Étude nationale PICTure : évaluation de la liste de médicaments nécessitant un pictogramme automobile

Anne-Sophie Marie

▶ **To cite this version:**

Anne-Sophie Marie. Étude nationale PICTure : évaluation de la liste de médicaments nécessitant un pictogramme automobile. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03172406

HAL Id: dumas-03172406

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03172406

Submitted on 17 Mar 2021

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 PICARDIE JULES VERNES **U.F.R de PHARMACIE**

MEMOIRE POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE

Option **PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOLOGIE MEDICALE**

Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et Soutenue publiquement le 18 septembre 2020

Par

Anne-Sophie MARIE

Née le 05/04/1991 à Paris

Etude nationale PICTure : Actualisation de la liste de médicaments nécessitant un pictogramme automobile

JURY

Président : Pr. Jean-Marc CHILLON

Directeur de Thèse : Dr Malak ABOU TAAM

Membres :

- Dr Claire FERARD
- Dr Valérie GRAS-CHAMPEL
- Pr. Nicolas SIMON

Thèse n°34

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON : Président du Jury

De m'avoir fait l'honneur et le plaisir de présider le jury. Veuillez accepter l'expression de mon profond respect et de mes sincères remerciements

Au Docteur Malak ABOU TAAM : Directrice de thèse

Un immense merci pour le temps que tu m'as accordé, pour tes conseils et ton enthousiasme communicatif pour la pharmacovigilance. Ce fut un très grand plaisir de travailler et d'apprendre à tes côtés. J'espère que nous aurons à nouveau l'occasion de travailler ensemble à l'avenir. Sache que je te suis extrêmement reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi.

Au Docteur Claire FERARD

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein du pôle de la Sécurisation de la Direction de la Surveillance à l'ANSM qui fut une expérience très enrichissante et de m'avoir permis de réaliser cette thèse si passionnante. Merci pour votre disponibilité, vos précieux conseils et votre relecture.

Au Docteur Valérie Gras

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein du CRPV d'Amiens et de m'avoir initié à la pharmacovigilance. Cette première expérience a renforcé mon appétence pour ce domaine dans lequel je souhaite désormais évoluer. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

Au Docteur Nicolas SIMON

De me faire l'honneur d'être membre de ce jury. Veuillez accepter l'expression de mes plus sincères remerciements pour votre disponibilité.

A ma mère pour ton amour inconditionnel, ton soutien et pour m'avoir donné les moyens de réaliser mes projets. J'admire ton courage et ta force qui me poussent à mon tour à travailler davantage pour te rendre fière. Il n'y a pas assez de mots pour t'exprimer toute ma reconnaissance. Sans tes encouragements, ton amour et l'éducation que tu nous as donnée, je ne serai pas celle que je suis aujourd'hui.

A ma grande sœur, ma meilleure amie, ma confidente, ma deuxième maman pour ton soutien sans faille. Merci d'être toujours là pour moi et de répondre à mes nombreux appels quotidiens. Notre complicité fait notre force et j'espère que tu sais que tu pourras toujours compter sur moi.

A mon frère, mon jumeau, mon partenaire de bêtise. Merci pour ta présence, ton soutien et m'entrainer dans tes plans les plus fous. Nos nombreuses chamailleries ne sont que le reflet de notre amour.

A toi, ma moitié, mon meilleur ami, mon âme sœur, mo gaté qui m'apporte chaque jour tant de bonheur. Merci pour ta présence et ton soutien. Tu sais trouver les mots, les gestes et les blagues pour m'apaiser et me rendre le sourire.

A ma sœur de cœur, ma juju, ma Bellissima pour tous ces moments partagés, tes conseils et ton soutien depuis tant d'années. Je suis tellement fière de la femme forte que tu es devenue ! On a vécu plus de 15 ans de fous rires, de bêtises, de pleures ensemble. Merci d'être toujours présente pour moi. Ton pied mon pied à jamais.

A mes tantes, oncles et cousins, pour leur présence même à plus de 10 000 km. Pour tous ses bons moments de retrouvailles que j'attends impatiemment. Loin des yeux mais toujours près du cœur.

A ma belle-famille, qui m'a accueilli à bras ouverts. Merci pour votre soutien.

A Fanny, ma guerrière, ma partenaire de révision qui a rendu ces moments beaucoup plus drôles grâce à ton rire communicatif ! Merci pour ton soutien, tes conseils, et ta bonne humeur depuis lycée. On peut être fière du chemin parcouru.

A vous, mes co-internes d'amour : Anana, Claire, Maya , Laure, et ma cousine lolo qui ont rendu ces quatre ans d'internat inoubliables bien qu'au début j'appréhendais énormément ce changement de région. A toutes ces soirées à l'internat et nos private tea party dans nos chambres qui me manquent tellement. J'attendais avec impatience les cours du mardi et les séminaires pour qu'on puisse toutes se réunir. Merci pour tous ces weekends folies

et votre soutien ! Je ne pensais pas pouvoir créer de lien si forts si rapidement. L'internat est passé beaucoup trop vite à vos côtés mais de nouvelles aventures nos attendent.

A Chimène et Sylphide, sans vous la P1 aurait été beaucoup moins drôle. A tous nos éclats de rire à la bibliothèque.

A mes amies de Paris V : Sandra merci pour ta bonne humeur, nos cours de danse de dancehall et toutes ces soirées à danser jusqu'à fatiguer. Emilie ma partenaire de révision qui m'a permis de réussir ce concours d'internat. Merci de m'avoir initié au sport et à la cuisine créole vegan ;)

A tous mes amis que je n'ai pas cité du collège à l'internat, un grand merci pour votre présence.

A tous mes maitres de stage que j'ai pu rencontrer tout au long de mon internat. Merci pour vos conseils et votre encadrement.

A tous ceux que je n'ai pas cités (pharmaciens et préparateurs, internes et externes) qui m'ont beaucoup appris à de nombreux points de vue durant ces années.

TABLE DES MATIERES

I. **INTRODUCTION** 10

A. LES FACTEURS DE RISQUE D'ACCIDENTS DE LA ROUTE 10

B. BILAN DES MESURES PRISES 12

1. En France 12

2. A l'étranger 15

II. **OBJECTIFS** 16

III. **MATERIELS ET METHODE** 17

A. DONNEES EUROPEENNES 17

B. DONNEES FRANÇAISES 19

1. Exploitation des données réglementaires 20

2. Analyse des données de sécurité dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) 22

3. Consolidation par les données de la littérature et l'expérience des autres états membre 24

4. Analyse finale 24

IV. **RESULTATS** 26

A. ANALYSE DES DONNEES REGLEMENTAIRES **26**

1. Données issues de l'analyse du RCP 26

2. Arrêté portant sur les affections médicales incompatibles avec la conduite 27

3. Données issues de l'analyse des arrêtés de 2008 et 2017 et comparaison avec les nouveaux niveaux de risque 28

B. LITTERATURE **32**

1. Etude CESIR 32

2. Impact des pictogrammes 35

3. Classes pharmacologiques influençant la conduite automobile 42

C. CLASSIFICATION EUROPEENNE 45

D. BNPV 51

1. Détection automatisée du signal 51

2. Analyse des narratifs 53

V. **DISCUSSION** 54

A. AVANTAGES ET LIMITES DE L'ETUDE PICTURE 54

1. Impact général 54

2. Impact sur l'arrêté des pictogrammes 58

3. Impact sur les documents éducationnels 61

B. PRINCIPALES CLASSES PHARMACOLOGIQUES IDENTIFIEES 62

1. Médicaments du système nerveux 63

2. Médicaments Hors Système Nerveux 65
VI. CONCLUSION 68
VII. BIBLIOGRAPHIE 70
VIII. ANNEXES 76
Annexe 1: Methodologie DRUID- ." A European Approach to Categorizing Medicines for Fitness to Drive: Outcomes of the DRUID Project: Medicines and Fitness to Drive ". Ravera S, P. Monteiro S 76
Annexe 2 : Classification DRUID et recommandations-." A European Approach to Categorizing Medicines for Fitness to Drive: Outcomes of the DRUID Project: Medicines and Fitness to Drive ". Ravera S, P. Monteiro S 77
Annexe 3: Liste des effets indésirables pouvant altérer la conduite automobile –" An European Approach to Categorizing Medicines for Fitness to Drive: Outcomes of the DRUID Project: Medicines and Fitness to Drive ". Ravera S, P. Monteiro S and al. British Journal of Clinical Pharmacology December 2012 78
Annexe 4 : Liste PTs conduite automobile 79
Annexe 5 : Comparaison du niveau de risque conduite automobile défini selon les arrêtés de 2008 et 2017 aux mentions de la section 4.7 du RCP 80
Annexe 6: Guide d'évaluation du niveau de risque 81
Annexe 7 : Classes pharmacologiques, Hors SNC, identifiées à risque pour la CAUM 83

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Antiinflammatoire Non stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

APAM : Auteurs Présumés d'accidents mortels

ATC : Anatomie Thérapeutique Chimique

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVP : Accident de la voie publique

BAAC : Bordereau d'Analyse des Accidents Corporels

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

CAUM : Conduite automobile et utilisation de machine

CESIR : Combinaison d'Etudes sur la Santé et l'Insécurité Routière

CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DAS-BNPV : Détection Automatisée du Signal sur la Base Nationale de Pharmacovigilance

DIU : Dispositif intra-utérin

DRUID : Driving Under the Influence of Drugs, alcohol and medicines

EI : Effet indésirable

EMA : Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)

IC : Intervalle de confiance

ICADTS : International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

JO : Journal officiel

LLT : Lowest Level Term

MedDRA : Dictionnaire Médical pour les Activités Règlementées (Medical Dictionary for Regulatory Activities)

ONISR : Observatoire National Interministériel de la sécurité routière

OR : Odds Ratio

PT : Preferred Term

RCP : Résumé des Caractéristiques du produit

SIR : Ratio standardisé d'incidence

SNC : Système Nerveux Central

SMQ : Standardised MedDRA Queries

THC : Tétrahydrocannabinol

UE : Union Européenne

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Pictogramme automobile unique 1999 12
Figure 2: Pictogrammes automobiles 2008- *https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Medicaments-et-conduite-automobile-de-nouveaux-pictogrammes-plus-informatifs* 14
Figure 3: Guide RCP -Commission européenne- 2009-*(http://ec.europa.eu)* 15
Figure 4: DRUID, Catégorisation du niveau de risque pour la conduite automobile (deliverable 4.3.1-https://www.bast.de) 17
Figure 5: Arbre décisionnel pour l'évaluation du niveau de risque des médicaments pour la CAUM 25
Figure 6: Nombre de molécule avec ou sans niveau de risque pour la CAUM après évaluation 29
Figure 7: Pictogrammes automobiles Français de 2008 (modèle 1) 36
Figure 8: Pictogrammes automobile DRUID (modèle 2) 37
Figure 9: Compréhension des participants face aux différents modèles de pictogrammes (en %) 38
Figure 10: Pictogramme automobile Espagnol *(https://www.aemps.gob.es/cuidadania/medicamentos-y-conduccion/picto)* 39
Figure 11: Pourcentage de pays européens ayant mis en place un pictogramme automobile 46
Figure 12: Pourcentage de pays européens avec un système de classification des substances actives selon leur risque pour la conduite automobile 47
Figure 13: Comparaison du nombre de substances actives listé chez les états membres européens par rapport au niveau 1 Français 49
Figure 14: Comparaison du nombre de substances actives listé chez les états membres européens par rapport au niveau 2 Français 50
Figure 15: Comparaison du nombre de substances actives listé chez les états membres européens par rapport au niveau 3 Français 50
Figure 16: Proposition de pictogramme automobile de niveau 3 60
Figure 17: Proposition de pictogramme automobile de niveau 2 60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Effets indésirables pouvant impacter les capacités à conduire-DRUID (13) 18

Tableau 2: Comparaison des nouveaux niveaux de risque pour la conduite automobile par rapport aux arrêtés de 2008 et 2017.....30

Tableau 3: Nombre de médicaments (par classe ATC) de niveaux 2 et 3 le jour de l'accident 33

Tableau 4: Probabilité d'être impliqué dans un accident de la route selon le nombre de médicaments de niveau 2 ou 3 consommés (Prescription Medicines and the Risk of Road Traffic- L.Orriols and Al. - 2010-11-16) 34

Tableau 5: DRUID_ Caractéristiques de sujets inclus dans l'étude par pictogramme (n=270) *(How Effective Are Pictograms in Communicating Risk About Driving-Impairing Medicines - Susana P. Monteiro , René Huiskes , Liset Van Dijk- February 2013*) (26).....38

Tableau 6: Attitude des patients face aux pictogrammes automobiles Français *(Thèse : Niveau de connaissance des effets des médicaments sur la conduite d'engins chez les usagers et les professionnels de santé et impact des pictogrammes sur leur comportement – Carra.D- 2010)* (3)..... **Erreur ! Signet non défini.**

Tableau 7: Description des niveaux de risque des substances actives issues de la détection de signal réalisée sur la BNPV (%).....51

Tableau 8 :Principales classe ATC avec la plus grande disproportionnalité issues de la détection de signal réalisée sur la BNPV 52

I. INTRODUCTION

A. Les facteurs de risque d'accidents de la route

La conduite est un exercice complexe mobilisant plusieurs de nos capacités dont la vigilance et la réactivité. En 2018, l'Observatoire National Interministériel de la sécurité routière (ONISR) dénombre 55 766 accidents corporels avec 3 248 personnes décédées sur les routes de France métropolitaine toutes causes confondues (1). L'analyse en multi-causes des facteurs comportementaux relevée dans le fichier des Auteurs Présumés d'accidents mortels (APAM), confirme le rôle de la vitesse excessive ou inadaptée comme première cause des accidents mortels puis l'alcool en seconde cause. Alors que le facteur vitesse est maximal chez les jeunes APAM (41% des 18-24 ans), les facteurs alcool et stupéfiants semblent atteindre leur maximum un peu plus tard en âge (respectivement 25 % et 15% des 35-44 ans). L'inattention est plus marquée pour les APAM les plus âgés (14 % des 75 ans et plus)(2). Des mesures de prévention et des sanctions ont été adoptées pour la conduite en état d'ivresse ou sous la prise de substances illicites. En France, ces sanctions ne n'appliquent pas aux médicaments. Cependant des mesures de prévention ont été mises en place notamment grâce aux pictogrammes automobiles.

