyzed. The mean RT (RT, ms) and the variability in RT (SD RT, ms) were also analyzed to study the sedative effects of the compounds.

For Review Only

Subjective measures

This study employed multi- objective and subjective measures to characterize variations of driver fatigue and sedative effects of analgesics.

After the driving task in monotonous surroundings, all subjects rated their sleepiness on the Karolinska Sleepiness Scale (KSS). This scale is a 9-point verbally-anchored scale with the following steps: (1) very alert, (3) alert, (5) neither alert nor sleepy, (7) sleepy, and (9) very sleepy, fighting sleep [25]. The other points represent intermediate stages between the two neighboring points without definitions.

Each driver's feeling parameters were recorded with "subjective driving quality", using a continuous scale for self-rating their driving quality [24]. This scale consisted of a 100 mm vertical visual analog scale at three levels: (1) "I drove exceptionally poorly" at 0 mm, (2)

"I drove normally" at 50 mm and (3) "I drove exceptionally well" at 100 mm. Responses were given on a visual analog scale of 100 mm with an "x" at the appropriate level. If the response was near ±50 mm the subjects estimated that they drove normally and safety.

The subjects rated their subjective feelings in change of mood with a VAS [26]. We used the 9-visual analog scale items grouped into factor 1, reflecting "alertness" [26] since we focused on the sedative effects of codeine/paracetamol drug. The nine 100 mm scales were given to each subject every hour during the experiment: when they arrived at the laboratory (T1= 8:00 or 9:00 AM), 1 hour after the medication intake (T2: 9:00 or 10:00 AM), after the driving test (T3: 10:00 or 11:00 AM) and at the end of the morning test (T4: 12:00 or 1:00 PM). The subjects placed a mark on a horizontal line equivalent to the strength of a particular feeling at that time. The scales were scored by measuring from the end of the line to the subject's mark in centimeters. The mean of the 9 values was calculated to reflect the "alertness factor".

For Review Only

Statistics

The statistical analyses were performed with STATISTICA software version 7.1 (StatSoft®). For SDLP, mean speed, SD speed, subjective scales (KSS, driving quality) a one-way ANOVA for repeated measure was performed in order to compare the 4 treatments. Post hoc comparisons to placebo were assessed with Dunnett's test. The effect of the treatments on the number of line crossings was tested with a non parametric Friedman ANOVA.

A two-way repeated measures ANOVA with treatment (4 levels) by time (3 times) was used for the subjective alertness factor (only post ingestion values were included in this analysis). In the case of treatment*time interaction, repeated measures ANOVA with treatment factor was performed at each time. A Dunnett's post hoc was applied for a significant treatment effect with placebo.

P-values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Plasma concentration of drugs after oral administration of codeine and paracetamol:

Table 1 about here

For Review Only

There are no significant differences between T1 and T2 for each drug.

Driving test: (Table 2 and Figure 1)

The repeated measures ANOVA did not reveal any significant effect of codeine/paracetamol on the SDLP ($F_{(3, 45)}$=0.60, p=0.61), on the mean speed ($F_{(3, 45)}$=0.49, p=0.68) or on the SD speed ($F_{(3,45)}$=1.72, p=0.17). The only significant result was found with the mean LP ($F_{(3,45)}$=3.55, p=0.02), with a significant difference between the 20 mg dose and placebo (p < 0.006). Non parametric ANOVA performed on the number of road exits did not reveal any significant effect ($F_{(3,45)}$=2.77, p=0.42), however, a significant increase was observed with the 40 mg dose compared to placebo (p < 0.04) if separate Wilcoxon tests were performed.

Table 2 and Figure 1 about here

Psychomotor Vigilance Test (PVT): (Table 2)

The ANOVA revealed no significant influence of codeine/paracetamol on mean RT ($F_{(3, 45)}$=0.88, p=0.45), on the SD RT ($F_{(3, 45)}$=0.41, p=.74). The percentage of lapses did not differ statistically between doses of codeine/paracetamol or placebo ($F_{(3,45)}$=3.48, p=0.32).

Subjective scales: (Table 2 and 3, figure 2)

The ANOVA revealed a significant effect of codeine/paracetamol on the KSS score ($F_{(3,45)}$=10.50, p=0.01), due to a significant difference between 20 mg and 40 mg (p=0.01). No significant effect was found for the self-rated quality of driving performance ($F_{(3, 45)}$=5.11, p=0.16). It appears that subjects judged their own driving quality, on average, as positive and nearly normal.

For the alertness factor, the ANOVA did not show any treatment effect ($F_{(3, 45)}$=1.86, p=0.14), but did show a time effect ($F_{(2, 45)}$=11.05, p=0.00025). No treatment*time interaction was found ($F_{(6, 90)}$=1.08, p=0.37). The significant time effect was due to a significant difference between the T2 and T3 alertness factor ($P < 0.005$) (Figure 2 and table 3). Post hoc Fisher LSD showed significant differences between 40 mg and 60 mg versus placebo at T3 and between 60 mg and placebo at T4.

Figure 2 and table 3 about here

For Review Only

Correlations between behavioral measures and blood concentrations (Table 4)

Table 4 about here

Multiple correlations were performed between the different variables and the blood concentrations of codeine, morphine and paracetamol. As the driving test followed the **T1** blood samples, the driving parameters were correlated with blood sample concentrations collected at **T1**. As the **PVT** was performed at the end of the morning and just before the **T2** blood samples, the **PVT** parameters were correlated with blood sample concentrations collected at T2.

Interestingly, the number of road exits were significantly and positively correlated with morphine T1 ($p<0.001$) and of codeine T1 ($p<0.02$). A trend was found between SDLP and morphine T1 ($p = 0.08$). The mean speed was also significantly and negatively correlated with codeine T1 ($p<0.007$) and morphine T1 ($p<0.005$), and a trend was observed with paracetamol **T1** ($p = 0.07$). Finally, the mean lateral position was also significantly and positively correlated with codeine T1 ($p<0.045$). Interestingly, when SDLP values under placebo were subtracted from SDLP values under codeine/paracetamol to normalize the data, a trend was found with codeine T1 ($p=0.07$) and with morphine T1 ($p=0.08$).

No significant correlations were found between the **PVT** parameters and the blood sample concentrations collected at T2 (data not shown).

For Review Only

Discussion

This study was designed to examine the effects of three growing therapeutic doses of codeine/paracetamol on the classical parameters used to quantify driving performance. Our study did not reveal any effects of codeine/paracetamol, at the 3 doses tested, on the SDLP, the most sensitive parameter used to investigate drug effects on driving performance [30].

Moreover, the other driving parameters, i.e. speed variability and the number of road exits were also unaffected. The only modification of behavior was observed on the mean lateral position and with the lowest dose. The lateral position to the left of the road lane in comparison to placebo could be hypothetized as a sort of safety margin used by the subjects when driving. Such behavior has already been observed after hypnotic use in urban driving [31]. Overall results suggested that up to 60 mg codeine and 1 200 mg paracetamol in a single intake, codeine/paracetamol drug did not impair driving performance in healthy young subjects.

Among the different parameters studied, only one can be compared with the previous study [20]. The authors did not find any effect of the 50 mg of codeine on the mean speed during a 40 min monotonous driving test. This can be compared to our monotonous driving test although they included accidents during this task in contrast to our test. Our results agreed with this previous study regarding the monotonous driving test. However, this study [20] found that the 50 mg dose of codeine increased the risk of accidents in emergency situations. As our objective was to determine a dose-effect relationship with the standard and sensitive test used in the field of assessment of drugs on driving performance [32], i.e. the monotonous driving test, previously used in our laboratory [33], we did not perform such an evaluation of behavior, and it is thus difficult to compare these studies. Nevertheless, as we have developed a methodology to evaluate accident scenarios in urban driving with a simulator, and have shown its usefulness [31], it would be interesting to evaluate the effects of different doses of codeine on such situations in a further study.

The absence of a codeine/paracetamol effect on driving performance is supported by the similar absence of impairment of performance in the PVT and on the subjective measure to characterize variations in driver fatigue and sedative effect of analgesics. All of these results indicated, despite the high sensitivity of the PVT test in various conditions (sleep loss, age,

For Review Only

caffeine, etc) [23, 34], that codeine had no effect on arousal and attentional state at the doses used, which could explain the absence of driving performance impairment in the monotonous driving test. Moreover, the absence of effects on the subjective feelings of alertness, KSS and driving assessment, revealed that the subjects felt well, and judged their own driving quality as nearly normal. Only a significant difference between the two doses of codeine 40 and 60 mg was observed with the KSS, which is difficult to interpret. All of these results are in agreement with previous findings [35]. Indeed, this study evaluated the effects of 60 and 120 mg of codeine and did not find any effect of codeine on VAS, reflecting subjective feelings and various psychomotor performance tests. Our results thus lead to the conclusion that codeine at therapeutic doses, i.e. up to 60 mg in a single intake in healthy young subjects, did not impair driving performance and vigilance.

The serum concentrations collected at the theoretical Cmax and at the end of the morning sessions served to evaluate the elimination course of codeine/paracetamol and codeine metabolites, i.e. morphine, and helped to interpret our behavioral results. Firstly, as morphine was found in all samples, the absence of impairment with codeine doses could not be linked to the fact that our subjects might be poor metabolizers. Secondly, as codeine concentrations were found to be higher at the end of the experiment (4 hours after the oral administration) than 1 hour after oral administration (Cmax) although no significant difference between T1 and T2 concentrations was found, this suggests that the effect of codeine must not have been maximal during the driving test performed during the 1 hour just after the first sample. This delay could be due to the fact that codeine/paracetamol was ingested in capsules for blind ingestion, which could delay the maximal concentration observed in the classical galenic form, i.e. pill. This hypothesis is also supported by the time effect found in the alertness factor, with alertness decreasing across the morning. Nevertheless, as subjects performed two tests consecutively during the morning session (driving and PVT), we cannot exclude the

For Review Only

possibility that the decreased alertness could also be due to an increase in fatigue. Thirdly, despite non significant effects of the 3 doses of codeine/paracetamol tested in this study, some significant correlations were found between behavioral measures and blood concentrations of codeine or morphine. Such relationships have been described with alcohol, with increasing impairment of driving performance with increasing dose [36, 37]. It should be noted that significant and positive correlations between the number of road exits and both codeine and morphine concentrations were found, associated with the also significant and negative correlations of mean speed with both codeine and morphine. This suggests that higher concentrations of morphine and codeine corresponded to the subjects driving outside the road. Moreover, these relationships indicate that the more the subjects drove outside the road the more they reduced their speed. This could be a safety mechanism developed by the subjects.

Our results also indicate that evaluating the effects of treatments on performance did not reflect the individual variations in drug pharmacokinetics. Indeed, on average, the different doses of codeine/paracetamol did not impair the driving performance even though subjects with higher concentrations of morphine or codeine in the blood had slightly more impaired driving performance. This result is interesting since codeine is metabolized into morphine via the CYP2D6, which is subject to genetic polymorphism [38]. We can hypothetize that, for a small fraction of the population who are fast metabolizers, the proportion of morphine in the blood will be greater and thus should increase the risk of accidents. Interestingly, we found correlations with morphine at T1 although the morphine concentration should not be maximal at this time. This is due to the fact that morphine is a metabolite of codeine. Stronger relationships need to be hypothetized between driving parameters and morphine if blood samples are collected after T1. We also performed correlations for each dose and found that only with the 60 mg dose positive and significant correlations were found between SDLP

For Review Only

difference and both morphine and codeine ($p<0.05$, for both). These results suggest that with higher doses than those used in this study behavioral impairments are likely to be observed.

Contrary to the driving parameters, no correlations were found between the 3 PVT parameters and codeine/morphine/paracetamol T2 concentrations. This absence of relationships is due to the fact that PVT was performed at the end of the morning, 2.5 hours after capsule intake. Consequently, the concentrations in serum collected at T2 could not reflect the drug effects measured 1.5 hours before the samples were collected.

Another study was performed to assess the effects of another opioid analgesic using a methodology similar to that used in our study [39]. The authors revealed that oxycodone/paracetamol did not impair monotonous driving performance, the psychomotor task or the mood. Although oxycodone is a different compound than that tested in our study, it is similar to codeine in that it reduces pain by acting centrally, i.e. on the central nervous system. Our results, in addition to a previous study [39], could provide information for general practioners, pharmacists and patients. This information suggests that, to date, no noticeable driving impairment has been demonstrated after the use of single, usual doses of these opioid analgesics. Nevertheless, both studies were performed on healthy young subjects. Despite the fact that the choice of assessing a dose-effect relationship in young subjects was justified by the fact that this is the classic methodology to evaluate drug effects and that 26 percent opioid consumers are under 25 [40], it would be useful to assess the effects of codeine in aged subjects before generalizing these results. Indeed, it has been shown that with age the amount of mu receptors decreases and the affinity increases, leading to an increased sensitivity to opioids with age [41].

For Review Only

Conclusions

In conclusion, our study, which was performed to establish a dose-effect relationship with the usual therapeutic doses of codeine/paracetamol in a single intake in healthy young subjects, did not reveal any impairment of driving and vigilance. From a road safety point of view, it is of note that a concordance between feelings of driving quality and objective measures of performance was found. Additional research is needed to assess the effects on other critical driving situations such as urban accident scenarios, on aged drivers, and at higher doses since linear relationships have been observed between behavioral measures and blood concentrations of codeine, morphine and paracetamol.

For Review Only

Acknowledgement

This work was conducted as part of the Driving under the influence of drugs, alcohol, and medicines (DRUID) research consortium funded by European Union grant TREN-05-FP6TR-S07.61320-518404-DRUID. This report reflects only the authors' view. The European Community is not liable for any use of the information contained herein.

References

[1] Chesher, G. B. The influence of analgesic drugs in road crashes. Accid Anal Prev. **17**, 303-309 (1985).

[2] Bachs, L. C., Engeland, A., Morland, J. G., Skurtveit, S. The risk of motor vehicle accidents involving drivers with prescriptions for codeine or tramadol. Clin Pharmacol Ther. **85**, 596-599 (2009).

[3] Leveille, S. G., Buchner, D. M., Koepsell, T. D., McCloskey, L. W., Wolf, M. E., Wagner, E. H. Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. Epidemiology. **5**, 591-598 (1994).

[4] Engeland, A., Skurtveit, S., Morland, J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. Ann Epidemiol. **17**, 597-602 (2007).

[5] Kelly, E., Darke, S., Ross, J. A review of drug use and driving: epidemiology, impairment, risk factors and risk perceptions. Drug Alcohol Rev. **23**, 319-344 (2004).

[6] Gaulier, J. M., Marquet, P., Lachatre, G. Traitements de substitution et conduite automobile. Opiate addiction treatment and driving. Ann Toxicol Anal. **15**, 123-127 (2003).

[7] De Gier, J. J. Drugs other than alcohol and driving in the European Union. Directorate General for Transport of the Commission of the European Communities. Tech Report HP 95-54. The Netherlands: The institute for human psychopharmacology. (1995).

For Review Only

[8] Dubois, S., Bedard, M., Weaver, B. The association between opioid analgesics and unsafe driving actions preceding fatal crashes. Accid Anal Prev. **42**, 30-37 (2010).

[9] Fishbain, D. A., Cutler, R. B., Rosomoff, H. L., Rosomoff, R. S. Can patients taking opioids drive safely? A structured evidence-based review. J Pain Palliat Care Pharmacother. **16**, 9-28 (2002).

[10] Ray, W. A., Thapa, P. B., Shorr, R. I. Medications and the older driver. Clin Geriatr Med. **9**, 413-438 (1993).

[11] Babst, D. V., Newman, S., Gordon, N., Warner, A. Driving records of methadone maintenance patients in New-York state. Journal of Drug Issues. **3**, 285-292 (1973).

[12] Quiding, H., Persson, G., Ahlstrom, U., Bangens, S., Hellem, S., Johansson, G., et al. Paracetamol plus supplementary doses of codeine. An analgesic study of repeated doses. Eur J Clin Pharmacol. **23**, 315-319 (1982).

[13] Schmidt, E. A., Schrauf, M., Simon, M., Fritzsche, M., Buchner, A., Kincses, W. E. Drivers' misjudgement of vigilance state during prolonged monotonous daytime driving. Accid Anal Prev. **41**, 1087-1093 (2009).

[14] Caraco, Y., Sheller, J., Wood, A. J. Impact of ethnic origin and quinidine coadministration on codeine's disposition and pharmacodynamic effects. J Pharmacol Exp Ther. **290**, 413-422 (1999).

[15] Kim, I., Barnes, A. J., Oyler, J. M., Schepers, R., Joseph, R. E., Jr., Cone, E. J., et al. Plasma and oral fluid pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral codeine administration. Clin Chem. **48**, 1486-1496 (2002).

[16] Lotsch, J., Skarke, C., Schmidt, H., Rohrbacher, M., Hofmann, U., Schwab, M., et al. Evidence for morphine-independent central nervous opioid effects after administration of codeine: contribution of other codeine metabolites. Clin Pharmacol Ther. **79**, 35-48 (2006).

For Review Only

[17] Somogyi, A. A., Barratt, D. T., Coller, J. K. Pharmacogenetics of opioids. Clin Pharmacol Ther. **81**, 429-444 (2007).

[18] Rainville, P. Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. Curr Opin Neurobiol. **12**, 195-204 (2002).

[19] Huestis, M. A., Smith, M. L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs abused in driving. In *Drugs, Driving and Traffic Safety* (eds. Verster J. C., Pandi-Perumal, S. R., Ramaekers, J. G., De Gier, J. J. 151-185 (Birkhäuser Verlag, Switzerland, 2009).

[20] Linnoila, M., Hakkinen, S. Effects of diazepam and codeine, alone and in combination with alcohol, on simulated driving. Clin Pharmacol Ther. **15**, 368-373 (1974).