Bien que le risque d'accident de la route lié à la prise médicamenteuse soit connu du grand public, il reste souvent minimisé. Dans une thèse française de 2010, 139 patients sont interrogés sur les pictogrammes automobiles (3) :

- 83,5% (116) affirment avoir vu un avertissement sur les boîtes de médicaments
- 11,5% (16) n'en ont jamais vu
- 4,3% (6) ne se souviennent plus

Chez les 22 patients n'ayant jamais vu ou ne se souvenant plus des pictogrammes automobiles, 59,1% (13) ont pris un médicament possédant un pictogramme automobile dans les sept derniers jours ou au cours des 12 derniers mois.

La prise de médicament n'est pas un acte anodin et peut altérer nos capacités à conduire et ce, indépendamment de la pathologie qu'ils traitent. Ce risque concerne les médicaments sous prescription et en vente libre. Et leurs effets touchent les conducteurs de véhicules motorisés ou non, comme les vélos ou les trottinettes. Les médicaments peuvent aussi rendre l'utilisation des machines dangereuse, que ce soit

dans un cadre professionnel ou privé (exemples : scie électrique, tronçonneuse...). L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé) a publié en 2005, un « Question/Réponse sur la conduite automobile et les médicaments » afin d'informer le grand public et les professionnels de santé sur ce risque (4).

Les effets des médicaments sur nos capacités à conduire proviennent :

- De leur mécanisme d'action en ayant par exemple un effet sur le système nerveux
- De leurs effets indésirables
- De leur interaction avec d'autres substances actives, avec l'alcool ou les drogues

Les médicaments sont en cause dans 3% à 4% des accidents de la route selon une étude française(5). En effet, de nombreuses molécules peuvent entraîner une somnolence, des troubles de la vision, des vertiges ou de la fatigue. La somnolence est responsable d'1 accident mortel sur 3 sur l'autoroute (6).

Par ailleurs, certaines pathologies sont incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire et nécessitent un avis médical comme le précise l'arrêté du 21 décembre 2005 (7):

Ces pathologies peuvent entraîner différentes actions :

- Un avis spécialisé pour évaluer l'aptitude à conduire
- L'interdiction de conduire pendant un certain temps (définis dans l'arrêté)
- L'interdiction de conduire si présence de symptômes liés, par exemple, à une coronaropathie ou tachycardie ventriculaire
- La délivrance d'un permis à durée limitée n'excédant pas cinq ans avec visite médicale

B. Bilan des mesures prises

1. En France

La sécurité routière est un enjeu essentiel. De nombreuses mesures ont été prises afin de réduire le nombres d'accidents de la route et de promouvoir le bon usage des médicaments.

Ainsi pour prévenir les patients du risque d'accident de la route lié à la prise médicamenteuse, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS) demande, en 1999 (8), aux industriels d'apposer un pictogramme unique (Figure 1) sur le conditionnement extérieur des médicaments présentant un risque potentiel lors de la conduite d'un véhicule.

Figure 1 : Pictogramme automobile unique 1999

Le 18 juillet 2005 est publié un nouvel arrêté (9) relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments. Cet arrêté permet la mise en place de trois niveaux de risque correspondant à trois pictogrammes automobiles. Dans les suites, l'arrêté du 8 août 2008 (10) publié au JO (Journal Officiel) formalise le dispositif complet avec la description des pictogrammes et la liste des médicaments concernés. Ces nouveaux pictogrammes apportent une notion de gradation du risque grâce à un code couleur (jaune, orange, rouge), complétés d'une indication sur le niveau de risque de ces médicaments et d'une mise en garde suivie de la conduite à tenir (Figure 2).

- Le niveau 1 concerne les médicaments ou produits présentant un risque faible pour la conduite et dépend de la susceptibilité individuelle. La prise de ces médicaments ne remet pas en cause la conduite de véhicules ou l'utilisation de

machines, mais nécessite que les patients soient informés et sensibilisés à ce risque (11).

- Le niveau 2 concerne les médicaments ou produits dont les effets pharmacodynamiques dangereux pour la conduite sont prédominants par rapport à la susceptibilité individuelle (11). La prise de ces médicaments peut remettre en cause l'aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines et nécessite l'avis d'un professionnel de santé.

- Le niveau 3 concerne les médicaments ou produits dont les effets pharmacodynamiques du médicament rendent la conduite dangereuse. Les capacités à conduire des véhicules ou à utiliser des machines sont remises en cause pendant leur utilisation et parfois, selon la pharmacocinétique de la substance active, avoir un effet plusieurs heures voire plusieurs jours après la prise. Elle est formellement déconseillée.

L'effet des médicaments varie d'un sujet à l'autre et est appelée variabilité interindividuelle. De nombreux facteurs contribuent à cette variabilité. Parmi les plus évidentes on retrouve, l'âge, le sexe, la taille, le poids auxquels s'ajoutent d'autres caractéristiques individuelles : la pathologie, les constantes biologiques et biochimiques, des caractéristiques génétiques, le métabolisme.

Figure 2: Pictogrammes automobile 2008- *https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Medicaments-et-conduite-automobile-de-nouveaux-pictogrammes-plus-informatifs*

En 2017, la liste de médicaments ayant un pictogramme automobile est actualisée uniquement pour les médicaments du système nerveux central et fait l'objet de la publication d'un nouvel arrêté au JO (12).

A ce jour circule toujours le pictogramme unique (Figure 1) et les nouveaux modèles de pictogramme (Figure 2). Le pictogramme unique est présent sur 181 substances actives et 376 spécialités, hors médicaments de la classe du système nerveux. Le pictogramme unique est apposé sur certains médicaments non listés dans l'arrêté de 2008 (10) et évalués comme pouvant altérer la conduite automobile ou l'utilisation de machine (CAUM) . Ce pictogramme impacte peu les médicaments de la classe de système nerveux puisqu'ils ont été réévalués en 2017 (12). Il est également présent sur le conditionnement extérieur de certains génériques bien que le princeps n'est pas de pictogramme. La coexistence des deux modèles de pictogramme reflète l'hétérogénéité des représentations du risque pour la CAUM à travers les pictogrammes automobiles.

2. A l'étranger

Au niveau européen, en 2006, débute le Projet DRUID « Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines » dont l'objectif est de soutenir scientifiquement la politique Européenne de transport et d'évaluer l'impact des médicaments sur la capacité à conduire (13).

En parallèle, une instance internationale s'intéresse à ce sujet. Le groupe de travail ICADTS (International Council of Alcohol, Drug and road Safety) publie en 2007 une liste de médicaments avec trois niveaux de risque et compare leurs effets en fonction de la concentration sanguine d'alcool (14).

En 2009, de nouvelles recommandations européennes sur le RCP (Résumé des Caractéristiques du produit) sont ainsi publiées par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) avec de nouvelles spécifications pour la section 4.7 « effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines » (15) comme détaillées dans la Figure 3.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

On the basis of the pharmacodynamic and pharmacokinetic profile, reported adverse reactions and/or specific studies in a relevant target population addressing the performance related to driving and road safety or using machines, specify whether the medicinal product has a) no or negligible influence b) minor influence, c) moderate influence or d) major influence on these abilities. Other important factors that affect the ability to drive and use machines should be considered if known, e.g. duration of the impairing effect and the development of tolerance or adverse reactions with continued use.

For situations c and d, special warnings/precautions for use should be mentioned here (and also in section 4.4 for situation d).

Figure 3:Guide RCP -Commission européenne- 2009-*(http://ec.europa.eu)*

Ces nouvelles recommandations préconisent de préciser dans la section 4.7 du RCP de chaque médicament s'il présente une influence :

- Négligeable
- Mineure
- Modérée
- Majeure pour la CAUM

II. OBJECTIFS

Dans ce contexte, de nombreuses substances actives ont été mises sur le marché depuis 2008. L'objectif principal de cette étude est l'évaluation du niveau de risque des médicaments commercialisés en France pour la conduite automobile et l'utilisation de machine. L'objectif secondaire est de discuter de la nécessité de faire évoluer la classification des pictogrammes.

III. MATERIELS ET METHODE

La méthodologie mise en place s'est appuyée sur des travaux européens menés par le groupe DRUID (13) en les adaptant aux données françaises et internationales disponibles.

A. Données européennes

En 2006, la Commission Européenne a mis en place le projet DRUID « Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines » réunissant 18 Etats Membres, afin de structurer une politique de lutte contre les effets de l'alcool et des substances psychoactives au volant. En 2012, l'un de leur rapport porte sur un système standardisé de catégorisation des médicaments selon leur risque potentiel pour la conduite automobile(13).

Le groupe d'experts classent les médicaments autorisés et utilisés sur le marché de l'Union Européenne selon quatre niveaux de risque suivant les recommandations de 2009 de l'EMA sur le RCP(15) (Figure 4).

- category 0 (no or negligible influence on fitness to drive),
- category I (minor influence on fitness to drive),
- category II (moderate influence on fitness to drive),
- category III (severe influence on fitness to drive).

Figure 4: DRUID, Catégorisation du niveau de risque pour la conduite automobile (deliverable 4.3.1- https://www.bast.de)

Leur méthodologie a été mise en place avec l'aide de l'AFSSAPS qui avait déjà établi en 2008 (10) un système de classification des médicaments.

Plusieurs sources de données ont été analysées et croisées et sont développées dans l'Annexe 1. On retrouve les données règlementaires concernant le produit, les données de pharmacovigilance et la littérature. Pour chaque niveau de risque sont détaillées les recommandations à apporter aux patients et une proposition d'un nouveau pictogramme automobile (Annexe 2).

Parmi les données réglementaires sur le produit on retrouve les informations du RCP et notamment la section 4.8 « effets indésirables ». Une liste d'effets indésirables pouvant avoir un impact sur les capacités à conduire a été établie par le groupe d'experts (Tableau 1) :

Tableau 1: Effets indésirables pouvant impacter les capacités à conduire-DRUID (13)

Troubles du Système Nerveux	- Somnolence, vertige, étourdissement - Confusion, troubles cognitifs, désorientation - Mouvements involontaires, ataxie, tremblements, dyskinésie, dystonie - Convulsions
Troubles psychiatriques	- Troubles de la perception (hallucination, hallucination auditive et visuelle, illusion) - Réactions psychotiques et troubles psychotiques (y compris la psychose paranoïaque) - Autres : labilité émotionnelle, saut d'humeur, agressivité, nervosité, irritabilité, troubles de la personnalité, pensées anormales, comportements anormaux, humeur euphorique, agitation, dépersonnalisation
Troubles visuelles	- Diplopie ou vision double - Vision trouble - Troubles de l'accommodation - Acuité visuelle réduite - Photophobie

	- Autres : anomalie du champ visuel, perte de vision périphérique, perception de profondeur visuelle altérée, crise oculogyre.
Trouble de l'oreille et labyrinthe	- Vertige - Perte auditive - Autres : bourdonnement, acouphènes
Trouble du métabolisme et nutrition	- Hypoglycémie
Troubles vasculaires	- Hypotension

Ceux considérés comme pouvant altérer la conduite sont les effets indésirables :

- Fréquents (>1/100 ; <1/10) classés en catégorie 1
- Très fréquents (>1/10) classés en catégorie 2 ou 3.

Les effets indésirables rares ou très rares sont classés en catégorie 0. Si l'effet est grave ou sévère, le groupe DRUID préconise que cette information doit être mentionnée dans la notice patient.

B. Données françaises

Afin de déterminer pour chaque substance active commercialisée en France le niveau de risque pour la conduite automobile ou l'utilisation de machine (CAUM), plusieurs sources de données ont été croisées et sont développées ci-dessous. La classification ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique) est utilisée comme point de départ afin de rassembler l'ensemble des résultats.

1. Exploitation des données réglementaires

a) Données du Résumé des Caractéristiques du Produit

La première étape consiste à recueillir les informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) disponible sur la Base de Données de Publique des Médicaments dans un tableur Excel. Le RCP est le document officiel regroupant diverses informations (données cliniques, pharmacologiques, pharmaceutiques et de tolérance) sur un médicament et est mis à jour régulièrement. Ce recueil a été réalisé de Juillet à Août 2019.

Les sections suivantes ont été plus particulièrement analysées :

- Sections 4.1 “ Indications thérapeutiques” et 4.2 “ Posologie et mode d'administration »
- Section 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d’interactions »
- Section 4.7 « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines »
- Section 4.8 « Effets Indésirables »
- Section 5.1 “ Propriétés Pharmacodynamiques”
- Section 5.2 “Propriétés Pharmacocinétiques”
- Section 6.1 : « liste des excipients » permettant d’identifier les médicaments composés d’éthanol.

Pour chaque molécule est vérifiée la concordance des données de la section 4.7 du RCP entre princeps et générique.

b) Réglementations françaises

Les niveaux de risque des médicaments pour la CAUM définis par les arrêtés de 2008 (10) et 2017 (12) sont inclus dans notre analyse afin de pouvoir les comparer :

- Aux informations du RCP
- Aux classifications européennes

La liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire ou pouvant donner lieu à la délivrance de permis de conduire de durée de validité limitée définie par l'arrêté du 21 décembre 2005 (9) est également analysée.

c) Liste des nouvelles AMMs (Autorisation de mise sur le marché) depuis 2008

Cette liste, extraite en Mars 2019, précise pour chaque médicament s'il possède ou non un pictogramme automobile unique ou le modèle de 2008 (figure 2). Afin de pouvoir exploiter ce fichier, la cohérence des données par rapport aux arrêtés de 2008(10) et 2017(12) en vigueur des médicaments ayant un pictogramme automobile est vérifiée et a permis ainsi de pouvoir identifier les nouvelles substances actives.

d) Liste nouvelles classes ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique)

En 1996, l'OMS a reconnu l'usage du système ATC comme un standard international pour les études sur l'utilisation des médicaments (16).

Depuis 2008, de nouvelles substances actives ont été commercialisées. Ces nouvelles molécules ont donc un nouveau code ATC, ce qui a fait l'objet d'une nouvelle classification publiée en 2017 par l'OMS. Ce fichier permet de rassembler l'ensemble des données colligées grâce au code ATC qui est une donnée commune à tous les fichiers d'analyse utilisés : niveau de risque établi selon les arrêtés de 2008 (10) et 2017(12), les mentions du RCP, résultats de la BNPV, classifications européenne et internationale. La classification proposée sera ensuite appliquée par classe pharmacologique.

2. Analyse des données de sécurité dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)

Les notifications spontanées des effets indésirables médicamenteux sont rassemblées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV). Les Centre Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) évaluent ces cas grâce à une méthode d'imputabilité (la méthode Bégaud) et codent les évènements selon des Prefered Terms (PT) définis par le dictionnaire MedDRA (Medical Dictionnary for Regulatory Activities). Ce dictionnaire est considéré comme un standard international permettant d'harmoniser les informations et de les partager. Les CRPV transmettent un rapport comportant un narratif et l'imputabilité pour chaque notification sous un format spécifique appelé fiche CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) enregistrée dans la BNPV.

L'analyse des données de vigilance dans l'étude PICture est faite à partir de la BNPV en réalisant :

- Une détection du signal sur la Base Nationale de Pharmacovigilance française à partir d'une liste de PTs prédéfinis
- Une recherche de cas en analysant les narratifs des notifications spontanées disponibles via les fiches CIOMS. Les cas analysés sont sélectionnés à partir d'une liste de PTs relatifs aux accidents de la voie publique détaillés ci-dessous.

La détection de signal consiste à identifier un nouveau couple effet indésirable/médicament basé sur la recherche de disproportionnalité, c'est-à-dire dont l'occurrence est proportionnellement plus fréquente que pour ce même effet indésirable avec d'autres produits ou pour d'autres effets avec le même produit. La méthode utilisée par l'ANSM (Agence Nationale du Sécurité du Médicament et des produits de santé, anciennement appelée AFSSAPS) est la méthode bayésienne GPS (Gamma Poisson Shrinker). Avec l'équipe de l'Inserm (Institut national de la santé et

de la recherche médicale) de Bordeaux, l'AFSSAPS a développé un système de génération de signal (PhViD) applicable à la BNPV en 2009. Les couples "effet indésirable-Substance" sont classés par ordre croissant (selon l'IDX : index) : plus le score est petit, plus l'association entre l'effet indésirable et le médicament est forte. Dans cette étude, les médicaments considérés comme ayant une forte disproportionnalité sont ceux avec un IDX < 3000

L'extraction de la DAS-BNPV a été réalisée en Janvier 2019. Afin d'effectuer cette requête, une liste d'effets indésirables suivant le codage MedDRA (version.22.0) est établie en s'inspirant de celle proposée dans le projet DRUID. A partir de cette liste de Prefered Terms (PT) a été ajoutée les PTs :

- Des SMQs (Standardised MedDra Queries) « Episode hypotonique-hyporéactif » et « Psychose et troubles psychotiques »
- Des HLGTs (High Level Group Terms) « troubles visuels », « troubles neurologiques de l'œil », « symptômes sensoriels oculaires » et « troubles de l'audition »
- PT « Conduite altérée » et « Accident de la voie publique »

L'ensemble des PTs retenu pour la détection du signal est décrit dans l'Annexe 4. Afin d'être le plus pertinent possible, les PTs relatifs à des pathologies n'apparaissant pas en aigues pendant la conduite sont exclus comme par exemple la démence sénile.

Une seconde recherche est faite sur la BNPV des substances codées en suspect/interaction et où le narratif des fiches CIOMS contient l'un des termes suivant:

- accident de la route
- conduite automobile
- accident de la circulation
- perte de contrôle du véhicule.

Chaque cas est ensuite analysé.

Les résultats de la BNPV sont inclus dans notre tableur Excel afin d'enrichir les données utilisées pour l'évaluation de chaque substance active

3. Consolidation par les données de la littérature et l'expérience des états membres européens

Une veille de la littérature mensuelle a été mise en place de Mars 2019 à Février 2020. Une recherche sur Medline a été effectuée en utilisant les termes MESH suivant : «pictograms », « drug » ou « medicine », « pharmacovigilance », « driving », « crash», « road traffic » ou « accident ».

Puis une recherche dans la littérature grise a été réalisée : données du site de l'ANSM, de l'Observatoire National Interministériel de la Sécurité Routière (ONISR), les sites des autorités de santé des pays européens et hors Europe, Google scholar, thèses concernant la conduite automobile et les médicaments.

Dans un second temps, nous avons recherché et comparé la réglementation des pays européens et hors Europe sur la conduite automobile et leur classification des médicaments selon leur risque pour la conduite automobile.

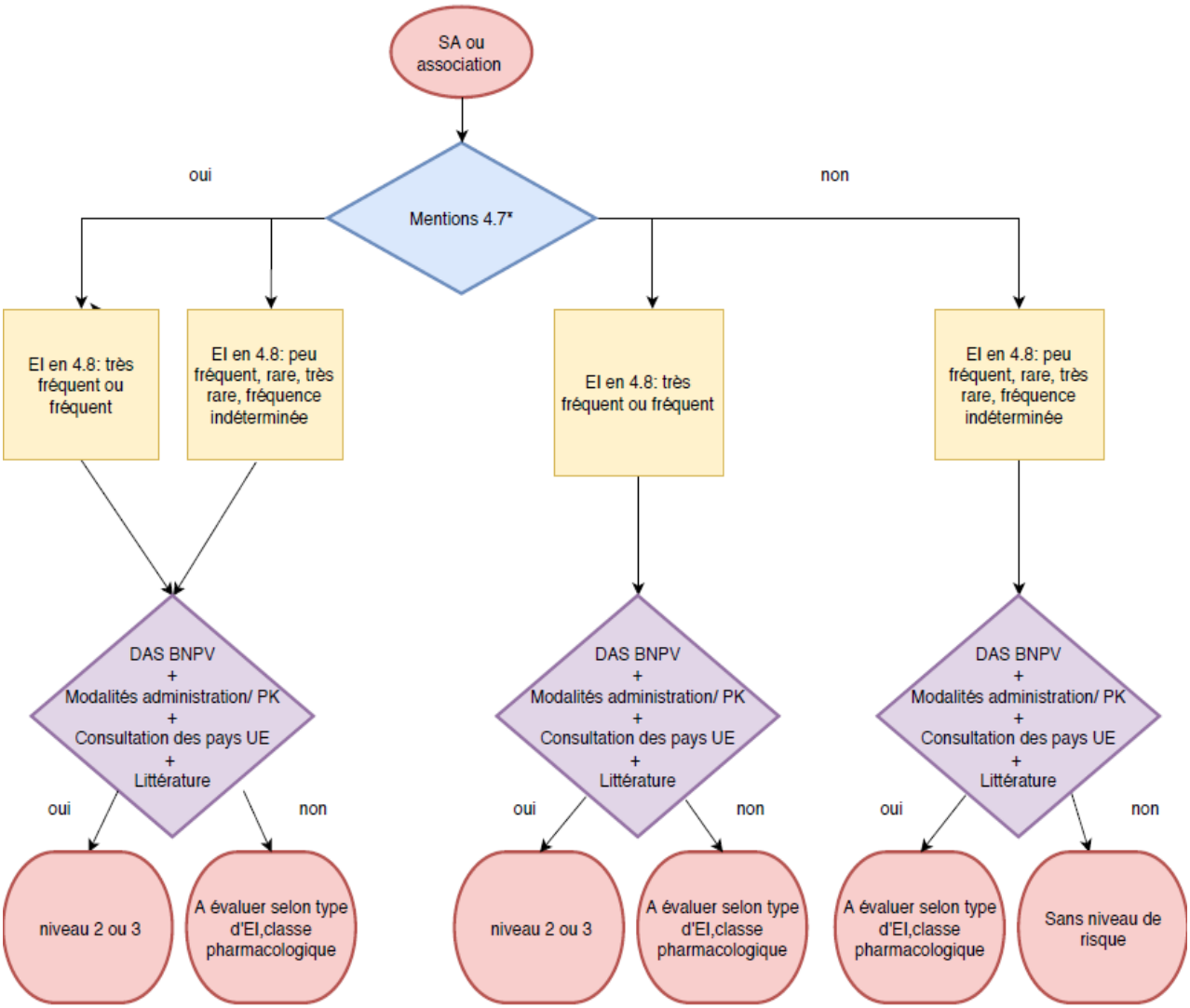
Les Etats Membres européens ont été consultés en mai 2019 afin de recueillir les informations suivantes :

- La liste des médicaments influençant la conduite automobile
- La présence ou non d'un pictogramme automobile sur les boîtes de médicament
- Leur système de catégorisation du risque

4. Analyse finale

L'ensemble des informations sont regroupées dans un tableur Excel. Le niveau de risque pour la conduite automobile et l'utilisation de machines sera défini selon les informations présentées ci-dessus et la classe pharmacologique selon l'arbre décisionnel présenté dans la Figure 5.

Les substances actives seront regroupées par classe pharmacologique et présentées avec le nouveau niveau de risque évalué ainsi que les arguments pour ou contre aux différents membres de l'ANSM afin que ce niveau soit validé.



**Mentions 4.7 définies selon le guide RCP de l'EMA : influence majeure, mineure, modérée*

Figure 5: Arbre décisionnel pour l'évaluation du niveau de risque des médicaments pour la CAUM

Ainsi pour chaque molécule est définie un niveau de risque ou non qui sera ensuite harmonisé par classe pharmacologique.

IV. RESULTATS

1846 substances commercialisées en France ont été évaluées selon les différentes sources citées : RCP, DAS-BNPV, arrêtés 2008 (10) et 2017 (12), littérature, les réglementations des pays européens

A. Analyse des Données réglementaires

1. Données issues de l'analyse du RCP

Le niveau de risque des médicaments pour la CAUM établi selon les arrêtés de 2008 (10) et 2017 (12) est comparé aux mentions spécifiques de la section 4.7 du RCP définies selon les recommandations de l'EMA comme décrit dans l'Annexe 5. D'après ces résultats, les mentions de la section 4.7 du RCP suivent peu les recommandations de l'EMA et sont dans certain cas peu explicites sur la conduite à tenir. En effet, une molécule de niveau 3, appartenant à la classe des Anesthésique, mentionne dans la section 4.7 que ce médicament peut exercer une influence mineure sur la conduite automobile mais peut altérer la motricité et la vigilance sans indiquer la conduite à tenir. 1,2% (23) des médicaments sans niveau de risque ont une mention « influence majeure » ou « importante » dans la section 4.7 du RCP. Ces médicaments ont été commercialisés après 2008 soit après la publication de l'arrêté. 0.8% molécules (15) de niveau 1, ont une mention « Ne pas conduire » dans la section 4.7 du RCP. Dans la majorité des cas, la mention de « ne pas conduire » préconise de ne pas prendre le volant en cas de survenue d'un effet indésirable pouvant altérer la CAUM. 32 molécules (1,8%) de niveau 2 ont une mention « influence mineure » en section 4.7 du RCP.

Cinq associations médicamenteuses n'ont pas de niveau de risque bien que l'une des substances actives soient listées dans l'arrêté de 2008 (10). Cela concerne les classes des antiviraux, des antihypertenseurs et des antibiotiques listées en niveau 1 ou 2.

42 génériques (2%) ne se sont pas alignés au RCP du princeps concernant la section 4.7 « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ».

On observe par ailleurs une discordance entre les informations de la section 4.8 et la section 4.7 du RCP. En effet, parmi les molécules avec des effets indésirables fréquents ou très fréquents en section 4.8 du RCP et impactant la CAUM :

- 2,5% (49) ont une mention « aucun effet » ou « effet négligeable » dans le section 4.7 « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ».
- 0,9% (17) ont une mention « sans objet » dans la section 4.7

La section 4.7 du RCP contient également des informations sur :

- Le risque que représente la pathologie sous-jacente sur la conduite. Seules quatre substances actives possèdent cette information (un antiépileptique, un antiparkinsonien, un antithrombotique et un antiviral)
- Le risque que représente certains médicaments à des étapes clés du traitement comme lors de l'initiation ou de modification de posologie. Cela concerne notamment les antihypertenseurs tels que les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, Inhibiteur calcique, bétabloquants ou les alpha-bloquants utilisés en urologie, les antiépileptiques, antipsychotiques, les antihistaminiques à usage systémique.

Par ailleurs, selon la liste des excipients à effets notoires de 2018 (17), les produits ayant plus de 3g/100mL d'éthanol doivent présenter une mention spécifique dans la section 4.7 du RCP. 8 substances actives possèdent en section 4.7 une mention avertissant du risque pour la conduite liée à la présence d'alcool contenue dans le produit.