[21] Michon, J. A. A critical view of driver behavior models: What do we know, what should we do? In *Human behavior and traffic safety* (eds. Evans L., Schwing, R. C. 485-520 (Plenum Press, New-York, 1985).

[22] Salvucci, D. D., Boer, E. R., Liu, A. Toward an Integrated Model of Driver Behavior in Cognitive Architecture. TRB. 9-16 (2007).

[23] Dinges, D. F., Powell, J. W. Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. BRM. **17**, 652-655 (1985).

[24] Brookhuis, K. A., De Vries, G., Van Wijngaarden, P. P., Veenstra, G., Hommes, M., Louwerens, J. W., et al. The effects of increasing doses of Meptazinol (100, 200, 400 mg) and Glafenine (200mg) on driving performance. Report No.: VK 85-16.Haren: Verkeerskundig Studiecentrum: Traffic Research Center. (1985).

[25] Akerstedt, T., Gillberg, M. Subjective and objective sleepiness in the active individual. Int J Neurosci. **52**, 29-37 (1990).

[26] Bond, A., Lader, M. the use of analogue scales in rating subjective feelings. Br J Med Psychol. **47**, 211-218 (1974).

For Review Only

[27] Horne, J. A., Ostberg, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. Int J Chronobiol. **4**, 97-110 (1976).

[28] O'Neal, C. L., Crouch, D. J., Rollins, D. E., Fatah, A., Cheever, M. L. Correlation of saliva codeine concentrations with plasma concentrations after oral codeine administration. J Anal Toxicol. **23**, 452-459 (1999).

[29] Alvan, G., Bechtel, P., Iselius, L., Gundert-Remy, U. Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations. Eur J Clin Pharmacol. **39**, 533-537 (1990).

[30] O'Hanlon, J. F., Haak, T. W., Blaauw, G. J., Riemersma, J. B. Diazepam impairs lateral position control in highway driving. Science. **217**, 79-81 (1982).

[31] Meskali, M., Berthelon, C., Marie, S., Denise, P., Bocca, M. L. Residual effects of hypnotic drugs in aging drivers submitted to simulated accident scenarios: an exploratory study. Psychopharmacology. **207**, 461-467 (2009).

[32] Vermeeren, A. Residual effects of hypnotics: epidemiology and clinical implications. CNS Drugs. **18**, 297-328 (2004).

[33] Bocca, M. L., Le Doze, F., Etard, O., Pottier, M., L'Hoste, J., Denise, P. Residual effect of zolpidem 10 mg and zopiclone 7.5 mg versus flunitrazepam 1 mg and placebo on driving performance and ocular saccades. Psychopharmacology. **143**, 373-379 (1999).

[34] Lim, J., Dinges, D. F. Sleep deprivation and vigilant attention. Ann N Y Acad Sci. **1129**, 305-322 (2008).

[35] Walker, D. J., Zacny, J. P. Subjective, psychomotor, and analgesic effects of oral codeine and morphine in healthy volunteers. Psychopharmacology. **140**, 191-201 (1998).

[36] Louwerens, J. W., Gloerich, A. B. M., De Vries, G., Brookhuis, K. A., O'Hanlon, J. F. The relationship between drivers' blood alcohol concentration (BAC) and actual driving

For Review Only

performance during high speed travel. In *Alcohol, Drugs and Traffic Safety-T86* (eds. Noordzij P. C., Roszbach, R. (Eds.) 183-186 (Excerpta Medica, Amsterdam, 1987).

[37] Verster, J. C., Pandi-Perumal, S. R., Ramaekers, J. G., de Gier, J. J. *Drugs, Driving and Traffic Safety*. Basel, Boston, Berlin, Basel, Boston, Berlin, 2009)

[38] Sindrup, S. H., Brosen, K. The pharmacogenetics of codeine hypoalgesia. Pharmacogenetics. 5, 335-346 (1995).

[39] Verster, J. C., Veldhuijzen, D. S., Volkerts, E. R. Effects of an opioid (oxycodone/paracetamol) and an NSAID (bromfenac) on driving ability, memory functioning, psychomotor performance, pupil size, and mood. Clin J Pain. 22, 499-504 (2006).

[40] Cadet-Taïrou, A., Gandilhon, M., Toufik, A., Evrard, I. Phénomènes émergents liés au drogues en 2006/2007. Huitième rapport national du dispositif TREND. Report No.: ISSN 978-2-11-097900-1.Saint Denis: Observatoire Français des drogues et des toxicomanies. (2008).

[41] Wilder-Smith, O. H. Opioid use in the elderly. Eur J Pain. 9, 137-140 (2005).

For Review Only

Table 1. Mean concentration of drugs in plasma after oral dose of codeine/paracetamol (±standard deviation). T1 (at the theoretical Cmax), T2 (at the end of experiment)

	20 mg/400 mg		40 mg/800 mg		60 mg/1200 mg		Placebo		
	T1 (1h)	T2 (4h)	T1	T2	T1	T2	T1	T2	LD
codeine (ng/mL)	18.26 (14.01)	26.12 (16.46)	31.85 (21.28)	43.62 (13.07)	40.33 (34.37)	57.12 (19.41)	<1	<1	1µg/L
morphine (ng/mL)	2.33 (1.11)	2.27 (1.48)	2.62 (0.74)	2 (1.08)	3.09 (1.86)	2.92 (1.89)	<1	<1	1µg/L
paracetamol (ng/mL)	3461.53 (1450.02)	2857.14 (1292.41)	6226.66 (4041.82)	5087.5 (2055.19)	8814.28 (5900.95)	7937.5 (2694.9)	<1	<1	2mg/L

LD, Limit Detection

For Review Only

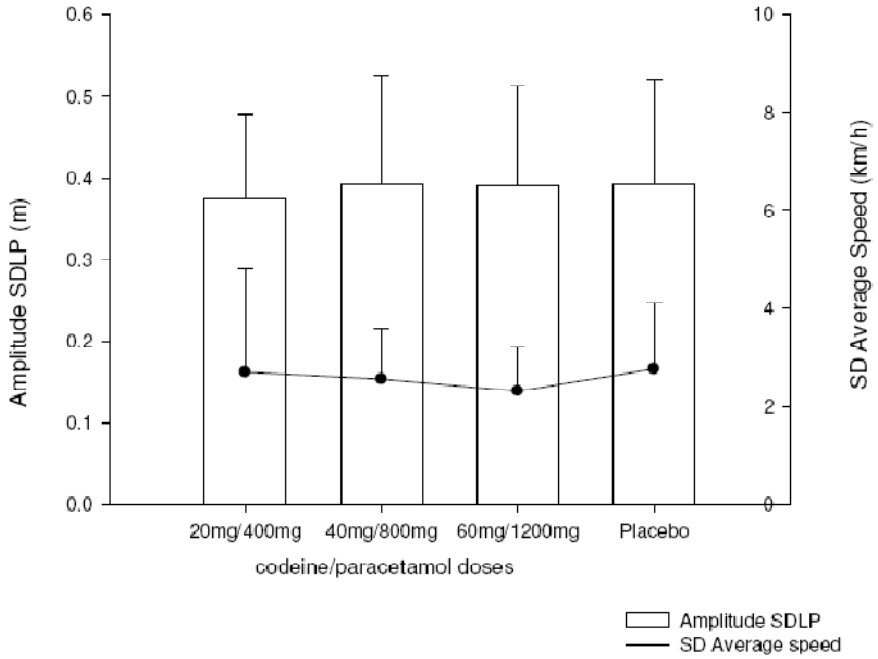


Figure 1. Standard deviation of lateral position related to codeine/paracetamol dose expressed in meters at left, and standard deviation of average speed expressed in km/h at right.

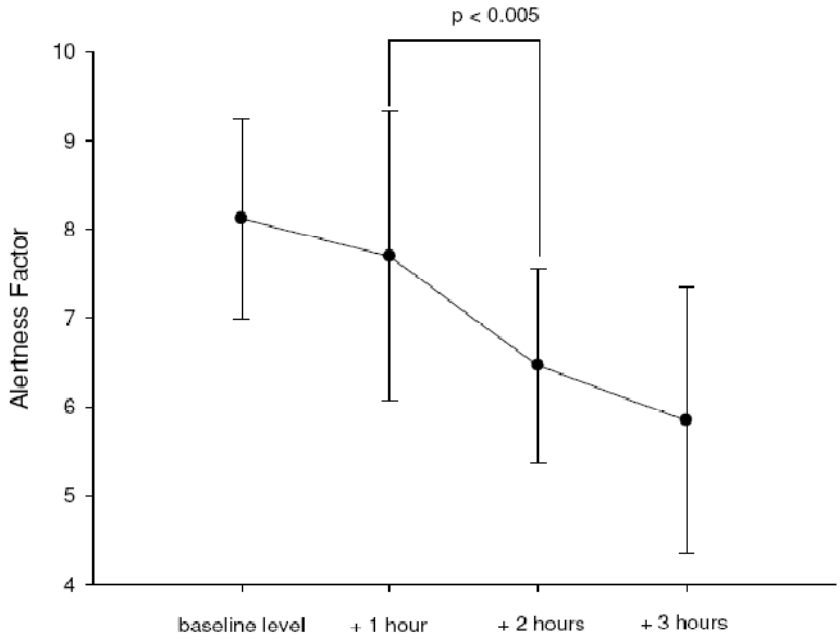


Figure 2. Mean score of the self-rated subjective feeling in change of mood

Only

Table 2. Mean (SD) of the driving parameters, psychomotor vigilance test parameters, and subjective assessments are represented. ANOVA results were indicated. SDLP: standard deviation of lateral p; SD: standard deviation; PVT: psychomotor vigilance test; KSS: Karolinska sleepiness scale; VAS: visual analog scale

	codeine/paracetamol doses					
	20mg/400mg	**40mg/800mg**	**60mg/1200mg**	**Placebo**	**F**	*p*
Driving test						
Trajectory						
SDLP (cm)	39.36 (13.65)	39.93 (11.92)	38.22 (11.77)	37.9 (11.34)	0.60	0.61
Number of road exits	4.87 (12.1)	3.75 (7.75)	3.56 (12.13)	1.56 (3.34)	2.77	0.42
Speed						
Mean speed (km/h)	110.57 (0.77)	110.8 (1)	110.62 (0.97)	110.65 (0.72)	0.49	0.68
SD speed (km/h)	2.73 (1.16)	2.58 (1.06)	2.35 (0.97)	2.2 (0.96)	1.72	0.17
PVT						
RT (ms)	296.61 (41.37)	295.44 (30.07)	304.93 (39.47)	296.4 (40.25)	0.88	0.45
SD RT (ms)	45.23 (11.8)	46.71 (11.57)	46.91 (11.22)	45.47 (12.52)	0.41	0.74
Lapses (%)	3.79 (6.49)	2.79 (3.54)	4.56 (6.08)	2.82 (7.2)	3.48	0.32
Subjective Assessments						
KSS	4.06 (1.61)	5.68 (2.15)	5.06 (1.87)	5 (1.41)	10.50	0.01
Driving Quality	0.65 (1.81)	-0.51 (2.49)	0.11 (1.89)	-0.22 (2.22)	5.11	0.16
VAS Alertness factor	7.21 (1.53)	6.61 (1.43)	6.86 (1.19)	7.43 (1.3)	1.86	0.14

For Review Only

Table 3: Mean (SD) of the visual analague scales called "alertness factor" at **T1** (when subjects arrived in the laboratory), at T2 (just before the driving test), at **T3** (just after the driving test) and at **T4** (at the end of the experiment).

Time	T1	T2	T3	T4	F	*p*
Alertness factor	1.87 (1.12)	2.3 (1.62)	3.53 (1.09)	4.15 (1.49)	**16.674**	**0.000001**

For Review Only

Table 4. Linear correlation results (r, p) between the driving parameters and blood concentration of codeine, morphine and paracetamol collected at T1 (just before the driving test, 1 hour after oral administration) and at T2 (4 hours after oral administration), are indicated.

	Blood concentrations		
Driving parameters	**Codeine T1**	**Morphine T1**	**Paracetamol T1**
SDLP (m)	R = 0.059 P = 0.70	R = 0.32 P = 0.08	R = 0.001 P = 0.99
SDLP differences to placebo	R = 0.27 P = 0.07	R = 0.33 P = 0.08	R = 0.08 P = 0.58
SDS (km/h)	R = 0.05 P = 0.73	R = 0.19 P = 0.32	R = 0.03 P = 0.82
Road exits (n)	R = 0.34 P = 0.02	R = 0.57 P = 0.001	R = 0.24 P = 0.12
Mean speed (km/h)	R = 0.40 P = 0.007	R = 0.51 P = 0.005	R = 0.28 P = 0.07
Mean lateral position (m)	R = 0.34	R = 0.008	R = 0.24

For Review Only

	P = 0.04	P = 0.96	P = 0.12

For Review Only

Table des illustrations

Liste des tableaux.

Tableau 1 : Synthèse des différents modèles proposés, leurs apports sur l'analyse comportementale et cognitive, ainsi que leurs relations avec le principal paramètre auquel nous nous intéressons : les SDLP..... 48

Tableau 2 : Synthèse sur la vigilance, l'éveil et la conduite automobile. 61

Tableau 3 : Performances comportementales et résultats physiologiques à partir des travaux d'O'Hanlon et Kelley 1977(p. 108) [traduction et interprétation dans le tableau bleu]..... 64

Tableau 4 : Répartition des sujets de l'étude de Linnoila et Hakkinen (1974). Il y a 10 sujets par groupes..... 94

Tableau 5 : Description de la population expérimentale de l'expérience 1..... 149

Tableau 6 : Description de la population expérimentale de l'expérience 2..... 150

Tableau 7 : Description des bandes de fréquences étudiées..... 154

Tableau 8 : Variables intra-individuelles (V intra) et dépendantes (V dép) étudiées dans l'expérience 1..... 167

Tableau 9 : Variables intra-individuelles (V intra) et dépendantes (V dép) étudiées dans l'expérience 2..... 168

Tableau 10 : Variables intra-individuelles (V intra) et dépendantes (V dép) étudiées dans les expériences 1 & 2 en fonction de l'âge..... 169

Tableau 11 : Répartition des sujets de l'expérience 1 en fonction de leur chronotype et de leur sexe. 172

Tableau 12 : Durée de la nuit à chaque veille de session expérimentale (en heures). 174

Tableau 13 : Concentration plasmatique de la codéine, morphine et du paracétamol après administration orale des différentes doses de l'association codéine/paracétamol. (T1 : une heure après absorption, moment « théorique » du pic de concentration plasmatique de la codéine et du paracétamol (Cmax) ; T2 : prélèvement à la fin des sessions expérimentales) 181

Tableau 14 : Résultats des tests statistiques de comparaisons entre les concentrations sanguines à T1 et T2 en fonction des doses administrées (test non paramétrique de Wilcoxon). 181

Tableau 15 : Répartition des sujets de l'expérience 2 en fonction de leur chronotype et de leur sexe. 192

Tableau 16 : Temps total de sommeil (TST) à chaque veille de séance expérimentale (en heures)..... 197

Tableau 17 : Efficacité du sommeil à chaque veille de séance expérimentale (%)..... 197

Tableau 18 : Résultats globaux (pour les 4 séances) des analyses toxicologiques des urines des sujets de l'expérience 2. 203

Tableau 19 : Concentration plasmatique de paracétamol après administration orale des différents traitements. (T1 : une heure après absorption, moment « théorique » du pic de concentration plasmatique du paracétamol (Cmax) ; T2 : prélèvement à la fin des sessions expérimentales) 204

Tableau 20 : Moyenne des temps de réaction à l'ANT en fonction des traitements administrés pour chaque indice et chaque flanker. À l'extrémité droite du tableau, se trouve les temps de réaction pour chaque réseau attentionnel. (En rouge les temps de réaction significativement différents) 209

Tableau 21 : Corrélation entre les réseaux attentionnels et entre chaque session, en fonction des traitements administrés. 215

Tableau 22 : Récapitulatif des moyennes obtenues, dans les différentes conditions expérimentales, aux variables de l'épreuve des codes de la WAIS. 217

Tableau 23 : Récapitulatif des moyennes obtenues, dans les différentes conditions expérimentales, aux variables de l'épreuve de barrages de Zazzo. 218

Tableau 24 : Valeurs des indices d'éveil dans la condition Placebo. 247

Tableau 25 : Valeurs des indices d'éveil sous l'effet d'interaction Stilnox®-Codoliprane®. 248

Tableau 26 : Valeurs des indices d'éveil sous l'effet d'interaction Stilnox®-Codoliprane® avant et après l'épreuve de conduite montone. 249

Tableau 27 : Synthèse des collisions lors du parcours du circuit. 13 collisions avec l'usager interférent ont été constatées. 252

Tableau 28 : Concentration plasmatique de paracétamol après administration orale de 20mg de codéine et 400mg de paracétamol. (T1 : une heure après absorption, moment « théorique » du pic de concentration plasmatique du paracétamol (Cmax) ; T2 : prélèvement à la fin des sessions expérimentales. L'expérience 1 s'est déroulée avec des sujets jeunes et l'expérience 2 s'est déroulée avec des sujets matures. 268

Tableau 29 : Synthèse comparative tâche de vigilance, situation de maintien d'éveil et conduite automobile. 308

Tableau 30 : Récapitulatif des principaux types d'onde électroencéphalographique avec représentation graphique. 309

Tableau 31 : Synthèse des différents indices d'évaluation du niveau d'éveil. 315

Tableau 32 : Scores lors de la première évaluation, à l'arrivée, pour chaque item. 322

Tableau 33 : Scores lors de la deuxième évaluation, au pic de concentration plasmatique de la codéine et du paracétamol, en fonction des doses administrées pour chaque item. 323

Tableau 34 : Scores lors de la troisième évaluation, après une heure de conduite monotone sur simulateur, en fonction des doses administrées pour chaque item. 324