2. Arrêté portant sur les affections médicales incompatibles avec la conduite

L'arrêté de 2005 (7) sur les affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire liste les affections susceptibles de donner lieu à la délivrance d'un permis de conduire de durée de validité limitée. Cet arrêté concerne notamment :

- Les pathologies cardio-vasculaires
- Les altérations visuelles
- Des déficiences auditives
- Des troubles de l'équilibre
- Des pathologies respiratoires
- Des pratiques addictives
- Des maladies du système neurologique
- Des troubles psychiatriques
- Des incapacités du système locomoteur
- Les insuffisances rénales
- Le diabète.

Pour chacune de ces classes est décrite la conduite à tenir et les mesures à mettre en place. Cette liste est notamment constituée d'un paragraphe sur les « Médicaments susceptibles d'altérer la capacité de conduire ou le comportement des conducteurs » et indiquant que la consommation de médicaments susceptibles d'altérer la capacité de conduite ou le comportement des conducteurs est incompatible avec la conduite. Seule la classe des antidiabétiques a un paragraphe particulier indiquant que : « *Un candidat ou un conducteur souffrant de diabète qui suit un traitement médicamenteux susceptible de provoquer une hypoglycémie doit prouver qu'il comprend le risque d'hypoglycémie et qu'il maîtrise ce risque de manière adéquate. Un candidat ou un conducteur souffrant de diabète qui suit un traitement médicamenteux susceptible de provoquer une hypoglycémie doit prouver qu'il comprend le risque d'hypoglycémie et qu'il maîtrise ce risque de manière adéquate* ».

3. Données issues de l'analyse des arrêtés de 2008 et 2017 et comparaison avec les nouveaux niveaux de risque

Parmi les 1846 molécules évaluées à partir des quatre sources données, 47% (n=872) molécules ont un niveau de risque pour la CAUM. La Figure 6 ci-dessous

détaille le nombre de molécule avec ou sans niveau de risque après évaluation par rapport aux arrêtés de 2008 (10) et 2017 (12).

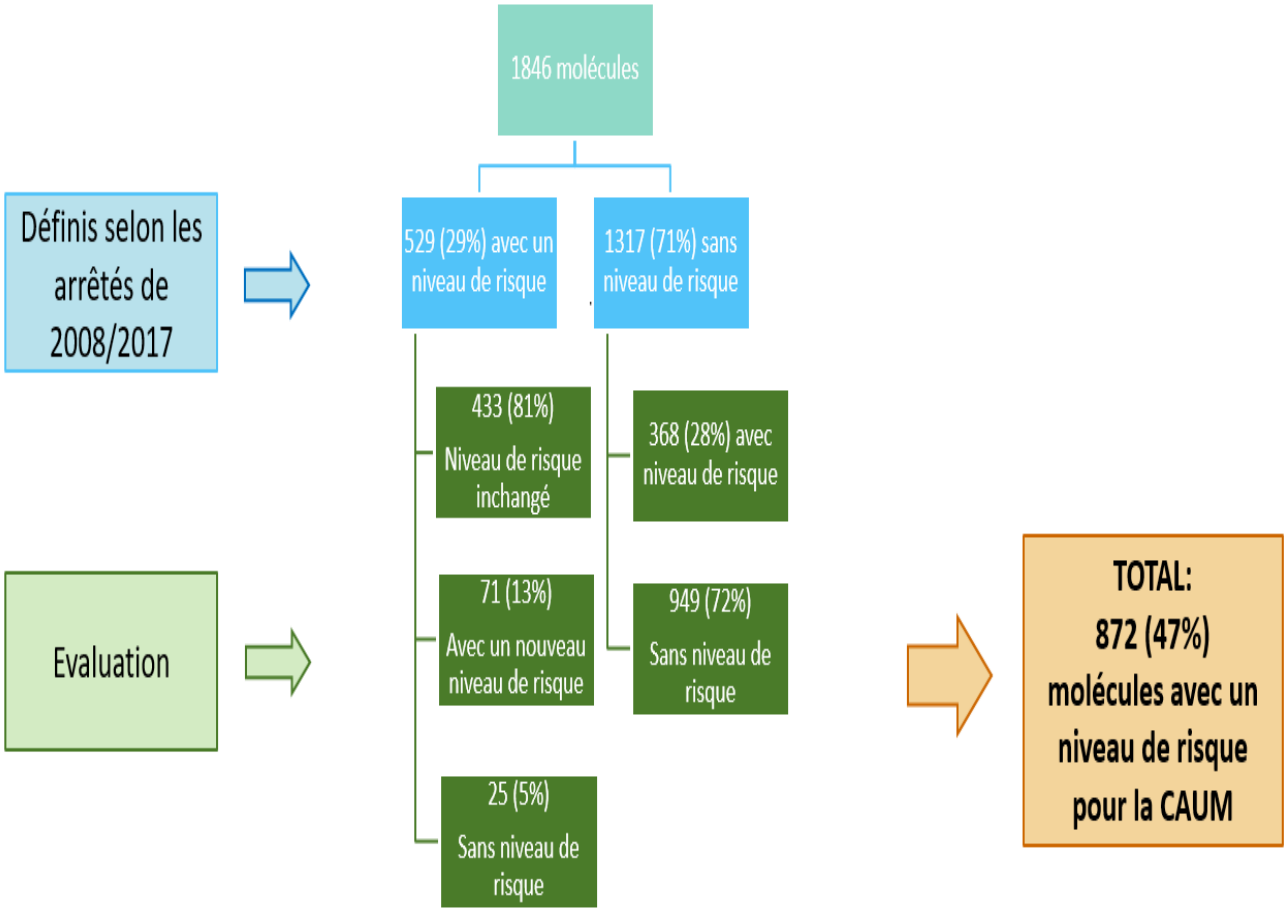


Figure 6: Nombre de molécule avec ou sans niveau de risque pour la CAUM après évaluation

Le détail de chaque niveau de risque réévalué est comparé à ceux définis par les arrêtés de 2008 (10) et 2017 (12) est présenté dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2: Comparaison des nouveaux niveaux de risque pour la conduite automobile par rapport aux arrêtés de 2008 et 2017

Niveau réévalué / Arrêtés	Sans niveau	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	TOTAL
Sans niveau	949 (51, 41%)	179 (9, 70%)	183 (9,91%)	6 (0,33%)	**1317 (71,34%)**
Niveau 1	24 (1,30%)	136 (7,37%)	38 (2,06%)	0	**198 (10, 73%)**
Niveau 2	1 (0, 11%)	3 (0, 16%)	245 (13%)	28 (1,52%)	**277 (15,01%)**
Niveau 3	0	0	2 (0, 11%)	52 (2, 82%)	**54 (2, 93%)**
TOTAL	**974 (52,76%)**	**318 (17,39%)**	**468 (25,19%)**	**86 (4,66%)**	**1846 (100%)**

En comparaison aux niveaux de risque définis par les arrêtés de 2008 et 2017, ont été modifiés :

- 62 sur 198 (31%) médicaments de niveau 1
- 32 sur 277 (12%) de médicaments niveau 2
- 2 sur 54 (4%) médicaments de niveau 3
- 368 médicaments sans niveau de risque ont été réévaluées en niveau 1, 2 ou 3

Les niveaux 2 et 3 sont donc les classes moins impactées par cette évaluation.

Les médicaments sans niveau de risque pour la CAUM selon les arrêtés de 2008 (10) et 2017 (12) et réévalués:

- En niveau 3 appartiennent à la classe ATC L01 « Antinéoplasiques » (5/317 substances actives) et à la classe H05 « Médicament de l'équilibre calcique » (1/466 substances actives) qui ont été commercialisées après 2008.
- En niveau 2 appartiennent majoritairement aux classes ATC :
    - L01 « Antinéoplasique » :0,05% (70/1317 substances actives de niveau 2)
    - L04 « Immunosuppresseurs » : 0,02% (28/1317 substances actives de niveau 2)
    - J01 « Antibactériens à usage systémique » : 0,01% (11/1317 substances actives de niveau 2)
    - J05 « Antiviraux à usage systémique » : 0,02% (20/1317 substances actives de niveau 2)

Les médicaments de niveau 1 réévalués :

- Sans niveau de risque pour la conduite concernent principalement les classes M01 « Anti-inflammatoires et antirhumatismaux » 0,03% (6/198) et M02 « Topiques pour douleurs articulaire et musculaire » 0,02% (4/198)
- En niveau 2 concernent principalement : les classes J01 « Antibactériens à usage systémique » 0,02% (4/198), L02 « Thérapeutique endocrine » 0,02% (3/466) et P01 « Anti protozoaire » 0,02% (3/198)

Les médicaments de niveau 2 réévalués :

- Comme n'ayant pas de risque pour la conduite concernent la classe A06 et plus précisément un laxatif de lest (A06AC)
- En niveau 1 concernent les classes S01 « médicaments ophtalmologiques » (2/277) et L01 « Immunosuppresseur » (1/277)
- En niveau 3 concernent les classes N01 « Anesthésique » (8/277), N02 « Analgésique » (7/277) et N05 « Psycholeptiques » (5/277)

Ces résultats seront ensuite argumentés dans la partie Discussion par classe pharmacologique.

B. Littérature

1. Etude CESIR

L'étude PICTure s'est appuyée sur les résultats du projet CESIR-A (18) afin d'identifier les classes thérapeutiques à risque. CESIR-A est une étude française qui a pour but d'évaluer le risque d'accident de la route lié à la prise médicamenteuse en évaluant en particulier la pertinence du système de classification du système français établi depuis 2008. Trois sources ont été utilisées : les données de l'assurance maladie (SNIIR-AM), les Procès-verbaux d'accidents (PV) et les Bulletins d'analyse des accidents corporels de la circulation (BAAC). En chaînant les informations avec ces trois sources de données, il est possible de lier la consommation de médicament au risque d'accident. 72 685 conducteurs sont inclus dont 27% (n= 19777) ont été exposés à au moins un médicament prescrit le jour de l'accident.18% (n=13167) sont des médicaments de niveau 1, 2 ou 3.

Le risque d'être responsable d'un accident n'est pas significatif avec un médicament de niveau 1 (OR=0.96 [0.90–1.02]). A l'inverse, les médicaments de niveaux 2 et 3 sont associés à une augmentation significative du risque d'être responsable d'un accident de la route (OR=1.31 [1.24-1.40] pour les niveaux 2 et OR=1.25 [1.12- 1.40] pour les niveaux 3). Ce risque est accru à certaines étapes clés du traitement, telles que les périodes d'initiation ou de modification du traitement.

Le Tableau 3 ci-dessous décrit les médicaments de niveaux 2 et 3 pris par les conducteurs le jour l'accident. On retrouve principalement les médicaments de la classe ATC du Système Nerveux.

Tableau 3:Nombre de médicaments (par classe ATC) de niveaux 2 et 3 le jour de l'accident

***(Thèse : Santé et insécurité routière : Influence de la consommation de médicaments (Étude CESIR-A) - L. ORRIOLS- 27 septembre 2010) (*18)**

Table 7. Level 2 and level 3 pharmacotherapeutic classes used on the crash day.

ATC class	Level 2 medicines	Level 3 medicines
Total	13,147	2,265
Alimentary tract and metabolism (A)	1,056	-
Insulins and analogues (A10A)	370	-
Blood glucose- lowering drugs, excl. insulins (A10B)	668	-
Cardiovascular system (C)	196	-
Antiadrenergic agents, centrally acting (C02A)	195	-
Musculoskeletal system (M)	277	-
Muscle relaxants, centrally acting (M03B)	248	-
Nervous system (N)	10,870	2,265
Opioids (N02A)	1,935	2
Antimigraine preparations (N02C)	337	-
Antiepileptics (N03A)	1,053	-
Anti-Parkinsonian drugs (N04)	175	-
Antipsychotics (N05A)	804	8
Anxiolytics (N05B)	2,843	471
Benzodiazepine derivatives (N05BA)	2,362	471
Antidepressants (N06A)	3,122	-
Selective serotonin reuptake inhibitors(N06AB)	2,188	-
Hypnotics and sedatives (N05C)	-	1,784
Benzodiazepine derivatives (N05CD)	-	295
Benzodiazepine related drugs (N05CF)	-	1,196
Hypnotics and sedatives in combination, excl. barbiturates (N05CX)	-	293
Drugs used in addictive diseases (N07B)	443	-
Drugs used in alcohol dependence (N07BB)	69	-
Drugs used in opioid dependence (N07BC)	374	-
Antihistamines for systemic use (R)	327	-
Phenothiazine derivatives (R06AD)	216	-

L'étude CESIR-A a pris en compte dans leur analyse la présence des maladies chroniques de longue durée chez les conducteurs et n'a pas montré de facteur de confusion entre la pathologie chronique et le médicament utilisé. Le risque d'être impliqué dans un AVP (Accident de la Voie publique) est également analysé selon le nombre de médicaments de niveaux 2 ou 3 consommés (Tableau 4) et montre que plus le nombre est important plus le risque augmente.

Tableau 4: Probabilité d'être impliqué dans un accident de la route selon le nombre de médicaments de niveau 2 ou 3 consommés (Prescription Medicines and the Risk of Road Traffic- L.Orriols and Al. - 2010-11-16)

Number of Level 2/ Level 3 Medicines	Exposed Drivers	OR [95% CI][a]
0	55,264	Reference
1	4,259	1.14 [1.06–1.22]*
2	1,829	1.30 [1.17–1.43]**
3	817	1.86 [1.59–2.16]**
>3	597	1.88 [1.58–2.25]**

Un 2ème rapport évalue l'effet des benzodiazépines et des z-hypnotiques sur le risque d'accident de la route de 2005 à 2015 (19). L'analyse montre une association entre le risque d'être responsable d'un accident et la prise de benzodiazépine-hypnotiques malgré la mise en place en 2008 des pictogrammes automobiles (OR=1.29 [1.13- 1.47]) (19).