Tableau 35 : Scores lors de la quatrième évaluation, à la fin de l'expérimentation, en fonction des doses administrées pour chaque item. 325

Tableau 36 : Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation pour la dose de 20mg de codéine en association avec 400mg de paracétamol pour chaque item. 326

Tableau 37 : Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation pour la dose de 40mg de codéine en association avec 800mg de paracétamol pour chaque item. 327

Tableau 38 : Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation pour la dose de 60mg de codéine en association avec 1200mg de paracétamol pour chaque item. 328

Tableau 39 : Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation pour la session sous placebo pour chaque item. 329

Tableau 40 : Scores des échelles visuelles analogiques en fonction du moment de soumission de l'épreuve. Résultats test post-hoc HSD de Tuckey. 330

Tableau 41 : Position moyenne du véhicule, pour chaque session expérimentale, en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées. Résultats test post-hoc HSD de Tuckey. 331

Tableau 42 : Scores lors de la première évaluation, pour chaque item, en fonction des traitements administrés. 332

Tableau 43 : Scores lors de la deuxième évaluation, en fonction des traitements administrés pour chaque item. 333

Tableau 44 : Scores lors de la troisième évaluation, en fonction des traitements administrés pour chaque item. 334

Tableau 45 : Scores lors de la quatrième évaluation, à la fin de l'expérimentation, en fonction des traitements administrés pour chaque item..... 335

Tableau 46 : Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation pour l'effet tout Placebo et pour chaque item. 336

Tableau 47 : Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation avec une prise vespérale de Stilnox® et une prise matinale d'un placebo, pour chaque item. 337

Tableau 48 : Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation après une prise vespérale de Stilnox® et une prise matinale de Codoliprane®, pour chaque item. 338

Tableau 49 : Scores lors des évaluations subjectives de l'éveil en fonction du moment de l'évaluation après une prise vespérale d'un placebo et une prise matinale de Codoliprane®, pour chaque item. 339

Tableau 50 : Scores des échelles visuelles analogiques en fonction du moment de soumission de l'épreuve, Résultats test post-hoc HSD de Tuckey. 340

Tableau 51 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les concentrations sanguines en fonction des traitements administrés en T1 (test post-hoc HSD de Tuckey). 341

Tableau 52 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les amplitudes des SDLP en fonction des traitements administrés (test post-hoc HSD de Tuckey). 342

Tableau 53 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque indice. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey. 343

Tableau 54 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque flanker. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey. 343

Tableau 55 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque indice. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey. 343

Tableau 56 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque flanker. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey. 343

Tableau 57 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque indice. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey. 344

Tableau 58 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque flanker. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey. 344

Tableau 59 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque indice. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey. 344

Tableau 60 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque flanker. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey. 344

Tableau 61 : Résultats des tests statistiques de comparaison entre les temps de réaction pour chaque réseau. Résultats du test post-hoc HSD de Tuckey. 345

Liste des photographies.

Photographie 1 : Aperçu de l'habitacle du simulateur et de l'écran sur lequel sont projetées les images de synthèse. 139

Photographie 2 : Vues du panneau Parking prise au point kilométrique 49 en configuration de jour. 140

Photographie 3 : Électrode utilisée pour enregistrer l'EEG. 152

Liste des figures.

Figure 1 : Le "Système de circulation routière" (triade conducteur-véhicule-environnement, version simplifiée) (issu de [33])..... 27

Figure 2 : Découpage de l'activité de conduite automobile selon Michon (1985). 29

Figure 3 : Modèle du risque zéro (d'après Näätänen et Summala, 1974, p. 246). 31

Figure 4 : Modélisation des fonctions perceptivo-motrices (Hindmarch, 1980, p. 190). 33

Figure 5 : Illustration de l'écart type de la position latérale (SDLP : Standard Deviation of the Lateral Position) : en rouge [62]. 35

Figure 6 : Valeur de l'écart type de la position latérale en fonction des doses de psychotropes. (O'Hanlon, Haak et al. 1982, p. 80). N : No-Tablet, les sujets ne recevaient aucun traitement. P : Placebo. D-5 : diazépam 5mg, les sujets recevaient 5mg de diazépam. D-10 : diazépam 10mg, les sujets recevaient 10mg de diazépam. M : Morning, l'écart type de la position latérale est mesuré pendant une tâche de conduite effectuée tôt le matin. 36

Figure 7 : Moyenne, écart type et valeurs extrêmes de l'écart type de la position latérale mesurée sous placebo à différents moments (O'Hanlon, 1984, p. 124S). Les valeurs de l'écart type de la position latérale sont issues de trois expérimentations. 36

Figure 8 : Écart type de la position latérale (« standard deviation lane position ») en fonction de la durée de la tâche de conduite [[67], cité par [68], p. 10]. Les valeurs à gauche et à droite sont respectivement les valeurs pré et post-test, l'interruption au milieu du graphique représente une interruption de 10 minutes pour refaire un plein d'essence. 37

Figure 9 : Moyenne, écart type et valeurs extrêmes de l'écart type de la position latérale mesurée après deux nuits consécutives de traitements (O'Hanlon, 1984, p. 125S). Les traitements suivis étaient les suivants : flurazépam 15mg (Flu 15) et 30mg (Flu 30), secobarbitone 200mg (Sec 200), flunitrazépam 2mg (Fln 2) et loprazolam 1mg (Lop 1) et 2mg (Lop 2) 37

Figure 10 : L'écart type de la position latérale est corrélé à la concentration plasmatique de loprazolam (O'Hanlon, 1984, p. 127S). 38

Figure 11 : L'écart type de la position latérale est corrélé à la concentration plasmatique d'alcool [69, 70]. 38

Figure 12 : Variation de l'écart type de la position latérale après deux administrations consécutives de différentes doses et différents psychotropes, principalement des hypnotiques, mesurée le matin et l'après-midi. Ces différentes variations de l'écart type de la position latérale sous l'effet d'hypnotiques sont comparées aux variations de l'écart type de la position latérale avec une alcoolémie de 0.5, 0.8 et/ou 1 mg d'alcool par millilitre de sang. (Brookhuis, 1998, p. S66) 40

Figure 13 : La figure de gauche représente, sur un même graphique, les Δ SDLP en fonction de la durée (nombre de jour) du traitement au diazépam et le risque d'accident en fonction de la durée (nombre de jour) d'un traitement au diazépam. La figure de droite représente la courbe de corrélation entre les Δ SDLP et le risque d'accident sous influence d'un traitement au diazépam. [extrait de [57], p. 55] 41

Figure 14 : La figure de gauche représente, sur un même graphique, les Δ SDLP en fonction de concentrations plasmatiques d'alcool (BAC) et le risque d'accident en fonction de ces concentrations plasmatiques d'alcool (BAC). La figure de droite représente la courbe de corrélation entre les Δ SDLP et le risque d'accident sous influence d'alcool. [extrait de [57], p. 55] 41

Figure 15 : Le modèle d'analyse de découpage en phase permet de reconstituer le déroulement temporel de l'accident. 45

Figure 16 : Rythme circadien de la propension au sommeil et de la vigilance. Cette courbe est une moyenne réalisée à partir de quatre études indépendantes. Toutes ces études montraient des caractéristiques similaires. [p. 144 [106]]..... 50

Figure 17 : Modèle des situations de maintien d'éveil et de prise de décision. (p. 3, Endsley, 2000)..... 54

Figure 18 : Exemple de tracé électroencéphalographique pendant le stade 2 du sommeil lent [p. 6 [140]] 58

Figure 19 : Résultats originaux de l'étude de Brookhuis et al. (1986) montrant la corrélation entre l'écart type de la position latérale et les spectres électroencéphalographiques (p. 215). Ce résultat a été obtenu chez un seul sujet après administration de 25mg d'amitriptyline..... 66

Figure 20 : Électroencéphalogramme normal d'un homme éveillé au repos. Lorsque le sujet est éveillé mais au calme et les yeux fermés, on observe le rythme Alpha sur les électrodes P3-P4 et O1-O2. Dès que le sujet ouvre les yeux, le rythme Alpha est bloqué et laisse place au rythme Bêta..... 68

Figure 21 : Représentation symbolique des effets énergétiques sur les aspects comportementaux et physiologique de la performance. La tâche exige des changements de niveau d'éveil : activation. À gauche et à droite de l'activation engendrée par la tâche, les activations yeux ouverts-yeux fermés (YO-YF) qui peuvent être directement comparées à la tâche ou comparées entre elles (flèches bleues). (p. 2766, Barry, Clarke et al., 2007). 73

Figure 22 : Représentation graphique de la pharmacocinétique idéale d'un psychotrope en fonction de la concentration plasmatique et du temps (X), et des effets de ce psychotrope en fonction de la concentration plasmatique (Y) et du temps (Z)..... 83

Figure 23 : Moyenne de l'amplitude des écarts types de la position latérale en fonction de la distance parcourue pour le groupe contrôle et le groupe de sujets atteint de douleur chronique. L'espace au milieu du graphique correspond au moment où les sujets ont fait demi-tour pour revenir au point de départ. [p. 32 [277]] 99

Figure 24 : Récepteur GABA-A/Canal chlore : Pharmacologie du complexe macromoléculaire du récepteur GABA-OMEGA associé au canal chlore [p. 62 [291]]..... 103

Figure 25 : Moyenne pour les dix sujets de l'écart type de la vitesse dans les 4 conditions de l'expérimentation d'Etard et al. En 1995 (p. 167)..... 114

Figure 26 : Moyenne pour les dix sujets de l'écart type de la position latérale dans les 4 conditions de l'expérimentation d'Etard et al. En 1995 (p. 168) 114

Figure 27 : Effets résiduels sur les variances moyennes de la position latérale et de la vitesse dans l'expérimentation de Bocca, en 1999 (p. 376). Les comparaisons significatives par rapport au placebo sont représentées (Test de Fisher). 115

Figure 28 : Moyenne de l'écart type de la position latérale (SDLP) pour chaque hypnotique. Les comparaisons significatives par rapport au placebo sont représentées (p<0.001). [(Leufkens, 2009) p. 35] 117

Figure 29 : Représentation schématique d'un récepteur $GABA_A$ avec ses principaux ligands. (p. 115 Korpi, Grunder et al., 2002). Représentation ouverte et coupée pour exposer le canal ionique intérieur. Quand le récepteur GABAergique est stimulé, il permet à des anions, principalement le chlorure, de passer dans les neurones adultes provoquant ainsi une hyperpolarisation de la membrane post-synaptique. Sur les récepteurs

GABAergique, un certain nombre de récepteurs sont extracellulaires : GABA (acide γ aminobutyrique) et benzodiazépines ; alors que plusieurs autres sites sont localisés dans les régions transmembranaires : barbituriques, alcool, neurostéroïdes. Zn^{2+}, La^{3+}, Picrotoxin et le t-butylbicyclophosphorothionate (TBSPS) se lient sur des sites à l'intérieur du canal ionique 125

Figure 30 : Représentation des sous-unités protéiniques des récepteurs GABAergique (p. 117 Korpi, Grunder et al., 2002). Encadrés en bleu, les récepteurs présentant des affinités avec le zolpidem (α1) et les opioïdes (ε).. 126

Figure 31 : Diagramme schématique représentant l'action inhibitrice des opioïdes sur l'activité neuronale. Ce diagramme montre que les récepteurs opioïdes (OR) sont également présents sur les neurones GABAergiques. Les opioïdes peuvent agir directement sur les sites postsynaptiques ou agir sur les sites présynaptiques. Dans les deux cas, ils auront une action inhibitrice. (p. 2626, Kalyuzhny, Dooyema et al., 2000) 127

Figure 32 : Schéma du circuit de 50 km précisant la localisation des différents équipements routiers (barres rouges=point kilométrique, barres bleues=subdivisions par 100 m) [380]. 140

Figure 33 : Paramètres d'évaluation de la tâche primaire de conduite automobile. 141

Figure 34 : Schéma de l'absorptiométrie [381]. 142

Figure 35 : Shéma général de déroulement d'une séance..... 147

Figure 36 : Position des électrodes selon le système international 10-20. Dessin Original issu de l'article de Jasper, en 1958 (p. 372). (En rouge les électrodes que nous utilisons) 152

Figure 37 : Exemple d'un enregistrement électroencéphalographique de 15,36 secondes (dérivations Fp1 Fp2, C3-C4, T3-T4, O1-O2) (tracés enregistrés pendant une période de référence yeux ouverts ; apparaissent également les tracés électroocculographiques ; en rouge les époches qui ont été visuellement rejetés) 153

Figure 38 : Le piéton surgit de la droite 2,4 secondes avant que le conducteur ne croise sa trajectoire. 156

Figure 39 : Le véhicule commence à tourner à gauche pour se garer en épi sur le trottoir. 157

Figure 40 : Le véhicule commence à se rabattre devant le sujet. 157

Figure 41 : Le véhicule s'engage sur la voie du sujet alors que celui-ci est à une distance de 20 m derrière lui. 158

Figure 42 : L'arrivée au carrefour est masquée par le bus garé sur la droite de la chaussée. 159

Figure 43 : Un véhicule circulant sur la voie opposée coupe brusquement la trajectoire du conducteur lorsque celui-ci arrive à une distance de 25 mètres du véhicule opposé..... 160

Figure 44 : Procédure expérimentale (a) les quatre conditions d'indiçage (manipulation de l'orientation) ; (b) Les six stimuli utilisés dans l'ANT (tâche de « flanker ») ; et (c) un exemple d'essai. (Issu de Fan, McCandliss et al., (2002) p. 341) 162

Figure 45 Représentation symbolique des effets attendus dans l'expérience 1. 170

Figure 46 Représentation symbolique des effets attendus dans l''expérience 2. 170

Figure 47 : Scores KSS en fonction des doses de l'association codéine/paracétamol après la conduite. 175

Figure 48 : Scores des échelles visuelles analogiques en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées. *177*

Figure 49 : Scores des échelles visuelles analogiques en fonction du moment de passation. *178*

Figure 50 : Les scores des échelles visuelles analogiques en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées et du moment de passation. *179*

Figure 51 : Scores obtenus à l'auto-évaluation de la qualité de la performance de conduite. *180*

Figure 52 : Temps de réaction moyens des sujets jeunes à l'épreuve du PVT en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées. *182*

Figure 53 : Variabilité du temps de réactions des sujets en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées. *183*

Figure 54 : Le nombre de lapses en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées. *184*

Figure 55 : Position moyenne du véhicule, pour chaque session expérimentale, en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées. *185*

Figure 56 : Amplitude des écarts types de la position latérale (SDLP), pour chaque session expérimentale, en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées. *186*

Figure 57 : Nombre de sortie de voie et nombre de sortie de route, pour chaque session expérimentale, en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées. *187*

Figure 58 : Vitesse moyenne, pour chaque session expérimentale, en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées. *188*

Figure 59 : Variabilité de la vitesse, pour chaque session expérimentale, en fonction des doses de l'association codéine paracétamol administrées. *189*

Figure 60 : Temps total de sommeil à chaque veille de session expérimentale (en minutes). *194*

Figure 61 : Efficacité du sommeil à chaque veille de session expérimentale (%). *196*

Figure 62 : Scores KSS en fonction des traitements administrés, après la conduite. *198*

Figure 63 : Scores des échelles visuelles analogiques en fonction des traitements administrés. *199*

Figure 64 : Scores des échelles visuelles analogiques en fonction du moment de passation. *200*

Figure 65 : Les scores des échelles visuelles analogiques en fonction des traitements administrés et du moment de passation. *201*

Figure 66 : Scores obtenus à l'auto-évaluation de la qualité de la performance de conduite. *202*

Figure 67 : Concentrations plasmatiques du paracétamol, en fonction des traitements et en fonction des heures de prélèvements (T1 et T2). *205*

Figure 68 : Temps de réaction moyens, à l'épreuve du PVT en fonction des traitements administrés. 206

Figure 69 : Variabilité du temps de réaction des sujets en fonction des traitements administrés. 207

Figure 70 : Le nombre de lapses en fonction des traitements administrés. 208

Figure 71 : Temps de réaction en fonction des réseaux attentionnels mesurés par l'ANT et en fonction des différents traitements administrés. 212

Figure 72 : Position moyenne du véhicule, pour chaque session expérimentale, en fonction des types de traitements administrés. 219

Figure 73 : Amplitude des écarts types de la position latérale (SDLP), pour chaque session expérimentale, en fonction des types de traitements administrés. 220

Figure 74 : Nombre de sortie de voie et nombre de sortie de route, pour chaque session expérimentale, en fonction des types de traitements administrés. 221

Figure 75 : Vitesse moyenne, pour chaque session expérimentale, en fonction des traitements administrés. .. 222

Figure 76 : Variabilité de la vitesse, pour chaque session expérimentale, en fonction des différents traitements administrés. 223

Figure 77 : Position des électrodes selon le système international 10-20. Dessin original issu de l'article de Jasper, en 1958 (p. 372). (En rouge les électrodes que nous utilisons) 225

Figure 78 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque électrode, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts (YO1) avant la conduite monotone et (YO2) après la conduite monotone en condition placebo. 227

Figure 79 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque dérivation, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts (YO1) avant la conduite monotone et (YO2) après la conduite monotone en condition placebo. 228

Figure 80 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque électrode, lors de l'enregistrement Yeux Fermés (YF1) avant la conduite monotone et (YF2) après la conduite monotone en condition placebo. 230

Figure 81 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque dérivation, lors de l'enregistrement Yeux Fermés (YF1) avant la conduite monotone et (YF2) après la conduite monotone en condition placebo. 231

Figure 82 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque électrode, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 1 condition placebo (YO1Pla). Puis, pour chaque électrode, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 1 condition zolpidem et codéine-paracétamol (YO1Zolpi/cod-para) 233