Le 3ème rapport issu des données CESIR évalue le risque d'accident de la circulation chez les consommateurs de codéine après le retrait du dextropropoxyphène en 2011 (20). Après le retrait, les pourcentages d'exposés à la codéine et au tramadol ont augmenté (1.2% et 1.6% respectivement). Cependant l'analyse n'a pas montré

d’association significative entre la responsabilité dans l'accident de la route et l’exposition à ces médicaments.

M. Née et al évaluent dans un 4ème rapport le risque d’accident de la route lié à la prescription de médicaments chez 16458 piétons et utilisent les mêmes sources de données que l’étude CESIR (21). 48 classes de médicaments sont identifiées comme étant associées à un risque d’être impliqué dans un accident de la voie publique pour un piéton. Parmi eux, on retrouve les benzodiazépines, les analgésiques ou les anti-inflammatoires, les médicaments pour le rhumatisme (analgésiques et antipyrétiques, autres opiacés et produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux) et les antihistaminiques qui font partie des 10 médicaments les plus consommés.

2. Impact des pictogrammes

La capacité des patients à comprendre les informations concernant leur traitement est essentielle au bon usage du médicament et donc à leur sécurité. Il existe différents outils afin de communiquer sur les risques médicamenteux : documents éducationnels (notice, carte patient, document patient...) ou des outils visuels tels que les pictogrammes. Les pictogrammes ont montré leur efficacité dans diverses études (Montagne.M and al.(22) et Ng AWY and al. (23)) dont une revue de littérature (24) qui a analysé 17 articles. Dix études (58,8 %) ont rapporté un effet statistiquement significatif des pictogrammes sur l'observance thérapeutique des patients. L’une des principales limites de cette revue est l’hétérogénéité des méthodes d’évaluation de la compréhension des pictogrammes.

L’ajout d’un texte au pictogramme augmente significativement la compréhension des patients sur le risque que présente certains médicaments (Ng AWY and al. (23) ,Montagne.M (22)). Une étude américaine montre que les pictogrammes accompagnés d’un texte simple sont mieux interprétés que les pictogrammes seuls chez les patients avec un faible niveau d’éducation (AOR (adjusted Odds Ratio)=2.59; 95% CI 1.24-5.44; P=0.01) (Michael S.Wolf and al 2010 (25))

Le groupe DRUID (26) évalue également l'efficacité des pictogrammes automobiles sur 270 conducteurs en analysant la compréhension du niveau de risque pour la conduite et l'intention de changer de comportement. Pour cela, trois modèles de pictogrammes automobiles sont montrés aux participants :

- Les trois pictogrammes automobiles français de 2008 (modèle 1) (Figure 7)
- Un pictogramme composé d'une échelle analogique du risque avec quatre niveaux (de 0 à 4) accompagné d'un message d'alerte (modèle 2) (Figure 8)
- Un pictogramme composé d'une échelle analogique du risque avec quatre niveaux (de 0 à 4) identique au modèle 2 sans message d'alerte (modèle 3) (Figure 8)

Figure 7: Pictogrammes automobiles Français de 2008 (modèle 1)

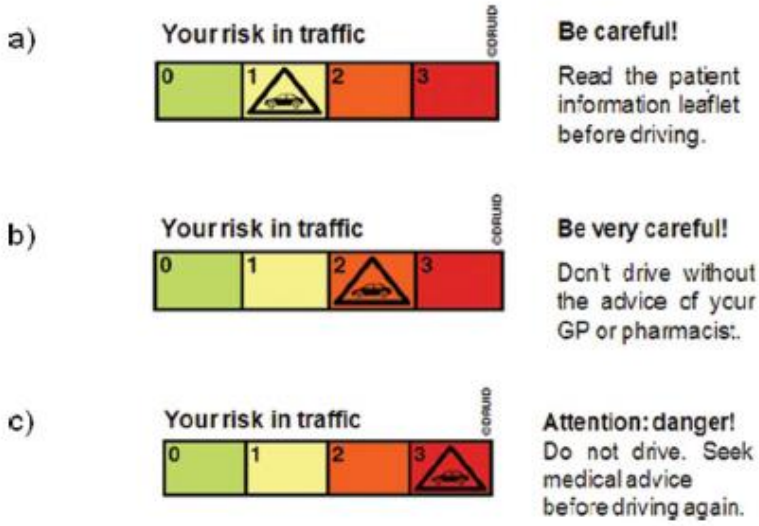


Figure 8: Pictogrammes automobile DRUID (modèle 2)

Le Tableau 5 résume les caractéristiques des participants et la Figure 9 illustre la compréhension des participants des différents modèles de pictogrammes.72% des participants n'ont fait référence à aucune catégorie de risque concernant le modèle de pictogrammes français (Figure 7.1), comparativement à 46,7% et 36% concernant les modèles DRUID avec et sans texte latéral, respectivement. 5 sur 54 répondants (9,3 %) ayant un faible niveau de scolarité et 11 répondants sur 123 (8,9 %) avec un haut niveau d'éducation ont donné une réponse incorrecte. 12 sur 54 participants (22,2%) avec un faible niveau d'éducation et 41 sur 123 (33,3 %) avec un haut niveau d'éducation ont donné des réponses correctes. Le niveau d'éducation n'a pas influencé l'interprétation des pictogrammes selon cette étude.

Tableau 5: DRUID_ Caractéristiques de sujets inclus dans l'étude par pictogramme (n=270) *(How Effective Are Pictograms in Communicating Risk About Driving-Impairing Medicines - Susana P. Monteiro , René Huiskes , Liset Van Dijk- February 2013*) **(26)**

	Triangle model with side-text (experiment 1) ($n = 90$)		Rating model with side-text (experiment 1 and 2) ($n = 90$)		Rating model without side-text (experiment 2) ($n = 90$)		
	N	%	*N*	%	*N*	%	*P*-value
Gender							
Male	42	46.7	50	55.6	45	50.0	.484[a]
Female	48	53.3	40	44.4	45	50.0	
Age (in years)							
Mean ± SD	47.78 ± 14.57		48.19 ± 14.33		49.23 ± 14.52		.785[b]
Minimum	21		20		20		
Maximum	78		75		78		
Educational level							
Low	20	22.2	15	16.7	19	21.1	.865[a]
Intermediate	30	33.3	34	37.8	29	32.2	
High	40	44.4	41	45.6	42	46.7	

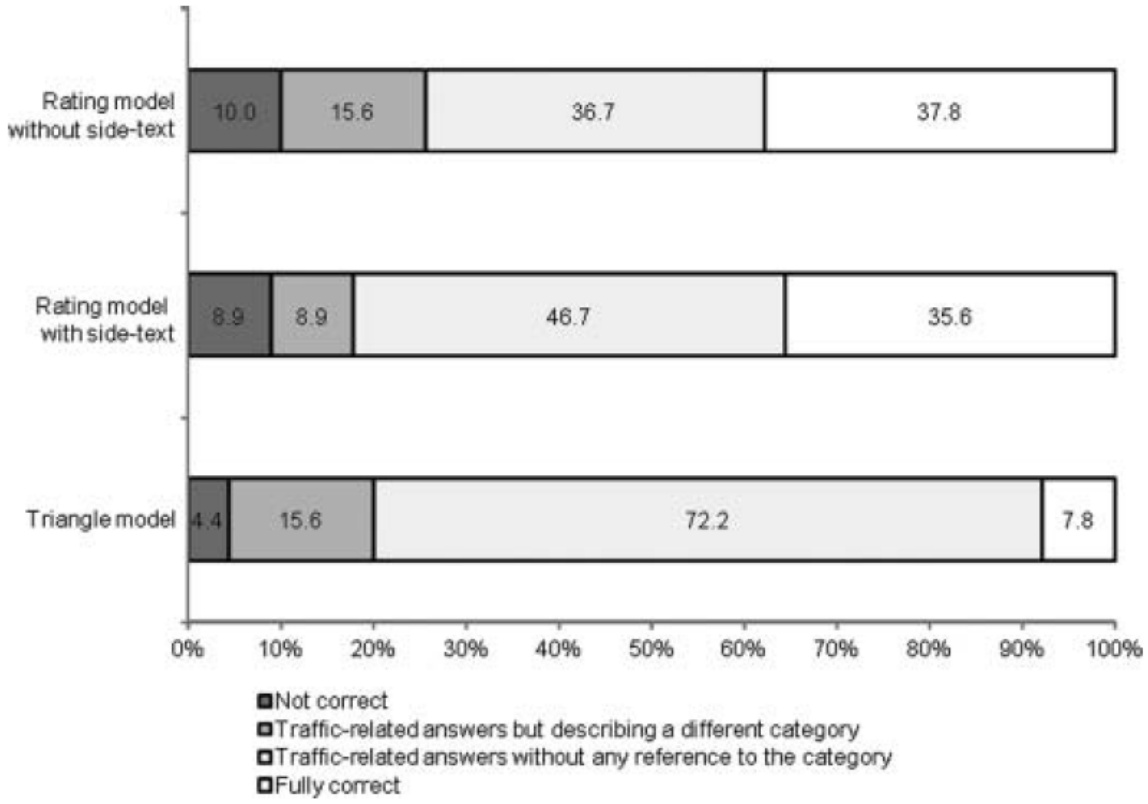


Figure 9: Compréhension des participants face aux différents modèles de pictogrammes (en %)

Les résultats de cette étude ne montrent pas de différence entre ces trois modèles en terme d'estimation du niveau de risque. La plus-value d'un message d'alerte n'a pas été démontrée ici.

Au niveau européen, l'Espagne est l'un des rare pays avec la France, le Portugal, la Norvège et la Slovénie à avoir mis en place d'un pictogramme automobile sur les boîtes de médicaments depuis 2011 (Figure 10).

Figure 10: Pictogramme automobile Espagnol
(https://www.aemps.gob.es/cuidadania/medicamentos-y-conduccion/picto)

Une étude espagnole (27) montre que sur 1385 conducteurs et non conducteurs âgés de plus de 18 ans , 85,7 % (1187) attribuent ce pictogramme à un risque potentiel pour la conduite. 9,3% (125) ont donné une mauvaise réponse et 5,1% (71) déclarent qu'ils ne prendraient pas le médicament s'ils devaient conduire. Par ailleurs, les auteurs montrent que la probabilité d'une interprétation correcte du risque diminue avec l'augmentation de l'âge des personnes interrogées (OR = 0,969 [0,957–0,980]) et augmente en fonction du niveau d'éducation (OR= 1,213 [1,047–1,405]).

Une thèse française(3) réalisée en 2010 par Carra.D évalue le niveau de connaissance des professionnels de santé et des patients sur les pictogrammes automobiles. La

première partie de cette étude concerne les professionnels de santé. Au total, 245 professionnels ont été interrogés dont 62% (151) ont répondu. 88.5% des préparateurs en pharmacie (23/26) déclarent connaitre les pictogrammes automobiles grâce aux conditionnements externes des médicaments (26%) ou par le biais des revues scientifiques (17.4%). 91,7% (66 sur 72) des pharmaciens déclarent connaître les pictogrammes contre 68% des médecins dont les principales sources d'informations sont :

- Notice et boite de médicament pour 32%(28) des pharmaciens versus 27 %(7) des médecins
- Les revues scientifiques pour 27% des pharmaciens versus 19% des médecins (2).

L'apposition des pictogrammes automobiles ne semble pas avoir modifiée les habitudes des médecins puisque 71% déclarent ne pas avoir modifiée leurs pratiques de prescription et de conseil aux patients contrairement aux pharmaciens qui donnent davantage de conseils aux patients. Par ailleurs, 13,4% de pharmaciens déclarent que trop de pictogrammes sont présents sur les conditionnements extérieurs ou que certains sont inutiles :

• 5,8% pensent qu'il faut mieux cibler les médicaments sur lesquels ils sont apposés ou qu'ils doivent être réservés aux substances dont l'effet sédatif est avéré.

• 1,9% estiment que l'avertissement est inutile si le risque est faible.

• 1,9% pensent que le texte associé au niveau 1 est optionnel.

• 3,8% pensent qu'il y a un niveau de trop et que 2 suffiraient : un pour les substances dont l'effet sédatif est possible et un pour celles dont l'effet sédatif est avéré

La seconde partie de cette étude concerne les patients. Au total 139 patients sont interrogés. L'une des questions est « Avez-vous déjà vu un avertissement ou une précaution d'emploi sur certaines boîtes de médicaments à propos de la conduite automobile ? » :

- 116 (83,5%) affirment avoir déjà vu un avertissement ou une précaution d'emploi sur certaines boîtes de médicaments
- 16 (11,5%) n'en ont jamais vu

- 6 (4,3%) ne se souviennent pas
- 1 personne n'a pas répondu à la question

Afin de savoir quelle serait l'attitude des patients face à la prescription de médicament de niveau 1, 2 ou 3, la probabilité de leurs actes est évaluée sur une échelle de 1 (très peu probable) à 10 (probable). Pour chaque item suivant, la moyenne et l'écart-type sont calculés et décrits dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Attitude des patients face aux pictogrammes automobiles *(Thèse : Niveau de connaissance des effets des médicaments sur la conduite d'engins chez les usagers et les professionnels de santé et impact des pictogrammes sur leur comportement – Carra.D- 2010)*

	NIVEAU 3		NIVEAU 2		NIVEAU 1
	Tous les patients	Patients sous hypnotiques	Tous les patients	Patients avec niveau 2	Tous les patients
Consulter un médecin ou pharmacien au sujet des effets sur la conduite	6,41 σ= 3,39	6,17 σ=3,37	5,62 σ=3,24	4,04 σ=3,37	3,69 σ=3,10
Suivre les conseils donnés	7,99 σ=2,52	7,67 σ=2,61			
Lire le texte associé à l'image	8,04 σ=2,56	8,83 σ=2,28			
Prendre le médicament et conduire comme d'habitude	3,03 σ=2,42	3,89 σ=2,63			
Modifier la façon de prendre le médicament	4,01 σ=3,30	6,33 σ=3,33	3,65 σ=3,01	3,45 σ=3,10	2,60 σ=2,69
Conduire quand l'effet du médicament semble moindre			4,52 σ=2,97	4,53 σ=3,38	3,91 σ=3,21
Conduire quand la circulation est plus calme	2,96 σ=2,66	4,33 σ=2,85	3,34 σ=2,77	3,24 σ=2,80	2,98 σ=2,83
Ne pas conduire			4,50 σ=3,30	3,30 σ=2,90	2,94 σ=2,84
Ne pas prendre le médicament	2,68 σ=2,74	3,39 σ=3,53	2,68 σ=2,60	2,18 σ=2,16	1,91 σ=2,03
Prendre le médicament et ne pas conduire	7,32 σ =3,59	6 σ=3,61	5,0 σ=3,41	3,39 σ=3,17	3,27 σ=3,11
Ne pas prendre le médicament en cas de conduite	5,12 σ=3,59	4,11 σ=3,50			

Pour un médicament de niveau 3, la majorité des patients comprennent qu'il ne faut pas conduire et sont à l'écoute du professionnel de santé. Les patients consommant des médicaments de niveau 2 ne consulteraient probablement pas de professionnels de santé (moyenne 4,04 ; Θ=3,37) et ne modifieraient pas leur habitude concernant le conduite (moyenne 3,39 ; Θ=3,17). Avec un médicament de niveau 1, les patients modifieraient très peu leurs habitudes.

3. Classes pharmacologiques influençant la conduite automobile

La recherche bibliographique sur une période d'un an a permis d'identifier 957 articles. Après exclusion des articles concernant de substances illicites ou d'alcool, au total 58 articles ont été retenus.

Médicaments du Système Nerveux

Le risque d'accident de la route lié à la prise de médicament appartenant à la classe ATC du Système Nerveux est la plus décrite dans la littérature. L'effet des benzodiazépines sur le risque d'accident de la route est démontré dans de nombreuses études (28),(29),(30),(31),(32),(33),(34),(35),(36),(37),(38),(39),(40),(42). Que soit les benzodiazépines à longue (37) ou courte demi-vie (30) utilisés comme anxiolytiques, hypnotiques ou antiépileptiques(41). Ce risque est décrit tant chez les personnes âgées que chez les jeunes. Concernant les antidépresseurs, les résultats diffèrent selon la classe pharmacologique. L'association entre les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) et le risque d'être impliqué dans un accident de la voie publique est montrée dans trois études (43),(44),(45). Bramness et al. (45) précisent que ce risque concerne aussi la mirtazapine, le moclobémide (Inhibiteur de la Monoamine Oxydase) et la venlafaxine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline). De plus, il existe une augmentation du risque durant les quatre premiers mois de traitement chez les personnes âgés (44). Concernant les articles étudiant l'association entre les accidents de la route et les antidépresseurs tricycliques les résultats sont contradictoires. Cette association n'est pas démontrée dans une étude utilisant les données de l'assurance maladie et des

rapports d'accident de la route (46) . A l'inverse, cette association est démontrée dans une revue de la littérature par Dassanayake. T et Al (47) uniquement chez les personnes âgées et dans une étude cas-témoin conduit également chez les patients de plus de 65 ans (62).

Deux études étudient les effets de stabilisateur de l'humeur sur la conduite automobile. La première est une étude cas témoin utilisant les données des assurances automobiles Québéquoise afin d'évaluer le lien entre l'utilisation du lithium et de la carbamazépine et leur implication dans les accidents de la route chez les personnes âgées (49). L'utilisation de lithium est associée à une augmentation du risque d'être impliquée dans un accident de la route (OR= 2,08 (IC95 % /1,11 à 3,90). A l'inverse de la carbamazépine qui n'est pas associée à une augmentation du risque d'être impliquée dans un AVP (OR= 0,83 (IC95% :0,48 à 1,44). L'objectif de la seconde étude est d'évaluer si l'utilisation du lithium ou du valproate augmente le risque d'être impliquée dans un accident de la route chez les personnes de 18 à 70 ans (50). Pour cela trois registres Norvégiens sont utilisés et croisés. Le risque global d'accident n'est pas augmenté après avoir pris du lithium (SIR 1,3 ; 95%CI : 0,9-1,8) ni avec le valproate (SIR 0,9 ; 0,6-1,3).

L'usage des opioïdes dans un cadre illicites et dans le cadre médical est associé à une augmentation du risque d'accident de la route (32), (35), (52), (53), (54), (51), (55), (56),(57),(58),(48),(47) notamment avec les opioïdes analgésiques (51), dont les alcaloïdes naturels de l'opium (52),(59),(60) qui sont de niveaux 2 ou 3 selon l'arrêté de 2017(12).

<u>Médicaments Hors Système Nerveux</u>

Joris C et Al. évaluent les effets des antihistaminiques sur la capacités à conduire grâce à une revue de la littérature (61). 16 études en double aveugle et contrôlées par placebo sont analysées. Les auteurs montrent que les antihistaminiques de premières générations modifient significativement nos capacités à conduire. Les antihistaminiques de seconde génération influent également nos capacités mais varie selon la dose administrée. Par ailleurs, une tolérance se développe après 4 à 5 jours

de traitement mais le risque pour la conduite n'est pas nul. Concernant les antihistaminiques de troisième génération comme la féxofénadine, ils n'affaiblissent pas les facultés à conduire après une administration ponctuelle ou répétée. Deux autres études montrent une faible association (62),(63) entre le risque d'accident de la route et la prise d'antihistaminiques sédatifs de 1ère et 2nde génération chez les personnes âgées (de plus de 65 ans). Les résultats de ces deux études sont à prendre avec précaution car elles ne prennent pas en compte les consommations en libre accès. Orriols and al. de l'étude CESIR-A (64) montrent également une association entre la prise d'antihistaminiques sédatifs, dont l'hydroxyzine, et le risque d'être impliqué dans un accident de la route (64). Cette association n'est pas observée avec les antihistaminiques non sédatifs de la classe ATC R06 « Antihistaminiques à usage systémique ». Par ailleurs, les résultats ne montrent pas d'impact lors de l'initiation de ses traitements.

Le risque d'accident de la route associé aux antidiabétiques est notamment dû au risque d'hypoglycémie qui altère les fonctions cognitives (65). Ce risque est en particulier décrit avec les insulines(66). Koepsell et al. décrivent dans une étude cas-témoin une association entre le risque d'accident de la route et les conducteurs diabétiques âgés notamment ceux traités par insuline ([OR] = 5.8, 95% IC : 1.2-28.7) et par des antidiabétiques oraux hypoglycémiants (OR = 3.1, 95% IC: 0.9-11.0). Cette association est également décrite pour les patients présentant un diabète associé à une maladie coronaire (OR = 8.0, 95% IC : 1.7-37.7)(67). Selon Hemmelgarn et al, il existe un effet dose chez les patients utilisant des posologies élevées de thérapie orale combinée (OR 1,4; IC à 95 % : 1,0-2,0) (68).

Concernant les médicaments cardiovasculaire, McGwin et al. (69) évaluent dans une étude cas-témoin l'association entre les accidents de la route et les maladies chroniques mais aussi avec les traitements des personnes âgées (plus de 65ans). Les conducteurs atteints d'une maladie cardiaque (OR = 1,5, IC à 95 % : 1,0, 2,2) ou d'un accident vasculaire cérébral (OR = 1,9, IC à 95 % : 0,9, 3,9) sont plus susceptibles d'être impliqués dans des accidents de la route. De plus, l'utilisation d'inhibiteurs enzymatiques de conversion de l'angiotensine (OR = 1,6, IC à 95 : 1,0, 2,7) et d'anticoagulants (OR = 2,6, IC à 95 % : 1,0, 73) est associée à un risque accru

d’accident de la route chez les personnes de plus de 65 ans. Cette association n’est pas démontrée pour les inhibiteurs calciques et les vasodilatateurs.

Une étude québécoise utilisant les données de l’Assurance Maladie et les rapports d’accidents des assurances montre qu’il n’y a pas d’association entre la prise de warfarine et le risque d’accident de la circulation (70).

Concernant les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), MacGwin et Al. (69), cités ci-dessus, montrent qu’il existe un risque d’être impliqué dans un accident de la route chez les patients utilisant des AINS (OR = 1.7, 95% CI 1.0, 2.6). Engeland et al.(50) étudient le risque pour un conducteur d’être impliqué dans un accident de la route. Pour cela, ils collectent les informations provenant des prescriptions, des accidents de la route et des décès à partir de registres de la population. L'incidence des accidents des personnes exposées a été comparée à l'incidence des non exposés, par le ratio standardisé d'incidence (SIR). Le risque d’être impliqué dans un accident augmente significativement avec les AINS (SIR=1.5 [1.3-1.9]). Une seconde étude évalue l’influence des AINS (bromfenac) et opioïdes (oxycodone/paracétamol) sur les capacités à conduire (71). Cette étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo est réalisée sur 30 volontaires sains. Selon les auteurs, ces deux médicaments ne modifient pas significativement les capacités à conduire. Cependant, les patients rapportent une augmentation de la sédation et que la prise d’oxycodone/paracétamol demande un effort plus important pour la conduite de véhicule.

C. Classification européenne

En 2019, les états membres européens ont été sollicités sur leur réglementation en vigueur concernant les médicaments et la conduite automobile. 23 pays ont répondu aux trois questions suivantes :

- « Avez-vous une liste de médicaments pouvant influencer la conduite automobile ? »

- « Avez-vous une liste de médicaments avec un pictogramme automobile (si la précédente liste est différente »
- « Quel système de classification est utilisée pour évaluer le niveau de risque (si différent du projet DRUID) ? »

Sur les 23 état membres de l'UE (Union Européenne) :

- 8 (35%) ont une liste de médicaments identifiés comme pouvant influencer la conduite automobile dont 4 (17%) pays ont des listes non officielles
- 4 (17%) pays ont un pictogramme automobile, à savoir le Portugal, la Norvège, l'Espagne et la Slovénie. De plus 2 (1%) pays ont un pictogramme non officiel (Figure 11)
- 8 (35%) pays ont un système de classification dont 2 pays utilisent le système de classification proposée par le groupe DRUID (Figure 12)

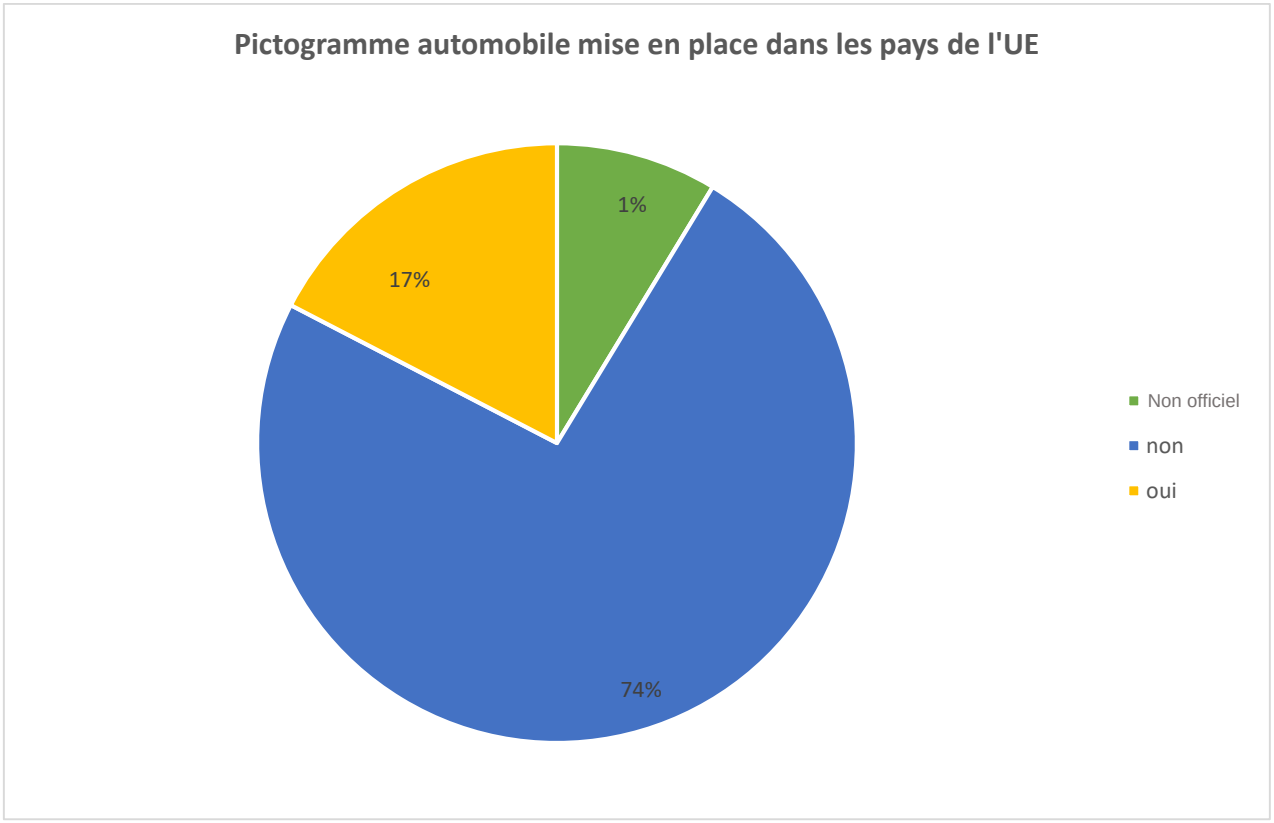


Figure 11: Pourcentage de pays européens ayant mis en place un pictogramme automobile