Figure 83 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque dérivation, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 1 condition placebo (YO1Pla). Puis pour chaque dérivation, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 1 condition zolpidem et codéine-paracétamol (YO1Zolpi/cod-para) 234

Figure 84 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque électrode, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 2 condition placebo (YO2Pla) et pour chaque électrode, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 2 condition zolpidem et codéine-paracétamol (YO2Zolpi/cod-para). 238

Figure 85 : Énergie Globale Normalisée (DSP) dans la fréquence Thêta, pour les électrodes centrales, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 2 zolpidem et codéine-paracétamol vs. placebo (YO2Czolpi/cod-para) 239

Figure 86 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque dérivation, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 2 condition placebo (YO2Pla), et pour chaque dérivation, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 2 condition zolpidem et codéine-paracétamol (YO2Zolpi/cod-para) 240

Figure 87 : Énergie Globale Normalisée (DSP) dans la fréquence Thêta, pour les dérivations temporo-centrales, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 2 zolpidem et codéine-paracétamol vs. placebo (YO2CTZolpi/cod-para)241

Figure 88 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque électrode, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 1 (YO1Zolpi/Cod-para), avant conduite monotone, en condition zolpidem et codéine-paracétamol et pour chaque électrode, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 2 (YO2Zolpi/Cod-para), après conduite monotone, en condition zolpidem et codéine-paracétamol. 245

Figure 89 : Énergie Globale Normalisée (DSP) pour chaque dérivation, lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 1 (YO1Zolpi/Cod-para), avant conduite monotone, en condition zolpidem et codéine-paracétamol et pour chaque dérivation lors de l'enregistrement Yeux Ouverts 2 (YO2Zolpi/Cod-para), après conduite monotone, en condition zolpidem et codéine-paracétamol. 246

Figure 90 : Temps de réponse moyens des sujets en fonction de leur sexe. 253

Figure 91 : Vitesse moyennes en fonction des différents scénarios. 254

Figure 92 : Effet de l'interaction entre le sexe des sujets et les traitements administrés sur la vitesse moyenne. 255

Figure 93 : Durée du sommeil à chaque veille des sessions expérimentales correspondant à la prise le lendemain matin d'une dose de 20mg de codéine et 400mg de paracétamol (en minutes), en fonction de l'âge. 262

Figure 94 : Scores KSS en fonction de l'âge des sujets pour une même dose de l'association codéine-paracétamol, après la conduite. 263

Figure 95 : Scores EVA en fonction de l'âge des sujets pour une même dose de l'association codéine-paracétamol. 265

Figure 96 : Scores d'auto-évaluation subjective de qualité de la performance de conduite en fonction de l'âge des sujets pour une même dose de l'association codéine-paracétamol. 267

Figure 97 : Concentrations plasmatiques moyennes de paracétamol (mg/l), en fonction de l'âge des sujets. .. 269

Figure 98 : Temps de réactions moyens, à l'épreuve du PVT en fonction de l'âge des sujets. 270

Figure 99 : Variabilité du temps de réaction des sujets en fonction des âges. 271

Figure 100 : Le nombre de lapses en fonction des âges. 272

Figure 101 : Position moyenne du véhicule sur la voie de droite en fonction de l'âge des sujets pour une même dose de l'association codéine-paracétamol. 274

Figure 102 : Amplitude des écarts types de la position latérale (SDLP) en fonction des âges. 275

Figure 103 : Nombres de sorties de voie et le nombre de sorties de route, en fonction de l'âge des sujets, pour une même dose de l'association codéine-paracétamol. 276

Figure 104 : Vitesse moyenne en fonction de l'âge des sujets, pour une même dose de l'association codéine-paracétamol. 278

Figure 105 : Variabilité de la vitesse en fonction de l'âge des sujets, pour une même dose de l'association codéine-paracétamol. 279

Figure 106 : Récapitulatif des réseaux attentionnels mesurés par l'ANT, des aires cérébrales associées à chacun des réseaux (p. 476, Fan, McCandliss et al.. 2005), et des neurotransmetteurs associés (p. 712, Green, Munafo et al.. 2008). 293

Figure 107 : Niveau énergétique de l'indice [(Alpha+Thêta)/Bêta] en fonction des conditions de l'expérimentation de Brookhuis et De Waard (1993). La condition « vigilance » correspond à la conduite sur autoroute. 312

BIBLIOGRAPHIE

1. Delay, J. and P. Deniker, *Psycho-pharmacologie et médicaments psychiatriques.* Acquisitions médicales récentes, 1957: p. 195-207.

2. Roverato, J.-F., *Rapport national France de l'ASFA*, J.d.é. Asecap, Editor. 2010: Oslo.

3. Van Elslande, P., et al., *De la vigilance à l'attention... Influence de l'état physiologique et cognitif du conducteur dans les mécanismes d'accidents.* Vol. synthese n°280. 2009, Paris: Collections de l'INRETS. 134.

4. Coughlin, J.F., *Not your father's auto industry? Aging, the automobile and the drive product innovation.* Generations, 2005. **28**(4): p. 38-44.

5. Maycock, G., *Forecasting older-driver accidents and casualties.*, in *Report N°23*, R.S. Research, Editor. 2001, Department of the Environment, Transport and the Regions DETR: London.

6. Legrain, S., *Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance.* 2005, Haute Autorité de Santé: Paris.

7. Collin, J., *Médicaments psychotropes et personnes âgées: une socialisation de la consommation.* Revue québécoise de Psychologie, 2001. **22**(2): p. 1-24.

8. Collin, J. and J. Ankri, *La problématique de la consommation de médicaments psychotropes chez les personnes âgées en France et au Québec.* Gérontologie et société, 2003. **107**: p. 149-165.

9. Cavalie, P. and A. Rauss, *Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France. 1988-1999.*, AFSSAPS, Editor. 2001, Direction des études médico-économiques et de l'information scientifique: Saint-Denis. p. 86.

10. AFSSAPS, *Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France. 1998-2008*. 2010, Agence Francaise de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé. p. 126.

11. Bello, P.-Y., et al., *Tendances récentes et nouvelles drogues en France en 2002. Résultats du quatrième rapport national.* Tendances, 2003. **31**: p. 1-6.

12. Cadet-Taïrou, A., et al., *Phénomènes émergents liés au drogues en 2006/2007. Huitième rapport national du dispositif TREND*, ed. OFDT. 2008, Saint Denis: Observatoire Français des drogues et des toxicomanies. 189.

13. Beck, F., et al., *Les niveaux d'usage des drogues en France en 2005.* Tendances, 2006. **48**: p. 1-6.

14. McGwin, G., Jr., et al., *Relations among chronic medical conditions, medications, and automobile crashes in the elderly: a population-based case-control study.* Am J Epidemiol, 2000. **152**(5): p. 424-31.

15. Bouhassira, D., et al., *Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population.* Pain, 2008. **136**(3): p. 380-7.

16. Moulin, M. and A. Coquerel, eds. *Pharmacologie*. 2002, Masson: Paris.

17. AFSSAPS, *Mise au point. Médicaments et conduite automobile*. 2009, Agence Francaise de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé. p. 34.

18. Salvucci, D.D., *Modeling Driver Behavior in a Cognitive Architecture.* Human Factors, 2006. **48**(2): p. 362-380.

19. Berghaus, G. and B. Friedel, *ICADTS Working Group (1999) Guidelines on experimental studies undertaken to determine a medicinal drug's effect on driving or skills related to driving*, ICADTS-Publikation, Editor. 1999.

20. Berghaus, G., J.G. Ramaekers, and O.H. Drummer, *Demands on scientific studies in different fields of forensic medicine and forensic sciences. Traffic medicine--impaired driver: alcohol, drugs, diseases.* Forensic Sci Int, 2007. **165**(2-3): p. 233-7.

21. Parker, D., et al., *Driving errors, driving violations and accident involvement.* Ergonomics, 1995. **38**(5): p. 1036-1048.

22. Reason, J., et al., *Errors and violations on the roads: a real distinction?* Ergonomics, 1990. **33**(10-11): p. 1315-32.

23. Reason, J., *L'erreur Humaine*. Le travail humain. 1993, Paris: Presses Universitaires de France.

24. Neboit, M., *L'exploration visuelle du conducteur: rôle de l'apprentissage et de l'expérience*, in *Cahier d'Etudes ONSER*. 1982, ONSER: Paris.

25. Saad, F., *Analyse et modèle de la tâche de conduite.*, in *L'analyse des comportement et le systeme de circulation routière*, F. Saad, Editor. 1987, INRETS: Paris.

26. Näätänen, R. and H. Summala, *A Model for the role of motivational factors in drivers' decision-making.* Accid Anal Prev, 1974. **6**: p. 243-261.

27. Gibson, J.J., *The ecological approach to visual perception*. 1986, Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.

28. Amalberti, R., *La conduite de systèmes à risques*, ed. L.T. Humain. 1996, Paris: Presses Universitaires de France.

29. Neboit, M., *Simulation et apprentissage de la conduite automobile.* Le travail humain, 1978. **41**(2): p. 239-248.

30. Amalberti, R., M. De Montmollin, and J. Theureau, *Modèle en analyse du travail*. 1991, Liège: Pierre Mardaga.

31. Ranney, T.A., *Models of driving behavior: a review of their evolution.* Accid Anal Prev, 1994. **26**(6): p. 733-50.

32. Stanton, N.A., et al., *Automating the driver's control tasks.* International Journal of Cognitive Ergonomics, 2001. **5**(3): p. 221-236.

33. Navarro, J., *Coopération homme-machine en conduite automobile assistée : Contrôle cognitif et contrôle de la trajectoire*, in *Psychologie*. 2008, Université de Nantes: Nantes. p. 223.

34. Michon, J.A., *Dealing with danger*. 1979, Traffic Research Center State University: Groningen.

35. Michon, J.A., *A critical view of driver behavior models: What do we know, what should we do?*, in *Human behavior and traffic safety*, L. Evans and R.C. Schwing, Editors. 1985, Plenum Press: New-York. p. 485-520.

36. Rasmussen, J., *Information processing and human-machine interaction: An approach to cognitive engineering*. 1986, amsterdam: Elsevier. 228.

37. Hoc, J.M., et al., *Adaptation et gestion des risques en situation dynamique*, in *Psychologie ergonomique: tendances actuelles*, J.M. Hoc and F. Darse, Editors. 2004, Presses Universitaires de France: Paris. p. 15-48.

38. Van Der Molen, H.H. and A.M.T. Bötticher, *A hierarchical risk model for traffic participants* Ergonomics, 1988. **31**(4): p. 537-555.

39. Amalberti, R., *La maîtrise de situations dynamiques.* Psychologie Française, 2001. **46**(2): p. 105-117.

40. Hoc, J.M. and R. Amalberti, *Cognitive Control Dynamics for Reaching a Satisficing Performance in Complex Dynamic Situations.* Journal of Cognitive Engineering and Decision Making, 2007. **1**(1): p. 22-55.

41. Noizet, A. and R. Amalberti, *Le contrôle cognitif des activités routinières des agents de terrain en centrale nucléaire: un double système de contrôle.* Revue d'intelligence artificielle, 2000. **1**(2): p. 107-129.

42. Schneider, W. and R.M. Shiffrin, *Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention.* Psychological Review, 1977. **84**(1): p. 1-66.

43. Shiffrin, R.M. and W. Schneider, *Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory* Psychological Review, 1977. **84**(2): p. 127-190.

44. Summala, H., *Risk control is not risk adjustment: the zero-risk theory of driver behaviour and its implications.* Ergonomics, 1957. **31**(4): p. 491-506.

45. Summala, H., *How do accidents happen: a deadline-type experiment on maintaining safety margins.* Percept Mot Skills, 1983. **56**(3): p. 755-8.

46. Wilde, G.J., *The Theory of Risk Homeostasis: Implications for Safety and Health.* Risk Analysis, 1982. **2**(4): p. 209-225.

47. Wilde, G.J., *Risk homeostasis theory: an overview.* Inj Prev, 1998. **4**(2): p. 89-91.

48. Wilde, G.J., *Does risk homoeostasis theory have implications for road safety. For.* Bmj, 2002. **324**(7346): p. 1149-52.

49. Summala, H., *Accident risk and driver behaviour.* Safety Science, 1996. **22**(1-3): p. 103-117.

50. Summala, H., D. Lamble, and M. Laakso, *Driving experience and perception of the lead car's braking when looking at in-car targets.* Accid Anal Prev, 1998. **30**(4): p. 401-7.

51. Summala, H. and T. Mikkola, *Fatal accidents among car and truck drivers: effects of fatigue, age, and alcohol consumption.* Hum Factors, 1994. **36**(2): p. 315-26.

52. Summala, H., et al., *Task effects on fatigue symptoms in overnight driving.* Ergonomics, 1999. **42**(6): p. 798-806.

53. Summala, H., et al., *Bicycle accidents and drivers' visual search at left and right turns.* Accid Anal Prev, 1996. **28**(2): p. 147-53.

54. Hollnagel, E., *A function-centred approach to joint driver-vehicle system design.* Cognition, Technology & Work, 2006. **8**(3): p. 169-173.

55. Gibson, J.J. and L.E. Crooks, *A theoretical field-analysis of automobile-driving.* the american journal of psychology, 1938. **51**(3): p. 453-471.

56. McRuer, D.T., et al., *New results in driver steering control.* Human Factors, 1977. **19**(4): p. 381-397.

57. Owens, K. and J.G. Ramaekers, *Drugs, driving and models to measure driving impairment*, in *Drugs, Driving and Traffic Safety*, J.C. Verster, et al., Editors. 2009, Birkhäuser Verlag: switzerland. p. 43-58.

58. Weaver, B., et al., *Using the Attention Network Test to predict driving test scores.* Accid Anal Prev, 2009. **41**(1): p. 76-83.

59. O'Hanlon, J.F., *Driving performance under the influence of drugs: rationale for, and application of, a new test.* Br J Clin Pharmacol, 1984. **18 Suppl 1**: p. 121S-129S.

60. O'Hanlon, J.F., *Are actual driving tests necessary for evaluating drug safety?* Int Clin Psychopharmacol, 1988. **3 Suppl 1**: p. 81-5.

61. O'Hanlon, J.F., et al., *Diazepam impairs lateral position control in highway driving.* Science, 1982. **217**(4554): p. 79-81.

62. Verster, J.C. and M.A. Mets, *Psychoactive medication and traffic safety.* Int J Environ Res Public Health, 2009. **6**(3): p. 1041-54.

63. Brookhuis, K.A., D. De Waard, and S.H. Fairclough, *Criteria for driver impairment.* Ergonomics, 2003. **46**(5): p. 433-45.

64. Reinberg, A. and J. Ghata, *Rythmes et cycles biologiques*. 1957, Paris: Presses Universitaires de France.

65. De Prins, J. and J. Waldura, *Sightseeing around the single cosinor.* Chronobiol Int, 1993. **10**(5): p. 395-400.

66. Reinberg, A., *Les rythmes biologiques*. Que sais-je? 1993, Paris: Presses Universitaires de France.

67. Riemersma, J.B., et al., *Performance decrement during prolonged night dirving*, in *Vigilance. theory, Operationnal performance, and physiological correlates*, R.R. Mackie, Editor. 1977, Plenum Press: New-York.

68. Sanders, A.F., *Drugs, driving and the measurment of human performance*, in *Drugs and driving*, J.F. O'Hanlon and J.J. De Gier, Editors. 1986, Taylor & Francis Ltd: Londres.

69. Verster, J.C., D.S. Veldhuijzen, and E.R. Volkerts, *Is it Safe to Drive a Car when Treated with Anxiolytics? Evidence from on-the-Road Driving Studies During Normal Traffic.* Current Psychiatry Reviews, 2005. **1**: p. 215-225.

70. Louwerens, J.W., et al., *The relationship between drivers' blood alcohol concentration (BAC) and actual driving performance during high speed travel*, in *Alcohol, Drugs and Traffic Safety*, P.C. Noordzij and R. Roszbach, Editors. 1987, Excerpta Medica: Amsterdam. p. 183-192.

71. Brookhuis, K.A., *Driver impairment monitoring by physiological measures*, in *Fatigue & Driving*, L. Hartley, Editor. 1995, Taylor & Francis: London. p. 181-189.

72. de Waard, D. and K.A. Brookhuis, *Assessing driver status: a demonstration experiment on the road.* Accid Anal Prev, 1991. **23**(4): p. 297-307.

73. Fairclough, S.H. and R. Graham, *Impairment of driving performance caused by sleep deprivation or alcohol: a comparative study.* Hum Factors, 1999. **41**(1): p. 118-28.

74. Berghaus, G., *Meta-analyses in research in forensic medicine: Alcohol, drugs, diseases and traffic safety.* Forensic Sci Int, 2007. **165**(2-3): p. 108-10.

75. Berghaus, G. and R.-D. Hilgers, *Measurement and methods to determine driving ability*, in *Drugs, Driving and Traffic Safety*, J.C. Verster, et al., Editors. 2009, Birkhäuser Verlag: switzerland. p. 43-58.

76. Brookhuis, K.A., *How to measure driving ability under the influence of alcohol and drugs, and why.* Human Psychopharmacology Clinical and Experimental, 1998. **13**(S2): p. S64-S69.

77. Neutel, C.I., *Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine.* Ann Epidemiol, 1995. **5**(3): p. 239-44.

78. van Laar, M.W., E.R. Volkerts, and A.P. van Willigenburg, *Therapeutic effects and effects on actual driving performance of chronically administered buspirone and diazepam in anxious outpatients.* J Clin Psychopharmacol, 1992. **12**(2): p. 86-95.

79. Zhang, J. and K.F. Yu, *What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes.* Jama, 1998. **280**(19): p. 1690-1.

80. Lee, J., *Odds ratio or relative risk for cross-sectional data?* Int J Epidemiol, 1994. **23**(1): p. 201-3.

81. Chapon, A. and S. Chalme, *Les contextes expérimentaux: moyens d'étude*, in *Défauts d'attention et conduite automobile. Etat de l'art et nouvelles orientations pour la recherche dans les transports*, A. Chapon, C. Gabaude, and A. Fort, Editors. 2006, Les collections de l'INRETS: Paris. p. 27-34.

82. Navarro, J., et al., *Objective and subjective evaluation of motor priming and warning systems applied to lateral control assistance.* Accid Anal Prev, 2010. **42**(3): p. 904-12.

83. Navarro, J., F. Mars, and J.M. Hoc, *Lateral control assistance for car drivers: a comparison of motor priming and warning systems.* Hum Factors, 2007. **49**(5): p. 950-60.

84. Thiffault, P. and J. Bergeron, *Monotony of road environment and driver fatigue: a simulator study.* Accid Anal Prev, 2003. **35**(3): p. 381-91.

85. Thiffault, P. and J. Bergeron, *Fatigue and individual differences in monotonous simulated driving.* Personnality and individual differences, 2003. **34**: p. 159-176.

86. Rapoport, M.J. and M.C. Banina, *Impact of psychotropic medications on simulated driving: a critical review.* CNS Drugs, 2007. **21**(6): p. 503-19.

87. Liguori, A., *Simulator studies of drug-induced driving impairment*, in *Drugs, Driving and Traffic Safety*, J.C. Verster, et al., Editors. 2009, Birkhäuser Verlag: switzerland. p. 75-82.

88. Cohen, A.F., et al., *A comparison of methods for assessing the sedative effects of diphenhydramine on skills related to car driving.* Eur J Clin Pharmacol, 1984. **27**(4): p. 477-82.

89. Meskali, M., et al., *Residual effects of hypnotic drugs in aging drivers submitted to simulated accident scenarios: an exploratory study.* Psychopharmacology (Berl), 2009.

90. Fisher, D.L., et al., *Use of a fixed-base driving simulator to evaluate the effects of experience and PC-based risk awareness training on drivers' decisions.* Hum Factors, 2002. **44**(2): p. 287-302.

91. Brenac, T. and D. Fleury, *Le concept de scénario type d'accident de la circulation et ses applications.* Recherche transports et sécurité, 1999. **63**: p. 63-79.

92. Robbe, H.W., *Marijuana's impairing effects on driving are moderate when taken alone but severe when combined with alcohol.* Human psychopharmacology: clinical and experimental, 1998. **13**: p. S70-S78.

93. Ferrandez, F., et al., *L'étude détaillée d'accidents orientée vers la sécurité primaire. Méthodologie de receuil et de pré-analyse.* 1995, Paris: Presses de l'école nationale des ponts et chaussée.

94. Brenac, T., C. Nachtergaële, and H. Reigner, *Scénarios types d'accidents impliquants des piétons et éléments pour la prévention.* 2003, INRETS.

95. Brenac, T., et al., *Scénarios type d'accidents de la circulation dans le département des Bouches-du-Rhône.* 1996, INRETS.

96. Perrin, C., et al., *Les études détaillées d'accidents: Renouvellement de la base.* 2004, INRETS/DRAST.

97. Navon, D., *Resources: a theoretical soup stone?* Psychological Review, 1984. **91**(2): p. 216-234.

98. Parkes, A.M. and S. Franzen, *Driving future vehicles*. 1993, Londres: Taylor & Francis Ltd.

99. Head, H., *The concept of nervous and mental energy. II. Vigilance : a physiological state of the nervous system.* Brit J Psychol, 1923. **14**: p. 126-147.

100. Bloch, V., *Les niveaux de vigilance et l'attention*, in *Traité de psychochologie expérimentale*, P. Fraisse and J. Piaget, Editors. 1973, Presses Universitaires de France: Paris. p. 83-130.

101. Oken, B.S., M.C. Salinsky, and S.M. Elsas, *Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement.* Clin Neurophysiol, 2006. **117**(9): p. 1885-901.

102. Mackworth, N.H., *Researches on the measurement of human performance.* SMJ, 1951. **44**(11): p. 1087.

103. Mackworth, N.H., *Researches on the measurement of human performance*. 1950, Privy Council, Medical Research Council. p. 156.

104. Billiard, M., *Le sommeil normal et pathologique*, ed. Masson. 1994, Paris.

105. Benoit, O. and F. Goldenberg, *Exploration du sommeil et de la vigilance chez l'adulte*. Explorations Fonctionnelles Humaines, ed. E.M. Internationales. 1997, Cachan: Editions Médicales Internationnales.

106. Broughton, R., *Exploration de la vigilance et de la somnolence*, in *Le sommeil normal et pathologique. Troubles du sommeil et de l'éveil*, M. Billiard, Editor. 1998, Masson: Paris. p. 142-158.

107. Van Zomeren, A.H. and W.H. Brouwer, *Clinical neuropsychology of attention*. 1994, New-York: Oxford University Press, Inc.

108. Tassi, P., et al., *Arousal and vigilance: do they differ? Study in a sleep inertia paradigm.* SRO, 2003. **5**(3): p. 83-87.

109. Davies, D.R. and G.S. Tune, *Human vigilance performance*. 1970, London: Staples Press.

110. Mackworth, J., *Vigilance and habituation: a neuropsychological approach*. 1970, Baltimore: Penguin Books.

111. Jerison, H.J., *Signal detection theory in the analysis of human vigilance.* Hum Factors, 1967. **9**(3): p. 285-8.

112. Jerison, H.J., *Vigilance: biology, psychology, theory, and practice*, in *Vigilance. Theory, Operational performance, and Physiological correlates*, R.R. Mackie, Editor. 1977, Plenum Press: New-York. p. 27-39.

113. Davies, D.R. and R. Parasuraman, *The Psychology of vigilance*. 1981, London: Academic Press.

114. Matthews, G., D.R. Davies, and P.J. Holley, *Cognitive predictors of vigilance.* Hum Factors, 1993. **35**(1): p. 3-24.

115. Donald, F.M., *The classification of vigilance tasks in the real world.* Ergonomics, 2008. **51**(11): p. 1643-55.

116. Endsley, M.R., *Theoretical underpinnings of situation awareness: a critical review*, in *Situation awareness. Analysis and measurement*, M.R. Endsley and D.J. Garland, Editors. 2000, Lawrence Erlbaum Associates: Mahwah. p. 1-23.

117. Endsley, M.R., *Toward a theory of situation awareness in dynamic systems.* Hum Factors, 1995. **37**(1): p. 32-64.

118. Endsley, M.R., *Measurement of situation awareness in dynamic systems.* Hum Factors, 1995. **37**(1): p. 65-84.

119. Philip, P. and T. Akerstedt, *Transport and industrial safety, how are they affected by sleepiness and sleep restriction?* Sleep Med Rev, 2006. **10**(5): p. 347-56.

120. Philip, P., et al., *The effects of coffee and napping on nighttime highway driving: a randomized trial.* Ann Intern Med, 2006. **144**(11): p. 785-91.

121. Horne, J.A. and L.A. Reyner, *Sleep related vehicle accidents.* Bmj, 1995. **310**(6979): p. 565-7.

122. Connor, J., et al., *Driver sleepiness and risk of serious injury to car occupants: population based case control study.* Bmj, 2002. **324**(7346): p. 1125.

123. Philip, P., et al., *Fatigue, alcohol, and serious road crashes in France: factorial study of national data.* Bmj, 2001. **322**(7290): p. 829-30.

124. Horne, J.A. and L.A. Reyner, *Driver sleepiness.* J Sleep Res, 1995. **4**(S2): p. 23-29.

125. Mitler, M.M., et al., *The sleep of long-haul truck drivers.* N Engl J Med, 1997. **337**(11): p. 755-61.

126. Philip, P., et al., *Long distance driving and self-induced sleep deprivation among automobile drivers.* Sleep, 1999. **22**(4): p. 475-80.

127. Brown, I.D., *Driver fatigue.* Hum Factors, 1994. **36**(2): p. 298-314.

128. Kaneko, T. and P.P. Jovanis, *Multiday driving patterns and motor carrier accident risk: a disaggregate analysis.* Accid Anal Prev, 1992. **24**(5): p. 437-56.

129. Nabi, H., et al., *Awareness of driving while sleepy and road traffic accidents: prospective study in GAZEL cohort.* Bmj, 2006. **333**(7558): p. 75.

130. Constant, A., et al., *Road Casualties and Changes in Risky Driving Behavior in France Between 2001 and 2004 Among Participants in the GAZEL Cohort.* Am J Public Health, 2008.

131. Otmani, S., et al., *Effect of driving duration and partial sleep deprivation on subsequent alertness and performance of car drivers.* Physiol Behav, 2005. **84**(5): p. 715-24.

132. Hakkanen, H. and H. Summala, *Sleepiness at work among commercial truck drivers.* Sleep, 2000. **23**(1): p. 49-57.

133. Boyle, L.N., et al., *Driver performance in the moments surrounding a microsleep.* transportation research Part F, 2008. **11**: p. 126-136.

134. Room, R., T. Babor, and J. Rehm, *Alcohol and public health.* Lancet, 2005. **365**(9458): p. 519-30.

135. Bedard, M., S. Dubois, and B. Weaver, *The impact of cannabis on driving.* Can J Public Health, 2007. **98**(1): p. 6-11.

136. O'Hanlon, J.F. and G.R. Kelley, *Comparison of performance and physiological changes between drivers who perform well and poorly during prolonged vehicular operation*, in *Vigilance. Theory, Operational Performance, and Physiological Correlates*, R.R. Mackie, Editor. 1977, Plenum Press: New-York. p. 87-109.

137. Andreassi, J.L., *Psychophysiology: human behavior and physiological response*. 5th edition ed. 2007, Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.

138. Jasper, H., *the ten twenty electrode system of the international federation.* Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1958. **10**(2): p. 370-375.

139. Rechtschaffen, A. and A. Kales, *A manual of standardized terminologiy techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects*. 1968, Brain Information Service/Brain Research Institue: Los Angeles, UCLA.

140. Guilleminault, C., *Le sommeil normal de l'homme*, in *Le sommeil normal et pathologique. Troubles du sommeil et de l'éveil.*, M. Billiard, Editor. 1998, Masson: Paris. p. 3-11.

141. Haight, F.A., *A mathematical model of driver alertness.* Ergonomics, 1972. **15**(4): p. 367-78.

142. Bergé, P., Y. Pomeau, and C. Vidal, *L'ordre dans le chaos. Vers une approche déterministe de la turbulence*. Enseignement des Sciences. 1997, Paris: Hermann. 372.

143. Brookhuis, K.A., J.W. Louwerens, and J.F. O'Hanlon, *EEG energy-density spectra as related to driving performance under the influence of some antidepressant drugs*, in *Drugs and Driving*, J.F. O'Hanlon and J.J. De Gier, Editors. 1986, Taylor & Francis: London. p. 213-220.

144. Lisper, H.O., H. Laurell, and G. Stening, *Effects of experience of the driver on heart-rate, respiration-rate, and subsidiary reaction time in a three hours continuous driving task.* Ergonomics, 1973. **16**(4): p. 501-6.

145. Lisper, H.O., H. Laurell, and J. van Loon, *Relation between time to falling asleep behind the wheel on a closed track and changes in subsidiary reaction time during prolonged driving on a motorway.* Ergonomics, 1986. **29**(3): p. 445-53.

146. Glenville, M., et al., *Effects of sleep deprivation on short duration performance measures compared to the Wilkinson auditory vigilance task.* Sleep, 1978. **1**(2): p. 169-76.

147. Glenville, M. and R.T. Wilkinson, *Portable devices for measuring performance in the field: the effects of sleep deprivation and night shift on the performance of computer operators.* Ergonomics, 1979. **22**(8): p. 927-33.

148. Bills, A.G., *Blocking: a new principle in mental fatigue.* Amer. J. Psychol., 1931. **43**: p. 230-245.

149. Billiard, M., *Explorations de la vigilance et de la somnolence*, in *Exploration du sommeil et de la vigilance chez l'adulte*, O. Benoit and F. Goldenberg, Editors. 1997, Editions Médicales Internationnales: Cachan. p. 153-165.

150. Gloor, P., *Hans Berger and the discovery of the electroencephalogram.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1969: p. Suppl 28:1-36.

151. Zifkin, B.G. and G. Avanzini, *Clinical neurophysiology with special reference to the electroencephalogram.* Epilepsia, 2009. **50 Suppl 3**: p. 30-8.

152. Okamoto, M., et al., *Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping.* Neuroimage, 2004. **21**(1): p. 99-111.

153. Lopes da Silva, F., *Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1991. **79**(2): p. 81-93.

154. Borck, C., *Writing brains: tracing the psyche with the graphical method.* Hist Psychol, 2005. **8**(1): p. 79-94.

155. Borck, C., *Between local cultures and national styles: units of analysis in the history of electroencephalography.* C R Biol, 2006. **329**(5-6): p. 450-9.

156. Nunez, P.L., *Electric fields of the brain: The neurophysics of EEG.* 1981, New-York: Oxford University Press.

157. Makeig, S. and T.P. Jung, *Changes in alertness are a principal component of variance in the EEG spectrum.* Neuroreport, 1995. **7**(1): p. 213-6.

158. Kuhn, T.S., *The structure of scientific revolutions*. 1970, Chicago: The University of Chicago.

159. Carskadon, M.A. and W.C. Dement, *Sleep tendency: an objective measure of sleep loss.* Sleep Res, 1977. **6**: p. 200.

160. Mitler, M.M., K.S. Gujavarty, and C.P. Browman, *Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluation treatment efficacy in patients with excessive somnolence.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1982. **53**(6): p. 658-61.

161. Stampi, C., P. Stone, and A. Michimori, *The alpha attenuation test: a new quantitative method for essessing sleepiness and its relationship to the MSLT.* Sleep Res, 1993. **22**: p. 115.

162. Michimori, A., et al., *Analysis of the alpha attenuation test.* Sleep Res, 1994. **23**: p. 455.

163. Stampi, C., A. Michimori, and A. Aguirre, *Optimization of the alpha attenuation test for the objective assessment of sleepiness.* Sleep Res, 1994. **23**: p. 469.

164. Cooley, J.W. and J.W. Tuckey, *An algorithm for the machine computation of the complex Fourier series.* Math. of Comp, 1965. **19**: p. 297-301.

165. Mulert, C. and L. Lemieux, *EEG-fMRI. Physiological Basis, Technique, and Applications*. 2010, Berlin: Springer-Verlag.

166. Pfurtscheller, G. and W. Klimesch, *Topographical display and interpretation of event-related desynchronization during a visual-verbal task.* Brain Topogr, 1990. **3**(1): p. 85-93.

167. Chatrian, G.E., et al., *Glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1974. **37**: p. 538-548.

168. Kaiser, D.A., *What is quantitative EEG?* Journal of Neurotherapy, 2006. **10**(4): p. 37-51.

169. Galin, D., et al., *Sex and handedness differences in EEG measures of hemispheric specialization.* Brain Lang, 1982. **16**(1): p. 19-55.

170. Provins, K.A. and P. Cunliffe, *The relationship between E.E.G. activity and handedness.* Cortex, 1972. **8**(2): p. 136-46.

171. McGlone, J., *Sex differences in human brain asymmetry: a critical survey.* Behavioral and Brain Sciences, 1980. **3**: p. 215-263.

172. McGlone, J., *Sex differences in functional brain asymmetry.* Cortex, 1978. **14**(1): p. 122-8.

173. Turkheimer, E. and E. Farace, *A reanalysis of gender differences in IQ score following unilateral brain lesions.* Psychological Assessment, 1992. **4**: p. 498-501.

174. Herring, S.L. and R.M. Reitan, *Gender influence on neuropsychological performance following unilateral cerebral lesions.* The Clinical Neuropsychologist, 1992. **6**(4): p. 431-442.

175. Shearer, D.E., et al., *Electrophysiological correlates of gender differences: A review.* Am. J. EEG Technol., 1984. **24**: p. 95-107.

176. Earle, J.B. and A.A. Pikus, *The effect of sex and task difficulty of EEG alpha activity in association with arithmetic.* Biol Psychol, 1982. **15**(1-2): p. 1-14.

177. Faber-Clark, M.M. and W.H. Moore, Jr., *Sex task and processing strategy effects in hemispheric alpha asymmetries for the recall and recognition of arousal words: results from perceptual and motor tasks in males and females.* Brain Cogn, 1983. **2**(3): p. 233-50.

178. Duffy, F.H., et al., *Brain electrical correlates of psychological measures: strategies and problems.* Brain Topogr, 1993. **5**(4): p. 399-412.

179. Matousek, M., *Alertness pattern in healthy individuals of various ages.* Int J Psychophysiol, 1992. **13**(3): p. 263-9.

180. Duffy, F.H., G.B. McAnulty, and M.S. Albert, *The pattern of age-related differences in electrophysiological activity of healthy males and females.* Neurobiol Aging, 1993. **14**(1): p. 73-84.

181. Matousek, M. and I. Petersen, *A method for assessing alertness fluctuations from EEG spectra.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1983. **55**(1): p. 108-13.

182. Barry, R.J., et al., *EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions.* Clin Neurophysiol, 2007. **118**(12): p. 2765-73.

183. Santamaria, J. and K.H. Chiappa, *The EEG of drowsiness in normal adults.* J Clin Neurophysiol, 1987. **4**(4): p. 327-82.

184. Ray, W.J. and H.W. Cole, *EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activity reflects emotional and cognitive processes.* Science, 1985. **228**(4700): p. 750-2.

185. Ray, W.J. and H.W. Cole, *EEG activity during cognitive processing: influence of attentional factors.* Int J Psychophysiol, 1985. **3**(1): p. 43-8.