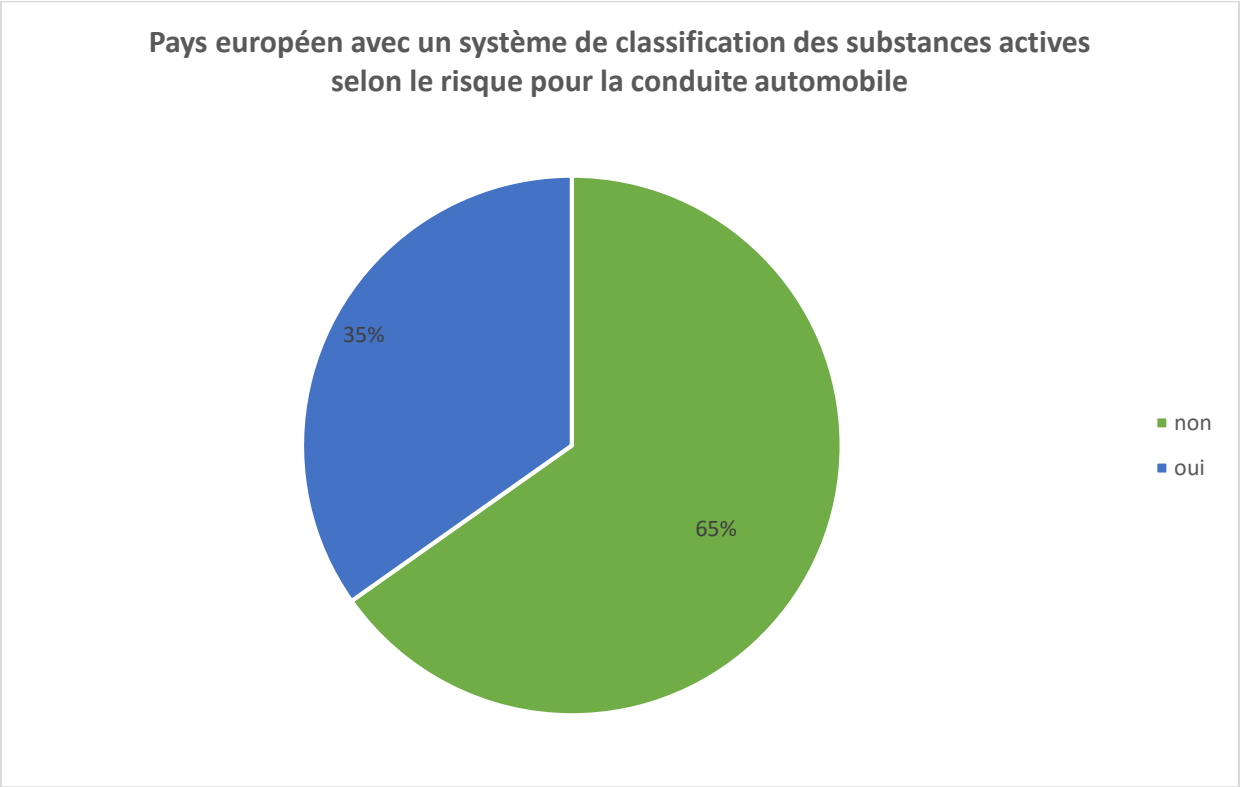


Figure 12: Pourcentage de pays européens avec un système de classification des substances actives selon leur risque pour la conduite automobile

Parmi les quatre pays ayant une liste non officielle, deux pays n'ont pas communiqué leur liste ni publié sur leur site officiel (Grèce et Autriche). Deux pays, la Belgique et la Slovénie, ont publié une liste non-exhaustive de classe pharmacologique altérant la conduite.

Concernant les pictogrammes non officiels, ils correspondent à :

- Un sticker apposé par le pharmacien pour les Pays-Bas et représentant un triangle jaune associé à un message alertant sur le risque pour la conduite
- Des symboles décrits ci-dessous pour la Pologne :
    - Pictogramme semblable au panneau routier "entrée interdite" (Ɵ): pour les substances actives ayant une influence importante sur la conduite automobile entrainant une interdiction de conduire pendant 24h

- Pictogramme avec le symbole d'interdiction (Δ) : pour les substances actives dont le dosage et la voie administration peuvent potentiellement influencer les capacités à conduire et nécessiter une attention particulière

La Suède a retiré depuis 2005 le pictogramme avertissant d'un risque pour la conduite (un triangle rouge) car il était utilisé de façon « incohérente ». Ce pictogramme a été remplacé par un texte apposé sur toutes les boîtes de médicaments (sauf ceux qui ne nuisent pas clairement à la conduite comme les topiques) au-dessus duquel est indiqué si le médicament peut altérer ou non la capacité à conduire un véhicule. Voici le texte en anglais présent sur les conditionnements des médicaments :

"You are responsible for judging whether you are fit to drive motorized vehicles or carry out work that needs focused attention. One of the factors that can affect your abilities in these respects is the use of medicines due to their effects and/or side effects. Therefore, read all the information in this package leaflet for guidance. Discuss the matter with your doctor or pharmacist if you are unsure."

Ce texte indique qu'il est important pour le patient d'évaluer leur capacité à conduire et à utiliser des machines et qu'il en est responsable. C'est pourquoi il doit lire la notice avant utilisation et si besoin en discuter avec un professionnel de santé.

Dans un second temps, les substances actives ayant une influence pour la CAUM listées dans les pays européens (le Portugal, la Norvège et l'Espagne) sont comparées aux trois niveaux de risque française (cf. Figures 13,14 et 15).

Actuellement en France, les arrêtés de 2008 et 2017 établissent la liste des substances actives selon leur niveau de risque sur la conduite automobile. On dénombre au total 592 substances actives :

- 220 de niveau 1 (plus 4 selon la quantité d'alcool contenu)
- 300 de niveau 2
- 68 de niveau 3

Figure 13: Comparaison du nombre de substances actives listé chez les états membres européens par rapport au niveau 1 Français

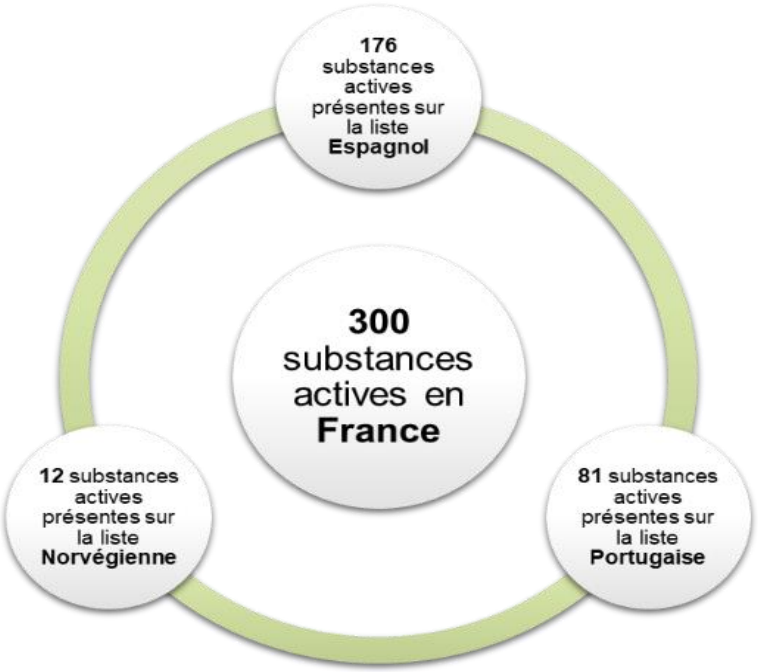


Figure 14: Comparaison du nombre de substances actives listé chez les états membres européens par rapport au niveau 2 Français

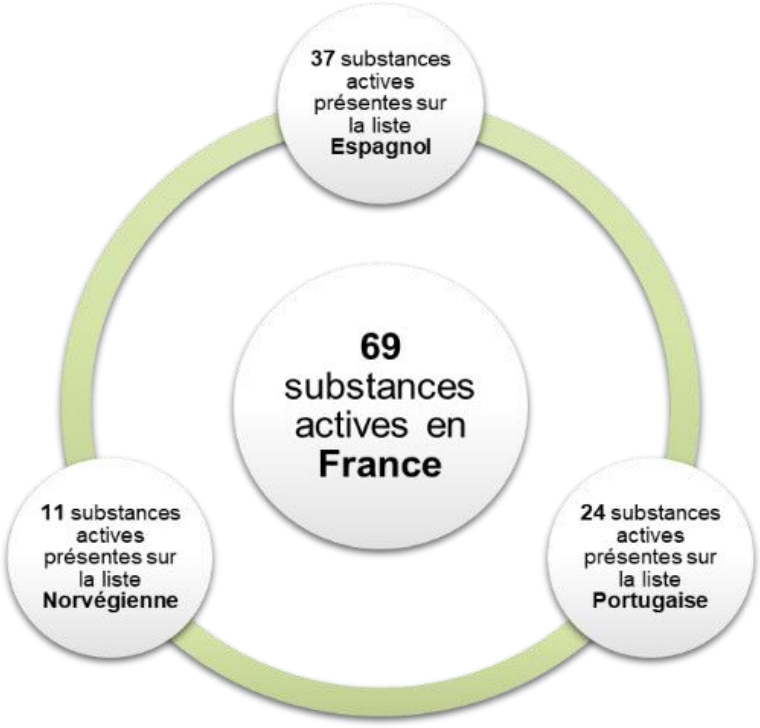


Figure 15: Comparaison du nombre de substances actives listé chez les états membres européens par rapport au niveau 3 Français

On observe que les substances actives de niveau 2 et 3 sont les plus représentées dans les pays européens possédant un pictogramme automobile.

De plus, on observe une hétérogénéité des classifications européennes malgré les recommandations et travaux européens (projet DRUID) ou mondiaux (ICADTS)

D. BNPV

Les données de vigilance utilisées dans l'étude PICTure sont issues, en autre, de la BNPV et permettent de consolider les résultats de l'analyse.

1. Détection automatisée du signal

Une détection de signal est réalisée sur la BNPV qui a permis d'identifier 4 833 signaux potentiels. Les molécules ressorties sont pour les majorités retrouvées dans les arrêtés de 2008 (10) et 2017 (12) et concernent principalement des médicaments de niveaux 2 comme le décrit le Tableau 7.

Tableau 6: Description des niveaux de risque des substances actives issues de la détection de signal réalisée sur la BNPV (%)

Niveau de risque	Nombre occurrence (%)
Niveau 1	13%
Niveau 2	41%
Niveau 3	9%
Sans niveau	37%

Les médicaments de niveau 3 sont minoritaires dans cette détection signal et ne représentent que 9%.
Les molécules sans niveau appartiennent majoritairement aux classes : J01 « Antibactériens à usage systémique », J05 « Antiviraux à usage systémique », L01 « Antinéoplasiques » et L04 « Immunosuppresseurs ».

Les dix principales classes ATC avec la plus grande disproportionnalité (IDX <3000) sont décrites dans le Tableau 8 ci-dessous :

Tableau 7 :Principales classe ATC avec la plus grande disproportionnalité issues de la détection de signal réalisée sur la BNPV

	Classe ATC	Niveau de risque	Occurrence	Total
N05	PSYCHOLEPTIQUES	Niveau 2	20	43
		Niveau 3	23	
N02	ANALGESIQUES	Niveau 1	5	28
		Niveau 2	23	
N03	ANTIEPILEPTIQUES	Niveau 2	16	19
		Niveau 3	3	
N04	ANTIPARKINSONIENS	Niveau 2	10	10
A10	MEDICAMENTS DU DIABETE	Niveau 2	14	16
		Sans niveau	2	
J01	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	Niveau 1	3	9
		Niveau 2	3	
		Sans niveau	3	
N06	PSYCHOANALEPTIQUES	Niveau 2	9	9
H03	MEDICAMENTS DE LA THYROIDE	Sans niveau	9	9

N01	ANESTHESIQUES	Niveau 2	1	9
		Niveau 3	8	
G02	AUTRES MEDICAMENTS GYNECOLOGIQUES	Sans niveau	8	8
M03	MYORELAXANTS	Niveau 2	4	8
		Niveau 3	4	

Parmi les antidiabétiques, deux molécules sont sans niveau : acarbose et metformine associés tous deux au PT « hypoglycémie ». Les autres molécules de cette classe sont de niveau 2.

Parmi les antibactériens à usage systémique, deux molécules sont sans niveau : amikacine associé au PT « surdité » et ciprofloxacine associé aux PTs « état confusionnel » et « hallucination ». Une substance active appartenant aux quinolones est associée également au PT « état confusionnel » avec une forte disproportionnalité et est listée en niveau 2 selon l'arrêté de 2008 (10). Une molécule appartenant à la classe des « Médicaments de la thyroïde », la lévothyroxine, qui est actuellement sans niveau de risque, est associée à 9 PTs. Une molécule appartenant à la classe « Autres médicaments gynécologiques », le dispositif intra-utérin (DIU) associé à la progestérone, est également sans niveau, est associée à 8 PTs. Parmi les myorelaxants seules deux molécules sont de niveau 2 : baclofène associé à trois PTs et tétrazepam associé à un PT.

Une seconde détection de signal est réalisée avec le PT « conduite altérée » : deux molécules ressortent avec une forte disproportionnalité, à savoir le zolpidem et la lévothyroxine.