186. Ott, H., *Are electroencephalographic and psychomotor measures sensitive in detecting residual sequelae of benzodiazepine hypnotics?* Psychopharmacology Suppl, 1984. **1**: p. 133-51.

187. Lal, S.K. and A. Craig, *A critical review of the psychophysiology of driver fatigue.* Biol Psychol, 2001. **55**(3): p. 173-94.

188. Lal, S.K. and A. Craig, *Driver fatigue: electroencephalography and psychological assessment.* Psychophysiology, 2002. **39**(3): p. 313-21.

189. Johns, M.W., *A New Methods for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale.* Sleep, 1991. **14**(6): p. 540-545.

190. Johns, M.W., *Reliability and factor analysis of the Epworth sleepiness scale.* Sleep, 1992. **15**(4): p. 376-381.

191. Maycock, G., *Sleepiness and driving: the experience of UK car drivers.* J Sleep Res, 1996. **5**(4): p. 229-37.

192. Akerstedt, T. and M. Gillberg, *Subjective and objective sleepiness in the active individual.* Int J Neurosci, 1990. **52**(1-2): p. 29-37.

193. Kecklund, G. and T. Akerstedt, *Sleepiness in long distance truck driving: an ambulatory EEG study of night driving.* Ergonomics, 1993. **36**(9): p. 1007-17.

194. Otmani, S., J. Roge, and A. Muzet, *Sleepiness in professional drivers: effect of age and time of day.* Accid Anal Prev, 2005. **37**(5): p. 930-7.

195. Kaida, K., et al., *Validation of the Karolinska sleepiness scale against performance and EEG variables.* Clin Neurophysiol, 2006. **117**(7): p. 1574-81.

196. Schmidt, E.A., et al., *Drivers' misjudgement of vigilance state during prolonged monotonous daytime driving.* Accid Anal Prev, 2009. **41**(5): p. 1087-93.

197. Bond, A. and M. Lader, *the use of analogue scales in rating subjective feelings.* Br J med Psychol, 1974. **47**: p. 211-218.

198. Bond, A. and M. Lader, *Residual effects of flunitrazepam.* British Journal of clinical Pharmacology, 1975. **2**: p. 143-150.

199. Bond, A. and M. Lader, *Comparative effects of repeated dose regime of diazepam and buspirone on subjective ratings, psychological tests and the EEG.* European Journal of Clinical Pharmacology, 1983. **24**(4): p. 463-467.

200. Bond, A.J. and M.H. Lader, *Residual effects of hypnotics.* Psychopharmacologia, 1972. **25**(2): p. 117-32.

201. Herbert, M., M.W. Johns, and C. Doré, *Factor analysis of anague scales measuring subjective feelings before and after sleep.* British Journal of Medical Psychology, 1976. **49**: p. 373-379.

202. Brookhuis, K.A. and D. de Waard, *The use of psychophysiology to assess driver status.* Ergonomics, 1993. **36**(9): p. 1099-110.

203. Goldenberg, F., *[Refinement of an EEG diurnal vigilance index. Application to drug trials].* Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin, 1986. **16**(1): p. 39-48.

204. Roge, J., T. Pebayle, and A. Muzet, *Variations of the level of vigilance and of behavioural activities during simulated automobile driving.* Accid Anal Prev, 2001. **33**(2): p. 181-6.

205. Pélicier, Y. and G. Thuillier, *La drogue*. Que sais-je? 1981, Paris: Presses Universitaires de France. 126.

206. Robiquet, P.-J., *Nouvelles observations sur les principaux produits de l'opium.* Annal. Chim. Phys., 1832. **51**: p. 225-267.

207. Brodie, B.B. and J. Axelrod, *The fate of acetanilide in man.* J Pharmacol Exp Ther, 1948. **94**(1): p. 29-38.

208. Bentley, E. and I.C. Mackie, *Trends in prescriptions of paracetamol for children.* Bmj, 1995. **311**(7001): p. 362.

209. Pandolfini, C. and M. Bonati, *A literature review on off-label drug use in children.* Eur J Pediatr, 2005. **164**(9): p. 552-8.

210. Bertolini, A., et al., *Paracetamol: new vistas of an old drug.* CNS Drug Rev, 2006. **12**(3-4): p. 250-75.

211. Mitchell, J.A., et al., *Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(24): p. 11693-7.

212. Vane, J.R., Y.S. Bakhle, and R.M. Botting, *Cyclooxygenases 1 and 2.* Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1998. **38**: p. 97-120.

213. Vane, J.R. and R.M. Botting, *Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* Am J Med, 1998. **104**(3A): p. 2S-8S; discussion 21S-22S.

214. Seibert, K., et al., *Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(25): p. 12013-7.

215. Caraco, Y., J. Sheller, and A.J. Wood, *Impact of ethnic origin and quinidine coadministration on codeine's disposition and pharmacodynamic effects.* J Pharmacol Exp Ther, 1999. **290**(1): p. 413-22.

216. Hantson, P., *Efficacité et sécurité de l'association paracétamol-codéine dans le traitement de la douleur.* RMLG. Revue médicale de Liège, 2002. **57**(10): p. 645-50.

217. Quiding, H., et al., *Paracetamol plus supplementary doses of codeine. An analgesic study of repeated doses.* Eur J Clin Pharmacol, 1982. **23**(4): p. 315-9.

218. Bentley, K.C. and T.W. Head, *The additive analgesic efficacy of acetaminophen, 1000 mg, and codeine, 60 mg, in dental pain.* Clin Pharmacol Ther, 1987. **42**(6): p. 634-40.

219. Moore, A., et al., *Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review.* Pain, 1997. **70**(2-3): p. 193-201.

220. Moore, A., et al., *Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain.* Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD001547.

221. Arora, S. and M.E. Herbert, *Myth: codeine is a powerful and effective analgesic.* West J Med, 2001. **174**(6): p. 428.

222. Lesaffre, E., *Number Needed to Treat*, in *Encyclopedia of Statistic in Behavioral Science*, B.S. Everitt and D.C. Howell, Editors. 2005, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. p. 1448-1450.

223. Smith, L.A., et al., *Using evidence from different sources: an example using paracetamol 1000 mg plus codeine 60 mg.* BMC Med Res Methodol, 2001. **1**: p. 1.

224. Zacny, J.P., *A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans.* Experimental and Clinical Psychopharmacology, 1995. **3**(4): p. 432-466.

225. Mirsky, A.F. and C. Kornetsky, *On the Dissimilar Effects of Drugs on the Digit Symbol Substitution and Continous Performance Tests. a Review and Preliminary Integration of Behavioral and Physiological Evidence.* Psychopharmacologia, 1964. **5**: p. 161-77.

226. Saarialho-Kere, U., M.J. Mattila, and T. Seppala, *Pentazocine and codeine: effects on human performance and mood and interactions with diazepam.* Med Biol, 1986. **64**(5): p. 293-9.

227. Stacher, G., et al., *Effects of a combination of oral naproxen sodium and codeine on experimentally induced pain.* Eur J Clin Pharmacol, 1982. **21**(6): p. 485-90.

228. Stacher, G., et al., *Effects of graded oral doses of a new 5-hydroxytryptamine/noradrenaline uptake inhibitor (Ro 15-8081) in comparison with 60 mg codeine and placebo on experimentally induced pain and side effect profile in healthy men.* Br J Clin Pharmacol, 1987. **24**(5): p. 627-35.

229. Stacher, G., et al., *Experimental pain induced by electrical and thermal stimulation of the skin in healthy man: sensitivity to 75 and 150 mg diclofenac sodium in comparison with 60 mg codeine and placebo.* Br J Clin Pharmacol, 1986. **21**(1): p. 35-43.

230. Bradley, C.M. and A.N. Nicholson, *Effects of a mu-opioid receptor agonist (codeine phosphate) on visuo-motor coordination and dynamic visual acuity in man.* Br J Clin Pharmacol, 1986. **22**(5): p. 507-12.

231. Evans, W.O. and N.F. Witt, *The interaction of high altitude and psychotropic drug action.* Psychopharmacologia, 1966. **10**(2): p. 184-8.

232. Stout, P.R. and L.J. Farrell, *Opioids-Effects on human performance and behavior.* Forensic Sci Rev, 2002. **15**(1): p. 30-58.

233. Strassels, S.A., *Cognitive effects of opioids.* Curr Pain Headache Rep, 2008. **12**(1): p. 32-6.

234. Walker, D.J. and J.P. Zacny, *Subjective, psychomotor, and analgesic effects of oral codeine and morphine in healthy volunteers.* Psychopharmacology (Berl), 1998. **140**(2): p. 191-201.

235. Zacny, J.P., S. Gutierrez, and S.A. Bolbolan, *Profiling the subjective, psychomotor, and physiological effects of a hydrocodone/acetaminophen product in recreational drug users.* Drug Alcohol Depend, 2005. **78**(3): p. 243-52.

236. Zacny, J.P. and S. Gutierrez, *Subjective, psychomotor, and physiological effects profile of hydrocodone/acetaminophen and oxycodone/acetaminophen combination products.* Pain Med, 2008. **9**(4): p. 433-43.

237. Zacny, J.P. and S. Gutierrez, *Within-subject comparison of the psychopharmacological profiles of oral hydrocodone and oxycodone combination products in non-drug-abusing volunteers.* Drug Alcohol Depend, 2009. **101**(1-2): p. 107-14.

238. Hou, R.H., et al., *Arousal and the pupil: why diazepam-induced sedation is not accompanied by miosis.* Psychopharmacology (Berl), 2007. **195**(1): p. 41-59.

239. Bitsios, P., et al., *Pupil miosis within 5 minutes in darkness is a valid and sensitive quantitative measure of alertness: application in daytime sleepiness associated with sleep apnea.* Sleep, 2006. **29**(11): p. 1482-8.

240. Larson, M.D., *Mechanism of opioid-induced pupillary effects.* Clin Neurophysiol, 2008. **119**(6): p. 1358-64.

241. Murray, R.B., M.W. Adler, and A.D. Korczyn, *The pupillary effects of opioids.* Life Sci, 1983. **33**(6): p. 495-509.

242. Eddy, N.B., H. Halbach, and O.J. Braenden, *Synthetic substances with morphine-like effect: clinical experience; potency, side-effects, addiction liability.* Bull World Health Organ, 1957. **17**(4-5): p. 569-863.

243. Association, A.P., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-IV*. 1994, Washington, DC: American Psychiatric Association.

244. Marco, C.A., et al., *Comparison of oxycodone and hydrocodone for the treatment of acute pain associated with fractures: a double-blind, randomized, controlled trial.* Acad Emerg Med, 2005. **12**(4): p. 282-8.

245. van Dyke, D.H. and E.R. Feringa, *Darvon and the EEG.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1969. **26**(3): p. 321-2.

246. Pohland, A. and H.R. Sullivan, *Analgesic: esters of 4-dialkylamino-1,2-diphenyl-2-butanols.* J. Amer. chem. Soc., 1953. **75**: p. 4458-4461.

247. Cass, L.J. and W.S. Frederik, *Recent advances in analgesic medications.* Curr Ther Res Clin Exp, 1963. **5**: p. 81-6.

248. Pickering, G., M. Estrade, and C. Dubray, *Comparative trial of tramadol/paracetamol and codeine/paracetamol combination tablets on the vigilance of healthy volunteers.* Fundam Clin Pharmacol, 2005. **19**(6): p. 707-11.

249. Fingelkurts, A.A., et al., *Increased local and decreased remote functional connectivity at EEG alpha and beta frequency bands in opioid-dependent patients.* Psychopharmacology (Berl), 2006. **188**(1): p. 42-52.

250. Fingelkurts, A.A., et al., *Reorganization of the composition of brain oscillations and their temporal characteristics in opioid dependent patients.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006. **30**(8): p. 1453-65.

251. Fingelkurts, A.A., et al., *Opioid withdrawal results in an increased local and remote functional connectivity at EEG alpha and beta frequency bands.* Neurosci Res, 2007. **58**(1): p. 40-9.

252. Fingelkurts, A.A., et al., *Composition of EEG oscillations and their temporal characteristics: methadone treatment.* Int J Psychophysiol, 2007. **64**(2): p. 130-40.

253. Hyvarinen, A. and E. Oja, *Independent component analysis: algorithms and applications.* Neural Netw, 2000. **13**(4-5): p. 411-30.

254. Bromm, B., et al., *Effects of acetaminophen and antipyrine on non-inflammatory pain and EEG activity.* Pain, 1992. **50**(2): p. 213-21.

255. Klimesch, W., *EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis.* Brain Res Brain Res Rev, 1999. **29**(2-3): p. 169-95.

256. Laumon, B., et al., *Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study.* Bmj, 2005. **331**(7529): p. 1371.

257. Mura, P., et al., *Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study.* Forensic Sci Int, 2003. **133**(1-2): p. 79-85.

258. Babst, D.V., et al., *Driving records of methadone maintenance patients in New-York state.* JDI, 1973. **3**: p. 285-292.

259. Ray, W.A., R.L. Fought, and M.D. Decker, *Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers.* Am J Epidemiol, 1992. **136**(7): p. 873-83.

260. Gaulier, J.M., P. Marquet, and G. Lachatre, *Opiate addiction treatment and driving.* Ann Toxicol Anal, 2003. **15**(2): p. 123-127.

261. De Gier, J.J., *Drugs other than alcohol and driving in the European Union. Study conducted with support of the Directorate General for Transport of the Commission of the European Communities.* 1995, The institute for human psychopharmacology: The Netherlands.

262. Stoduto, G., et al., *Alcohol and drug use among motor vehicle collision victims admitted to a regional trauma unit: demographic, injury, and crash characteristics.* Accid Anal Prev, 1993. **25**(4): p. 411-20.

263. Dubois, S., M. Bedard, and B. Weaver, *The association between opioid analgesics and unsafe driving actions preceding fatal crashes.* Accid Anal Prev, 2010. **42**(1): p. 30-7.

264. Chesher, G.B., *The influence of analgesic drugs in road crashes.* Accid Anal Prev, 1985. **17**(4): p. 303-9.

265. Ray, W.A., P.B. Thapa, and R.I. Shorr, *Medications and the older driver.* Clin Geriatr Med, 1993. **9**(2): p. 413-38.

266. Engeland, A., S. Skurtveit, and J. Morland, *Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study.* Ann Epidemiol, 2007. **17**(8): p. 597-602.

267. Bachs, L.C., et al., *The risk of motor vehicle accidents involving drivers with prescriptions for codeine or tramadol.* Clin Pharmacol Ther, 2009. **85**(6): p. 596-9.

268. Leveille, S.G., et al., *Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers.* Epidemiology, 1994. **5**(6): p. 591-8.

269. Christophersen, A.S., S. Skurtveit, and J. Morland, *[Impaired driving as an indicator of drug abuse: what consequences for treatment?].* Tidsskr Nor Laegeforen, 2003. **123**(13-14): p. 1841-3.

270. Morland, J., *[Driving under the influence of medication and various substances other than alcohol].* Tidsskr Nor Laegeforen, 2000. **120**(18): p. 2148-50.

271. Linnoila, M. and S. Hakkinen, *Effects of diazepam and codeine, alone and in combination with alcohol, on simulated driving.* Clin Pharmacol Ther, 1974. **15**(4): p. 368-73.

272. Linnoila, M. and M.J. Mattila, *Interaction of alcohol and drugs on psychomotor skills as demonstrated by a driving simulator.* Br J Pharmacol, 1973. **47**(3): p. 671P-672P.

273. Verster, J.C., D.S. Veldhuijzen, and E.R. Volkerts, *Effects of an opioid (oxycodone/paracetamol) and an NSAID (bromfenac) on driving ability, memory functioning, psychomotor performance, pupil size, and mood.* Clin J Pain, 2006. **22**(5): p. 499-504.

274. Byas-Smith, M.G., et al., *The effect of opioids on driving and psychomotor performance in patients with chronic pain.* Clin J Pain, 2005. **21**(4): p. 345-52.

275. Galski, T., J.B. Williams, and H.T. Ehle, *Effects of opioids on driving ability.* J Pain Symptom Manage, 2000. **19**(3): p. 200-8.

276. Veldhuijzen, D.S., A.M. Karsch, and A.J. Van Wijck, *Drugs, driving and traffic safety in acute and chronic pain*, in *Drugs, Driving and Traffic Safety*, J.C. Verster, et al., Editors. 2009, Birkhäuser Verlag: switzerland. p. 121-134.

277. Veldhuijzen, D.S., et al., *Effect of chronic nonmalignant pain on highway driving performance.* Pain, 2006. **122**(1-2): p. 28-35.

278. Fernandez, L. and C. Cassagne-Pinel, *Addiction aux benzodiazépines et symptomatologie anxieuse et dépressive chez les sujets âgés.* L'Encéphale, 2001. **27**: p. 459-474.

279. Empereur, F., et al., *Factors associated with the consumption of psychotropic drugs in a cohort of men and women aged 50 and over.* J Clin Pharm Ther, 2003. **28**(1): p. 61-8.

280. Ohayon, M.M. and M.H. Lader, *Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom.* J Clin Psychiatry, 2002. **63**(9): p. 817-25.

281. Balter, M.B., J. Levine, and D.I. Manheimer, *Cross-national study of the extent of anti-anxiety-sedative drug use.* N Engl J Med, 1974. **290**(14): p. 769-74.

282. Balter, M.B., et al., *A cross-national comparison of anti-anxiety/sedative drug use.* Curr Med Res Opin, 1984. **8 Suppl 4**: p. 5-20.

283. Morel, A., F. Herve, and B. Fontaine, *Soigner les toxicomanes*. 2e ed. Psychothérapies. 2003, Paris: Dunod. 320.

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

285. Plancke, L., et al., *Les facteurs qui influencent la consommation intensive et régulière de médicaments psychotropes.* Thérapie, 2009. **64**(6): p. 371-381.

286. Ginestet, D., *[Consumption of benzodiazepines: good and bad uses].* Encephale, 1983. **9**(4 Suppl 2): p. 97B-101B.

287. Viala, A. and A. Botta, *Toxicologie*, ed. T.D. Lavoisier. 2005, Cachan: Lavoisier. 1094.

288. Randall, L.O., et al., *Chemistry and pharmacology of the 1, 4-benzodiazepines*, in *Psychopharmacological agents*, M. Gordon, Editor. 1974, Academic Press: New-York. p. 175-281.

289. Mohler, H. and T. Okada, *Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system.* Science, 1977. **198**(4319): p. 849-51.

290. Braestrup, C., R. Albrechtsen, and R.F. Squires, *High densities of benzodiazepine receptors in human cortical areas.* Nature, 1977. **269**(5630): p. 702-4.

291. Bartholini, G., *Introduction aux sessions de l'après-midi: progrès dans la thérapie des troubles du sommeil*, in *Insomnie et Imidazopyridines. Symposium international Paris, 27 avril 1989.*, P. Barthouil, Editor. 1990, Excerpta Medica: Amsterdam. p. 59-64.

292. Langer, S.Z. and S. Arbilla, *Imidazopyridines as a tool for the characterization of benzodiazepine receptors: a proposal for a pharmacological classification as omega receptor subtypes.* Pharmacol Biochem Behav, 1988. **29**(4): p. 763-6.

293. Depoortere, H., et al., *Zolpidem, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. I. Neuropharmacological and behavioral effects.* J Pharmacol Exp Ther, 1986. **237**(2): p. 649-58.

294. Langtry, H.D. and P. Benfield, *Zolpidem. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential.* Drugs, 1990. **40**(2): p. 291-313.

295. Crestani, F., et al., *Mechanism of action of the hypnotic zolpidem in vivo.* Br J Pharmacol, 2000. **131**(7): p. 1251-4.

296. Langer, S.Z., et al., *Receptors involved in the mechanism of action of zolpidem.*, in *Imidazopyridines in sleep disorders*, J.P. Sauvanet, S.Z. Langer, and P.L. Morselli, Editors. 1988, Raven Press: New-York. p. 193-203.

297. Darcourt, G., et al., *The safety and tolerability of zolpidem--an update.* J Psychopharmacol, 1999. **13**(1): p. 81-93.

298. Salva, P. and J. Costa, *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications.* Clin Pharmacokinet, 1995. **29**(3): p. 142-53.

299. Goldenberg, F., *Pharmacologie du sommeil*, in *Physiologie du sommeil*, O. Benoit, Editor. 1984, Masson: Paris. p. 169-181.

300. Hindmarch, I. and D.B. Fairweather, *Assessing the residual effects of hypnotics.* Acta Psychiatr Belg, 1994. **94**(2): p. 88-95.

301. Blois, R. and J.-M. Gaillard, *Effets du zolpidem sur le sommeil de l'homme adulte jeune*, in *Insomnie et imidazopyridines*, P. Barthouil, Editor. 1990, Excerpta Medica: Amsterdam. p. 92-93.

302. Patat, A., et al., *EEG profile of intravenous zolpidem in healthy volunteers.* Psychopharmacology (Berl), 1994. **114**(1): p. 138-46.

303. Nicholson, A.N. and P.A. Pascoe, *Hypnotic activity of an imidazo-pyridine (zolpidem).* Br J Clin Pharmacol, 1986. **21**(2): p. 205-11.

304. Lund, R., et al., *Effect of zolpidem (10 and 20 mg), lormetazepam, triazolam and placebo on night sleep and residual effects during the day.*, in *Imidazopyridines in sleep disorders*, J.P. Sauvanet, S.Z. Langer, and P.L. Morselli, Editors. 1988, Raven Press: New-York. p. 193-203.

305. Terzano, M.G. and L. Parrino, *Evaluation of EEG cyclic alternating pattern during sleep in insomniacs and controls under placebo and acute treatment with zolpidem.* Sleep, 1992. **15**(1): p. 64-70.

306. Brunner, D.P., et al., *Effect of zolpidem on sleep and sleep EEG spectra in healthy young men.* Psychopharmacology (Berl), 1991. **104**(1): p. 1-5.

307. Blois, R., et al., *Effect of zolpidem on sleep in healthy subjects: a placebo-controlled trial with polysomnographic recordings.* Clin Ther, 1993. **15**(5): p. 797-809.

308. Quera-Salva, M.A., et al., *Effects of zolpidem on sleep architecture, night time ventilation, daytime vigilance and performance in heavy snorers.* Br J Clin Pharmacol, 1994. **37**(6): p. 539-43.

309. Middelkoop, H.A., et al., *Subjective sleep characteristics of 1,485 males and females aged 50-93: effects of sex and age, and factors related to self-evaluated quality of sleep.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1996. **51**(3): p. M108-15.

310. Parrino, L. and M.G. Terzano, *Polysomnographic effects of hypnotic drugs. A review.* Psychopharmacology (Berl), 1996. **126**(1): p. 1-16.

311. Hindmarch, I., *Psychomotor function and psychoactive drugs.* Br J Clin Pharmacol, 1980. **10**(3): p. 189-209.

312. Koelega, H.S., *Benzodiazepines and vigilance performance: a review.* Psychopharmacology (Berl), 1989. **98**(2): p. 145-56.

313. Declerk, A. and J. Bisserbe, *Short-term safety profile of zolpidem: objective measures of cognitive effects.* Eur Psychiatry, 1997. **12 Suppl 1**: p. 15-20.

314. Roth, T. and T.A. Roehrs, *A review of the safety profiles of benzodiazepine hypnotics.* J Clin Psychiatry, 1991. **52 Suppl**: p. 38-41.

315. Bensimon, G., et al., *Daytime wakefulness following a bedtime oral dose of zolpidem 20 mg, flunitrazepam 2 mg and placebo.* Br J Clin Pharmacol, 1990. **30**(3): p. 463-9.

316. Fairweather, D.B., J.S. Kerr, and I. Hindmarch, *The effects of acute and repeated doses of zolpidem on subjective sleep, psychomotor performance and cognitive function in elderly volunteers.* Eur J Clin Pharmacol, 1992. **43**(6): p. 597-601.

317. Bocca, M.L. and P. Denise, *Residual effects of hypnotics on disengagement of spatial attention.* J Psychopharmacol, 2000. **14**(4): p. 401-5.

318. Allain, H., et al., *Comparative study of the effects of zopiclone (7.5 mg), zolpidem, flunitrazepam and a placebo on nocturnal cognitive performance in healthy subjects, in relation to pharmacokinetics.* Eur Psychiatry, 1995. **10 Suppl 3**: p. 129s-35s.

319. Melendez, J., et al., *Zolpidem and triazolam do not affect the nocturnal sleep-induced memory improvement.* Psychopharmacology (Berl), 2005. **181**(1): p. 21-6.

320. Otmani, S., et al., *Effects of prolonged-release melatonin, zolpidem, and their combination on psychomotor functions, memory recall, and driving skills in healthy middle aged and elderly volunteers.* Hum Psychopharmacol, 2008. **23**(8): p. 693-705.

321. Lavoisy, J., et al., *[Contribution of zolpidem in the management of sleep disorders].* Encephale, 1992. **18**(4): p. 379-92.

322. Morselli, P.L., et al., *Daytime residual effects of zolpidem: a review of available data.*, in *Imidazopyridines in sleep disorders*, J.P. Sauvanet, S.Z. Langer, and P.L. Morselli, Editors. 1988, Raven Press: New-York. p. 183-191.

323. Billiard, M., et al., *[Effects of zopiclone on sleep, daytime somnolence and nocturnal and daytime performance in healthy volunteers].* Neurophysiol Clin, 1989. **19**(2): p. 131-43.

324. Nakajima, T., et al., *Effects of zolpidem and zopiclone on cognitive and attentional function in young healthy volunteers: an event-related potential study.* Psychiatry Clin Neurosci, 2000. **54**(1): p. 37-40.

325. Barbone, F., et al., *Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use.* Lancet, 1998. **352**(9137): p. 1331-6.

326. Hemmelgarn, B., et al., *Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly.* Jama, 1997. **278**(1): p. 27-31.

327. Movig, K.L., et al., *Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents.* Accid Anal Prev, 2004. **36**(4): p. 631-6.

328. Neutel, I., *Benzodiazepine-related traffic accidents in young and elderly drivers.* Human Psychopharm Clin, 1998. **13**(S2): p. S115-S123.

329. Christophersen, A.S. and J. Morland, *Frequent detection of benzodiazepines in drugged drivers in Norway.* Traffic Inj Prev, 2008. **9**(2): p. 98-104.

330. Smink, B.E., et al., *The relation between the use of psychoactive substances and the severity of the injury in a group of crash-involved drivers admitted to a regional trauma center.* Traffic Inj Prev, 2008. **9**(2): p. 105-8.

331. Gustavsen, I., et al., *Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam.* Sleep Med, 2008. **9**(8): p. 818-22.

332. Dubois, S., M. Bedard, and B. Weaver, *The impact of benzodiazepines on safe driving.* Traffic Inj Prev, 2008. **9**(5): p. 404-13.

333. Honkanen, R., et al., *Role of drugs in traffic accidents.* Br Med J, 1980. **281**(6251): p. 1309-12.

334. Kummer, J., et al., *Long-term polysomnographic study of the efficacy and safety of zolpidem in elderly psychiatric in-patients with insomnia.* J Int Med Res, 1993. **21**(4): p. 171-84.

335. Maarek, L., et al., *The safety and efficacy of zolpidem in insomniac patients: a long-term open study in general practice.* J Int Med Res, 1992. **20**(2): p. 162-70.

336. Merlotti, L., et al., *The dose effects of zolpidem on the sleep of healthy normals.* J Clin Psychopharmacol, 1989. **9**(1): p. 9-14.

337. Scharf, M.B., et al., *A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia.* J Clin Psychiatry, 1994. **55**(5): p. 192-9.

338. Siriwardena, A.N., et al., *GPs' attitudes to benzodiazepine and 'Z-drug' prescribing: a barrier to implementation of evidence and guidance on hypnotics.* Br J Gen Pract, 2006. **56**(533): p. 964-7.

339. Rush, C.R., *Behavioral pharmacology of zolpidem relative to benzodiazepines: a review.* Pharmacol Biochem Behav, 1998. **61**(3): p. 253-69.

340. Johnson, L.C. and D.A. Chernik, *Sedative-hypnotics and human performance.* Psychopharmacology (Berl), 1982. **76**(2): p. 101-13.

341. Roth, T. and T. Roehrs, *Determinants of residual effects of hypnotics.* Accid Anal Prev, 1985. **17**(4): p. 291-6.

342. Vermeeren, A., *Residual effects of hypnotics: epidemiology and clinical implications.* CNS Drugs, 2004. **18**(5): p. 297-328.

343. Etard, O., et al., *Effets résiduels et interaction avec l'alcool d'une prise unique de 10mg de Zolpidem évalués sur simulateur de conduite*, in *Vigilance et Transports. Aspect fondamentaux, dégradation et prévention*, M. Vallet and S. Khardi, Editors. 1995, Presse Universitaire de Lyon: Lyon.

344. Bocca, M.L., *Effets résiduels des hypnotiques sur la conduite automobile en situation simulée*, in *Sciences*. 2000, Université Paris XI Orsay: Paris. p. 243.

345. Bocca, M.L., et al., *Residual effect of zolpidem 10 mg and zopiclone 7.5 mg versus flunitrazepam 1 mg and placebo on driving performance and ocular saccades.* Psychopharmacology (Berl), 1999. **143**(4): p. 373-9.

346. Verster, J.C., D.S. Veldhuijzen, and E.R. Volkerts, *Residual effects of sleep medication on driving ability.* Sleep Med Rev, 2004. **8**(4): p. 309-25.

347. Verster, J.C., et al., *Residual effects of middle-of-the-night administration of zaleplon and zolpidem on driving ability, memory functions, and psychomotor performance.* J Clin Psychopharmacol, 2002. **22**(6): p. 576-83.

348. Verster, J.C., et al., *Hypnotics and driving safety: meta-analyses of randomized controlled trials applying the on-the-road driving test.* Curr Drug Saf, 2006. **1**(1): p. 63-71.

349. Verster, J.C., et al., *Zolpidem and traffic safety - the importance of treatment compliance.* Curr Drug Saf, 2007. **2**(3): p. 220-6.

350. Leufkens, T.R., J.S. Lund, and A. Vermeeren, *Highway driving performance and cognitive functioning the morning after bedtime and middle-of-the-night use of gaboxadol, zopiclone and zolpidem.* J Sleep Res, 2009. **18**(4): p. 387-96.

351. Leufkens, T.R.M., *Hypnotics and anxiolytics: Field and laboratory measures of drug safety in driving performance and cognitive functions*, in *Departement of Neuropsychology and Psychopharmacology*. 2009, Université de Maastricht: Maastricht. p. 216.

352. Berthelon, C., et al., *Do zopiclone, zolpidem and flunitrazepam have residual effects on simulated task of collision anticipation?* J Psychopharmacol, 2003. **17**(3): p. 324-31.

353. Berthelon, C., et al., *Residual effects of zolpidem, zopiclone and flunitrazepam on the processing of visual information in driving context.* European review of applied psychology, 2008. **58**: p. 111-116.

354. Vermeeren, A., et al., *Acute effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep, memory and driving performance, compared to those of partial sleep deprivation and placebo.* Acta Ther, 1995. **21**(1): p. 47-64.

355. Partinen, M., et al., *Effects of after-midnight intake of zolpidem and temazepam on driving ability in women with non-organic insomnia.* Sleep Med, 2003. **4**(6): p. 553-61.

356. Staner, L., et al., *Next-day residual effects of hypnotics in DSM-IV primary insomnia: a driving simulator study with simultaneous electroencephalogram monitoring.* Psychopharmacology (Berl), 2005. **181**(4): p. 790-8.

357. Leufkens, T.R., et al., *On-the-road-driving performance and driving related skills in untreated insomnia patients and chronic users of hypnotics.* in prep.

358. Verster, J.C. and E.R. Volkerts, *Effects of zolpidem and temazepam on driving ability.* Sleep Med, 2004. **5**(6): p. 609-10; author reply 611.

359. Korpi, E.R., G. Grunder, and H. Luddens, *Drug interactions at GABA(A) receptors.* Prog Neurobiol, 2002. **67**(2): p. 113-59.

360. Pritchett, D.B. and P.H. Seeburg, *Gamma-aminobutyric acidA receptor alpha 5-subunit creates novel type II benzodiazepine receptor pharmacology.* J Neurochem, 1990. **54**(5): p. 1802-4.

361. Pritchett, D.B. and P.H. Seeburg, *gamma-Aminobutyric acid type A receptor point mutation increases the affinity of compounds for the benzodiazepine site.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. **88**(4): p. 1421-5.

362. Pritchett, D.B., et al., *Importance of a novel GABAA receptor subunit for benzodiazepine pharmacology.* Nature, 1989. **338**(6216): p. 582-5.

363. Schofield, P.R., et al., *Sequence and expression of human GABAA receptor alpha 1 and beta 1 subunits.* FEBS Lett, 1989. **244**(2): p. 361-4.

364. Seeburg, P.H., et al., *The GABAA receptor family: molecular and functional diversity.* Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 1990. **55**: p. 29-40.

365. von Blankenfeld, G., et al., *Differential benzodiazepine pharmacology of mammalian recombinant GABAA receptors.* Neurosci Lett, 1990. **115**(2-3): p. 269-73.

366. Ymer, S., et al., *Structural and functional characterization of the gamma 1 subunit of GABAA/benzodiazepine receptors.* Embo J, 1990. **9**(10): p. 3261-7.

367. Ymer, S., et al., *Molecular studies of the GABAA receptor.* J Protein Chem, 1989. **8**(3): p. 352-5.

368. Luddens, H., I. Killisch, and P.H. Seeburg, *More than one alpha variant may exist in a GABAA/benzodiazepine receptor complex.* J Recept Res, 1991. **11**(1-4): p. 535-51.

369. Luddens, H., P.H. Seeburg, and E.R. Korpi, *Impact of beta and gamma variants on ligand-binding properties of gamma-aminobutyric acid type A receptors.* Mol Pharmacol, 1994. **45**(5): p. 810-4.

370. Heikkila, A.T., et al., *Morphine withdrawal increases expression of GABA(A) receptor epsilon subunit mRNA in locus coeruleus neurons.* Neuroreport, 2001. **12**(13): p. 2981-5.

371. Bonci, A. and J.T. Williams, *Increased probability of GABA release during withdrawal from morphine.* J Neurosci, 1997. **17**(2): p. 796-803.

372. Kalyuzhny, A.E., J. Dooyema, and M.W. Wessendorf, *Opioid- and GABA(A)-receptors are co-expressed by neurons in rat brain.* Neuroreport, 2000. **11**(12): p. 2625-8.

373. Victorri-Vigneau, C., et al., *Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey.* Br J Clin Pharmacol, 2007. **64**(2): p. 198-209.

374. Ceder, G. and A.W. Jones, *Concentration ratios of morphine to codeine in blood of impaired drivers as evidence of heroin use and not medication with codeine.* Clin Chem, 2001. **47**(11): p. 1980-4.

375. Orriols, L., et al., *Evaluation of abuse and dependence on drugs used for self-medication: a pharmacoepidemiological pilot study based on community pharmacies in France.* Drug Saf, 2009. **32**(10): p. 859-73.

376. Backmund, M., et al., *Co-consumption of benzodiazepines in heroin users, methadone-substituted and codeine-substituted patients.* J Addict Dis, 2005. **24**(4): p. 17-29.

377. Orriols, L., et al., *The impact of medicinal drugs on traffic safety: a systematic review of epidemiological studies.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2009. **18**(8): p. 647-58.

378. Orriols, L., et al., *Prescription Medicines and the Risk of Road Traffic Crashes: A French Registry-Based Study.* PLoS Med, 2010. **7**(11): p. e1000366.

379. Duh, H.B., et al., *"Conflicting" motion cues to the visual and vestibular self-motion systems around 0.06 Hz evoke simulator sickness.* Hum Factors, 2004. **46**(1): p. 142-53.

380. Otmani, S., *Activité électroencéphalographique au cours de la conduite automobile simulée: influence de l'âge du conducteur, du moment de la journée et de la privation préalable de sommeil.*, in *Sciences de la Vie et de la Santé*. 2005, Université Louis Pasteur: Strasbourg. p. 193.

381. Greenfield, M.A., *Current status of physical measurements of the skeleton.* Med Phys, 1992. **19**(6): p. 1349-57.

382. Franzen, P.L., G.J. Siegle, and D.J. Buysse, *Relationships between affect, vigilance, and sleepiness following sleep deprivation.* J Sleep Res, 2008. **17**(1): p. 34-41.

383. Drummond, S.P., et al., *The neural basis of the psychomotor vigilance task.* Sleep, 2005. **28**(9): p. 1059-68.

384. Lim, J. and D.F. Dinges, *Sleep deprivation and vigilant attention.* Ann N Y Acad Sci, 2008. **1129**: p. 305-22.

385. Anderson, C., A.W. Wales, and J.A. Horne, *PVT lapses differ according to eyes open, closed, or looking away.* Sleep, 2010. **33**(2): p. 197-204.

386. Horne, J.A. and O. Ostberg, *A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms.* Int J Chronobiol, 1976. **4**(2): p. 97-110.

387. Brookhuis, K.A., et al., *The effects of increasing doses of Meptazinol (100, 200, 400 mg) and Glafenine (200mg) on driving performance.* 1985, Verkeerskundig Studiecentrum: Traffic Research Center: Haren. p. 40.

388. Hamilton, M., *The assessment of anxiety states by rating.* Br J Med Psychol, 1959. **32**(1): p. 50-5.

389. Hamilton, M., *Standardised assessment and recording of depressive symptoms.* Psychiatr Neurol Neurochir, 1969. **72**(2): p. 201-5.

390. Kasper, S., J.A. den Boer, and J.M. Ad Sitsen, *Handbook of depression and anxiety*. Second Edition Revised and Expanded ed. 2003, New-York: Marcel Dekker, Inc. 832.

391. Hamilton, M. and J.M. White, *Clinical syndromes in depressive states.* J Ment Sci, 1959. **105**: p. 985-98.

392. Delay, J., et al., *[the Nosology of Depressive States. Relation between Etiology and Semeiology. 2. Results of Beck's Questionaire.].* Encephale, 1963. **52**: p. 497-504.

393. Beck, A.T. and A. Beamesderfer, *Assessment of depression: the depression inventory*, in *Psychological measurements in psychopharmacology*, P. Pichot and R. Olivier-Martin, Editors. 1974, Karger AG: Basel. p. 267.

394. Collet, L. and J. Cottraux, *[The shortened Beck depression inventory (13 items). Study of the concurrent validity with the Hamilton scale and Widlocher's retardation scale].* Encephale, 1986. **12**(2): p. 77-9.

395. Richter, P., et al., *On the validity of the Beck Depression Inventory. A review.* Psychopathology, 1998. **31**(3): p. 160-8.

396. Rouvière, H. and A. Delmas, *Anatomie humaine. Tome 1, Tête et cou*. 15 ed. 2002, Paris: Masson. 660.

397. Nyquist, H., *Certain factors affecting telegraph speed.* Bell Sytem Technical Journal, 1924. **3**: p. 324-346.

398. Blancher, G., T. Brenac, and D. Fleury, *Scénarios types d'accidents liés à une interaction entre véhicules hors agglomération.* 1998, INRETS/DRAST. p. 47.

399. Fan, J., et al., *Testing the efficiency and independence of attentional networks.* J Cogn Neurosci, 2002. **14**(3): p. 340-7.

400. Posner, M.I., C.R. Snyder, and B.J. Davidson, *Attention and the detection of signals.* J Exp Psychol, 1980. **109**(2): p. 160-74.

401. Posner, M.I., *Seeing the mind.* Science, 1993. **262**(5134): p. 673-4.

402. Posner, M.I. and S. Dehaene, *Attentional networks.* Trends Neurosci, 1994. **17**(2): p. 75-9.

403. Posner, M.I., et al., *How do the parietal lobes direct covert attention?* Neuropsychologia, 1987. **25**(1A): p. 135-45.

404. Posner, M.I., et al., *Effects of parietal injury on covert orienting of attention.* J Neurosci, 1984. **4**(7): p. 1863-74.

405. Posner, M.I. and M.K. Rothbart, *Research on attention networks as a model for the integration of psychological science.* Annu Rev Psychol, 2007. **58**: p. 1-23.

406. Posner, M.I. and M.K. Rothbart, *The development of attentional mechanisms.* Nebr Symp Motiv, 1980. **28**: p. 1-52.

407. Posner, M.I. and S.E. Petersen, *The attention system of the human brain.* Annu Rev Neurosci, 1990. **13**: p. 25-42.

408. Posner, M.I., *Orienting of attention.* Q J Exp Psychol, 1980. **32**(1): p. 3-25.

409. Posner, M.I., et al., *Analyzing and shaping human attentional networks.* Neural Netw, 2006. **19**(9): p. 1422-9.

410. Posner, M.I. and M.R. Rueda, *Mental chronometry in the study of individual and group differences.* J Clin Exp Neuropsychol, 2002. **24**(7): p. 968-76.

411. Posner, M.I., M.K. Rothbart, and B.E. Sheese, *Attention genes.* Dev Sci, 2007. **10**(1): p. 24-9.

412. Posner, M.I. and M.K. Rothbart, *Influencing brain networks: implications for education.* Trends Cogn Sci, 2005. **9**(3): p. 99-103.

413. Posner, M.I. and M.E. Raichle, *The neuroimaging of human brain function.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(3): p. 763-4.

414. Posner, M.I., et al., *Localization of cognitive operations in the human brain.* Science, 1988. **240**(4859): p. 1627-31.

415. Posner, M.I., Y. Cohen, and R.D. Rafal, *Neural systems control of spatial orienting.* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1982. **298**(1089): p. 187-98.

416. Posner, M.I., *Measuring alertness.* Ann N Y Acad Sci, 2008. **1129**: p. 193-9.

417. Fan, J., et al., *The activation of attentional networks.* Neuroimage, 2005. **26**(2): p. 471-9.

418. Fan, J. and M. Posner, *Human attentional networks.* Psychiatr Prax, 2004. **31 Suppl 2**: p. S210-4.

419. Fan, J., et al., *The relation of brain oscillations to attentional networks.* J Neurosci, 2007. **27**(23): p. 6197-206.

420. Fan, J., et al., *Cognitive and brain consequences of conflict.* Neuroimage, 2003. **18**(1): p. 42-57.

421. Fan, J., et al., *Testing the behavioral interaction and integration of attentional networks.* Brain Cogn, 2009. **70**(2): p. 209-20.

422. Eriksen, B.A. and C.W. Eriksen, *Effects of noise letters upon the identification of a target letter in nonsearch task.* Perception & Psychophysics, 1974. **16**(1): p. 143-149.

423. Ball, K. and C. Owsley, *The useful field of view test: a new technique for evaluating age-related declines in visual function.* J Am Optom Assoc, 1993. **64**(1): p. 71-9.

424. Ball, K., et al., *Visual attention problems as a predictor of vehicle crashes in older drivers.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 1993. **34**(11): p. 3110-23.

425. Ball, K.K., et al., *Can high-risk older drivers be identified through performance-based measures in a Department of Motor Vehicles setting?* J Am Geriatr Soc, 2006. **54**(1): p. 77-84.

426. Clay, O.J., et al., *Cumulative meta-analysis of the relationship between useful field of view and driving performance in older adults: current and future implications.* Optom Vis Sci, 2005. **82**(8): p. 724-31.

427. Green, A.E., et al., *Using genetic data in cognitive neuroscience: from growing pains to genuine insights.* Nat Rev Neurosci, 2008.

428. Parasuraman, R., et al., *Beyond heritability: neurotransmitter genes differentially modulate visuospatial attention and working memory.* Psychol Sci, 2005. **16**(3): p. 200-7.

429. Wechsler, D., *WAIS-R Manual*. 1981, Cleveland: Psychological Corporation.

430. Lafont, S., et al., *The Wechsler Digit Symbol Substitution Test as the best indicator of the risk of impaired driving in Alzheimer disease and normal aging.* Dement Geriatr Cogn Disord, 2010. **29**(2): p. 154-63.

431. Treisman, A.M. and G. Gelade, *A feature-integration theory of attention.* Cogn Psychol, 1980. **12**(1): p. 97-136.

432. Zazzo, R., *Manuel pour l'examen psychologique de l'enfant. Tome II*. 1969, Paris: Delachaux & Niestle.

433. Bismuth, C., et al., *Toxicologie clinique*. 5e ed. 1998, Paris: Flammarion Médecine. 1124.

434. Bachs, L., S. Skurtveit, and J. Morland, *Codeine and clinical impairment in samples in which morphine is not detected.* Eur J Clin Pharmacol, 2003. **58**(12): p. 785-9.

435. Krüger, H.-P., V. Hargutt, and K.A. Brookhuis, *Theoretical framework for substance effects on safe driving*. 2008, UWURZ / RugPsy. p. 103.

436. Verster, J.C., et al., *Drugs, Driving and Traffic Safety*, ed. Birkhäuser. 2009, Basel: Birkhäuser.

437. Berthelon, C. and P. Denise, *Residual effects of hypnotic drugs and visual information processing task in simulated driving*, in *The 17th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety.* 2004: Glasgow, UK.

438. de Waard, D. and K.A. Brookhuis, *Drug effects on driving performance.* Ann Intern Med, 2000. **133**(8): p. 656; author reply 657-8.

439. Parasuraman, R., *Response bias and physiological reactivity.* J Psychol, 1975. **91**(2d Half): p. 309-13.

440. Parasuraman, R. and D.R. Davies, *Decision theory analysis of response latencies in vigilance.* J Exp Psychol Hum Percept Perform, 1976. **2**(4): p. 578-90.

441. Broadbent, D.E., *Performance and its measurement.* Br J Clin Pharmacol, 1984. **18 Suppl 1**: p. 5S-11S.

442. Van Zomeren, A. and W. Brouwer, *Clinical neuropsychology of attention*. 1994, New-York: Oxford University Press.

443. Evenden, J.L., *Varieties of impulsivity.* Psychopharmacology (Berl), 1999. **146**(4): p. 348-61.

444. Bocca, M.L., et al., *Zolpidem and zopiclone impair similarly monotonous driving performance after a single nighttime intake in aged subjects.* Psychopharmacology (Berl), 2010.

445. Der, G. and I.J. Deary, *Age and sex differences in reaction time in adulthood: results from the United Kingdom Health and Lifestyle Survey.* Psychol Aging, 2006. **21**(1): p. 62-73.

446. Biggio, G., et al., *Enhancement of GABAergic transmission by zolpidem, an imidazopyridine with preferential affinity for type I benzodiazepine receptors.* Eur J Pharmacol, 1989. **161**(2-3): p. 173-80.

447. Erhorn, S., *Zolpidem.* xPharm, 2008: p. 1-5.

448. Nicoll, R.A., *The coupling of neurotransmitter receptors to ion channels in the brain.* Science, 1988. **241**(4865): p. 545-51.

449. Snyder, S.H., *Drug and neurotransmitter receptors in the brain.* Science, 1984. **224**(4644): p. 22-31.

450. Noy, Y.I., et al., *Future directions in fatigue and safety research.* Accid Anal Prev, 2011. **43**(2): p. 495-7.

451. Williamson, A., et al., *The link between fatigue and safety.* Accid Anal Prev, 2011. **43**(2): p. 498-515.

452. Di Milia, L., et al., *Demographic factors, fatigue, and driving accidents: An examination of the published literature.* Accid Anal Prev, 2011. **43**(2): p. 516-32.

453. Dawson, D., et al., *Modelling fatigue and the use of fatigue models in work settings.* Accid Anal Prev, 2011. **43**(2): p. 549-64.

454. Balkin, T.J., et al., *The challenges and opportunities of technological approaches to fatigue management.* Accid Anal Prev, 2011. **43**(2): p. 565-72.

455. Gander, P., et al., *Fatigue risk management: Organizational factors at the regulatory and industry/company level.* Accid Anal Prev, 2011. **43**(2): p. 573-90.

456. Horrey, W.J., et al., *Research needs and opportunities for reducing the adverse safety consequences of fatigue.* Accid Anal Prev, 2011. **43**(2): p. 591-4.

457. Goldenberg, F., J.S. Weil, and R. Von Frenckell, *[Utilization of theta/alpha spectral range as an indicator of vigilance: pharmacological applications during repeated sleep latency tests].* Neurophysiol Clin, 1988. **18**(5): p. 433-45.

458. Roge, J., et al., *Effect of a short nap on the alertness of young drivers: repercussion on the perception of motorcycles according to extent of the useful visual field of the driver.* Transportation research Part F, 2009. **12**: p. 143-154.

459. Campagne, A., T. Pebayle, and A. Muzet, *Correlation between driving errors and vigilance level: influence of the driver's age.* Physiol Behav, 2004. **80**(4): p. 515-24.

460. Andreasson, R. and A.W. Jones, *Erik M.P. Widmark (1889-1945): Swedish pioneer in forensic alcohol toxicology.* Forensic Sci Int, 1995. **72**(1): p. 1-14.

461. Khardi, S., D. Olivier, and M. Vallet, *La vigilance en conduite automobile réelle. Analyse pseudo-quantitative des signaux physiologiques et cinématiques.*, in *Vigilance et transports. Aspects fondamentaux, dégradation et prévention.*, M. Vallet and S. Khardi, Editors. 1995, Presses Universitaires de Lyon: Lyon. p. 265-275.

462. Mollard, R., et al., *Prévention de l'hypovigilance et gestion des repos des pilotes d'avions long-courriers.*, in *Vigilance et transports. Aspects fondamentaux, dégradation et prévention.*, M. Vallet and S. Khardi, Editors. 1995, Presses Universitaires de Lyon: Lyon. p. 179-188.

Titre : Effets de la prise de médicaments psychotropes et de l'âge du conducteur sur la conduite, l'éveil et les fonctions attentionnelles. I. Effet dose d'un analgésique, II. Effet combiné d'une dose d'analgésique et d'un hypnotique.

Résumé : Les données épidémiologiques et les pourcentages de consommation de médicaments ne permettent pas de faire un lien de causalité entre un produit donné et une éventuelle détérioration de la conduite. Des études sont aujourd'hui menées pour tenter d'appréhender les facteurs influençant les variations du niveau d'éveil dans le domaine de la conduite. Nos expériences s'intègrent dans ce cadre et en particulier sur l'influence de sédatifs administrés à dose thérapeutique par une prescription médicale standard. Nous avons mené deux expériences de conduite sur simulateur avec différents groupes de sujets sains (jeunes, âgés), après une nuit complète de sommeil. Nous avons réalisé des mesures subjectives (QCM) et objectives (analyse spectrale de l'EEG) de l'éveil, des mesures de vigilance et d'attention. Dans chaque expérience, les psychotropes étudiés sont administrés seuls ou combinés et comparés à un placebo. Nos résultats sur **l'effet dose d'un analgésique** ne montrent aucun effet de ce sédatif sur la performance de conduite, sur l'éveil subjectif et la vigilance chez des sujets jeunes et sains. Les résultats sur **l'effet combiné d'un analgésique et d'un hypnotique** ne suggèrent aucune interaction entre ces deux produits chez des sujets âgés et sains, ils n'indiquent aucun effet sur l'éveil objectif ni subjectif, ni sur la vigilance et l'attention. Cependant, nous observons sur la performance de conduite des effets indépendants de chacun de ces psychotropes.

Mots-clés : Conduite automobile – Simulateurs, Automobilistes – Usage des médicaments, Veille, Vigilance (Psychologie), Attention, Analgésiques, Hypnotiques, Aptitude – Effets de l'âge

Title: Effects of legal drugs and age of the driver on driving, arousal and attentional functions. I. Dose effect of analgesic, II. Combined effect of one dose of analgesic and one hypnotic.

Abstract: Epidemiological data and the percentages of drug use do not allow to establish a causal link between a product and a possible deterioration of driving. Studies are now undertaken to understand the factors influencing changes in the level of arousal in the field of traffic safety. Our experiences fit into this framework and more particularly in that of the influence of sedatives drugs administered in therapeutic doses and under a standard therapeutic prescription. We conducted two experiments on driving simulator with different groups of healthy subjects (young, elderly), after a full night's sleep. We conducted subjective measures (questionnaires) and objective (EEG spectral analysis) measure of arousal, measures of vigilance and attention during the course of these experiments. In each experiment, psychotropic drugs studied were administered alone or in combination and compared with placebo. Our results on the **dose effect of analgesic** showed no effect of this drugs on driving performance, subjective arousal and vigilance in healthy young subjects. Results on **the combined effect of one dose of analgesic and one hypnotic** suggest no interaction between these two products in healthy elderly subjects, they do not affect the objective and subjective arousal, vigilance and attentional process. However we observe independent effects of each of these psychotropic on driving performance.

Key-words: Driving – Simulator, Driver – Use of drugs, Arousal, Vigilance (Psychology), Attention, Analgesics, Hypnotics, Skills – Effects of Age

Discipline : physiologie, biologie des organismes, populations, interactions

Laboratoire : Laboratoire de Physiologie « Mobilité : cognition et temporalité »
INSERM ERI 27, EA 3917
Université de Caen Basse Normandie – UFR Médecine
14032 Caen CEDEX France