2. Analyse des narratifs

337 narratifs issues des fiches CIOMS de la BNPV sont analysés afin d'identifier les cas d'accident de la voie publique mettant en cause un médicament. Sur ces 337 cas, 148 (44%) relatent dans le narratif un accident de la route probablement lié à un médicament. Seuls cinq cas sont codés avec le PT « accident de la voie publique »

dont quatre évalués comme graves. Les médicaments évalués comme suspects dans ces cinq cas avec le PT « accident de la voie publique » sont des médicaments de la classe ATC du « Système nerveux » listés dans l'arrêté de 2017.

V. DISCUSSION

A. Avantages et limites de l'étude PICTure

1. Impact général

L'étude PICTure a permis de faire un état des lieux concernant les pictogrammes automobiles en France mais aussi au niveau Européen. Mais l'objectif premier est la réévaluation du niveau de risque des médicaments commercialisés en France concernant la conduite de véhicule et l'utilisation de machine. L'évaluation du niveau de risque d'une substance active est le résultat du croisement de quatre sources de données : les données de pharmacovigilance, la littérature dont des études pharmaco-épidémiologiques, les données réglementaires et la consultation des états membres européens. Cette évaluation a également pris en compte la classe pharmacologique des médicaments. Ces sources sont complémentaires et leur croisement permettent d'évaluer le risque des médicaments pour la CAUM. Cette méthodologie se rapproche de la méthode capture-recapture utilisée en épidémiologie qui croise plusieurs sources d'information. Cette méthode est utile à l'évaluation de l''exhaustivité et la représentativité des systèmes de surveillance et des registres (72). La diversité et la complémentarité des données utilisées pour cette étude permet une analyse poussée permettant de proposer diverses mesures dont une nouvelle classification par classe pharmacologique.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit est une source officielle mise à jour régulièrement permettant de recueillir des données tant sur la sécurité du médicament que sur la pharmacologie, la pharmacocinétique ou les modalités d'administration. Les

données de sécurité du RCP ont été confrontées aux résultats de la détection de signal et de l'analyse des narratifs des cas issus de la BPNV. Les données de pharmacovigilance et notamment la détection de signal réalisée sur la BPNV, permettent de recueillir des données de sécurité en vie réelle et de détecter des effets indésirables connus ou non depuis la mise sur le marché. Elle permet d'analyser un nombre important de médicaments grâce une méthode statistique afin d'identifier une association potentielle entre un médicament et un évènement indésirable. Les signaux potentiels résultant de cette analyse concernent majoritairement des médicaments déjà listés en France selon les arrêtés de 2008(10) ou 2017(12).

L'étude CESIR-A (18) est l'une des plus importantes études pharmaco-épidémiologique menée à ce jour en France avec plus de 70 000 conducteurs impliqués dans un accident corporel sur une période de 3 ans (2005 à 2008). C'est aussi la première étude de ce type qui permet de comparer les consommations de médicaments chez les conducteurs responsables et non responsables d'accidents (73) . Cette étude montre notamment une association significative entre le risque d'être impliqué dans un accident de la route et la prise de médicament de niveau 2 ou 3. Parmi les sources utilisées aucune information sur la consommation de drogues illicites n'était disponible mais le taux d'alcoolémie était disponible dans les rapports de police et a été pris en compte. L'analyse de la littérature a permis de conforter nos résultats concernant de grandes classes pharmacologiques.

Nos résultats sont également comparés à la réglementation des autres pays européens concernant les médicaments et la conduite de véhicule. Les médicaments listés dans les autres pays sont majoritairement ceux de niveau 3 et 2 mais une minorité de pays possèdent une classification malgré les recommandations du projet DRUID(13).

Cette analyse présente également certaines limites :

- Les données de la littérature sont majoritairement des études non françaises, exceptée l'étude CESIR-A. Nos résultats se sont donc appuyés sur cette étude pharmaco-épidémiologique française, cependant elle utilise des données datant maintenant de plus dix ans (2005-2008)
- Des données toxicologiques auraient pu être intégrées à notre analyse grâce, par exemple, à des données issues d'un établissement hospitalier. Cependant, toutes

les molécules ne sont pas dosables et les données provenant des hôpitaux concernent majoritairement des cas graves d'accident de la route ayant causés des dommages corporels.

Cette étude a aussi mise en lumière les limites des sources utilisées telles que les problèmes de dysharmonie de codage dans base nationale de pharmacovigilance, l'hétérogénéité des informations réglementaires entre princeps et générique ou au sein d'une même classe, des résultats contradictoires entre plusieurs études, détaillés ci-dessous.

La détection de signal est une étude de disproportionnalité qui permet d'analyser de potentiels signaux de sécurité. Ce signal ne représente qu'une anomalie statistique devant être analysée et croisée avec d'autres données cliniques. Ces résultats sont donc croisés avec d'autres sources de données permettant de confirmer ou infirmer l'ajout ou la suppression d'un niveau de risque pour chaque substance active. La méthodologie utilisée pour réaliser la détection de signal ne s'est pas limitée au seul PT « accident de la voie publique » mais à plusieurs PTs identifiés pouvant influencer les capacités à conduire un véhicule. L'analyse des narratifs montre une disparité sur le codage des effets indésirables ayant entrainés un accident. Ces résultats confortent notre méthodologie par la recherche, dans nos différentes sources de données, des effets indésirables pouvant impacter la conduite automobile plutôt que de se limiter à un seul PT « accident de la voie publique ». A noter que ce PT est également associé au LLT (Lowest Level Term) « Piéton victime d'un accident impliquant un véhicule motorisé » qui permet donc d'inclure dans notre analyse les piétons.

L'une des limites des données de pharmacovigilance est le biais d'information. En effet, les données issues de des bases de pharmacovigilances dépendent des informations déclarées par le notificateur et sont donc non exhaustives (74). Certains facteurs comme la médiatisation d'un événement peuvent augmenter le taux de notification (biais de notoriété) comme le montre le signal avec la lévothyroxine et avec le DIU (Dispositif intra-térin) contenant de la progestérone. Mais la principale limite est la sous-notification des effets indésirables. Ainsi seuls 5 % à 10 % des effets indésirables médicamenteux seraient notifiés(74). Ce qui montre qu'il est nécessaire de coupler ces résultats avec des études pharmaco-épidémiologiques comme CESIR-A(18). Afin d'améliorer l'exploitation des données de la BNPV, les documents

éducationnels destinés aux professionnels de santé pourraient les sensibiliser à la déclaration d'évènements indésirables suspectés d'avoir entrainé un accident de la voie publique.

Afin de conforter nos résultats, nous nous sommes appuyés sur les résultats de CESIR-A(18). Cette étude pharmaco-épidémiologique de grande ampleur présente également certaines limites :

- Les blessés non graves sont sous notifiés. En effet, la police aurait tendance à signaler les accidents les plus graves. De même, dans notre analyse des narratifs des cas de la BNPV, ceux codés avec le PT « Accident de la voie publique » sont pour la majorités des cas graves (4 cas sur 5).
- La sous-notification des accidents impliquant un seul véhicule et les cyclistes
- Ne prend pas en compte l'automédication puisque cette étude utilise les données de l'assurance maladie

Afin de compléter ces résultats nous avons utilisés des données réglementaires et notamment les données du RCP qui ont été difficiles à analyser du fait du manque d'harmonisation des mentions de la section 4.7 « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ». Les informations fournies dans le RCP sont régies par un guide européen, le Guide RCP (75), qui définit clairement les libellés à apposer dans la section 4.7 « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ». Nos résultats montrent que :

- Des disparités subsistent entre princeps et génériques qui pourraient entrainer des confusions pour le patient lors de la substitution
- Les informations de la section 4.7 sont peu explicites sur la conduite à tenir. Et la majorité des molécules commercialisées ne suivent pas les recommandations de l'EMA.

Un rappel aux industriels pourrait être diffusé sur les mentions à indiquer dans la section 4.7 du RCP et l'harmonisation des informations entre princeps et générique. Ce soucis d'harmonisation du RCP ne dépend pas uniquement de l'ANSM mais est un problème européen puisque de nombreuses molécules commercialisées en France

ont une AMM centralisée. Il est donc important de continuer ce travail d'harmonisation en faisant remonter ces informations à l'EMA.

Au niveau européen, la méthodologie proposée par le groupe DRUID(13) prend en compte la fréquence d'apparition de l'effet indésirable pour déterminer le niveau de risque d'un médicament. Les effets indésirables rares sont classés en catégorie 0 mais sont mentionnés dans la notice patient. Il semble nécessaire de compléter cette information par l'impact clinique de l'effet indésirable sur la capacité à conduire. Cette notion de fréquence ne devrait pas primer sur l'impact de l'effet indésirable mais est une façon de prioriser les actions à mener.
Malgré cette méthodologie standardisée proposée par le groupe DRUID, la stratégie de catégorisation du risque n'est pas harmonisée au niveau européen. Les pays possédant une liste de médicaments à risque et ceux ayant un pictogramme sont minoritaires (seuls 26% des pays). Les pays européens n'ont pas d'obligation d'apposer des pictogrammes sur les conditionnements ni de publier une liste de médicaments à risque. Seuls le RCP et la notice patient donnent des informations à ce sujet pour les pays n'ayant pas de liste.

Bien que l'étude PICTure s'est inspirée du projet DRUID en utilisant les données du RCP et de la littérature, notre méthodologie diffère sur plusieurs points :

- La prise en compte de tous les effets indésirables quelques soient leur fréquence
- La réalisation d'une détection de signal sur la BNPV qui appuie nos résultats ainsi que la recherche qualitative de cas d'accident de la route
- Les concentrations d'éthanol dans les médicaments ont été prises en compte
- Une classification par classe pharmacologique

2. Impact sur l'arrêté des pictogrammes

Actuellement en France circule deux modèles de pictogrammes : le pictogramme unique (8) (Figure 1) et les trois pictogrammes automobiles définis selon l'arrêté de 2008 (10). Ce pictogramme unique a pu être apposé sur les boîtes de médicaments

non listés dans les arrêtés de 2008(10) ou 2017(12) sans mise à jour de ces textes de lois et permet ainsi d'alerter le patient sur le risque. La réévaluation des substance actives ayant un impact sur la CAUM permet ainsi d'harmoniser les pictogrammes sur le territoire Français en mettant à jour l'arrêté. De plus, une catégorisation par classe pharmacologique permettrait aux nouvelles molécules mise sur le marché après publication du futur arrêté, de posséder un pictogramme automobile sans une nouvelle mise à jour du texte de loi.

Cette réévaluation concernant les effets des médicaments sur la CAUM touche essentiellement des médicaments de niveaux 1, 2 et sans niveau. Cela peut s'expliquer par le fait que les médicaments de niveau 3 sont des médicaments de la classe ATC du système nerveux qui ont été réévalués en 2017. Au vu des résultats présentés dans l'étude CESIR(5), des données réglementaires, de la BNPV et selon les classifications des états membres européens, nous nous interrogeons sur la pertinence de conserver trois niveaux de risque. La suppression du niveau 1 permettrait de recentrer les actions sur les substances les plus à risque et de diffuser un message plus pertinent aux patients et aux professionnels de santé. Le message accompagnant le pictogramme de niveau 1 indique de ne pas conduire sans avoir lu la notice. Cette information ne semble pas donner d'information concrète sur la conduite à tenir comme le montre les résultats de la thèse grenobloise sur le sujet (3). La prévention passe par une information adaptée et pertinente aux patients et aux professionnels de santé. Les médicaments évalués en niveau 2 pourraient être accompagnés d'un message indiquant de prendre conseil systématiquement auprès d'un professionnel de santé avant de conduire. Pour les médicaments de niveau 3, le message « Attention, danger : ne pas conduire » semble être efficace et compris par les patients comme le montre la thèse grenobloise(3). Afin que les nouveaux pictogrammes soient compris par les patients et professionnels de santé, il serait intéressant de mettre en place une consultation publique en présentant plusieurs modèles de pictogramme avec de nouveaux libellés. Les nouveaux pictogrammes devraient aussi intégrer les différentes catégories de moyen de transport. En effet, les effets indésirables ne touchent pas uniquement les automobilistes mais s'appliquent aussi aux cyclistes, aux piétons, aux trottinettes et aux conducteurs de machine. Des exemples de pictogrammes que nous proposons sont présentés ci-dessous (Figure 16 et 17).

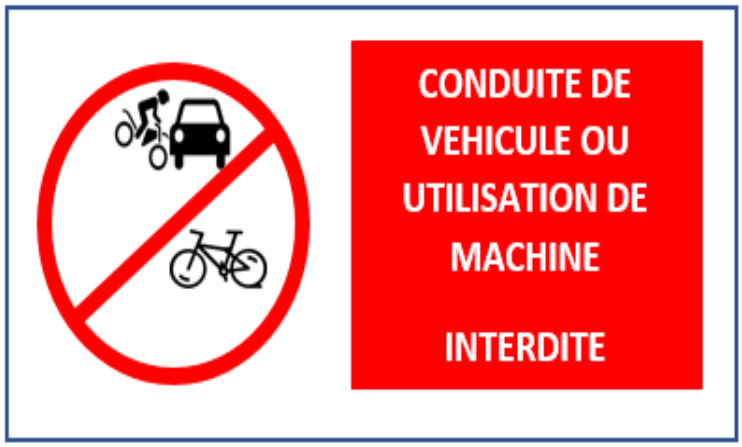


Figure 16: Proposition de pictogramme automobile de niveau 3

Figure 17: Proposition de pictogramme automobile de niveau 2

L'arrêté concernant les pictogrammes automobile devrait également renvoyer vers l'arrêté de 2005(7) concernant la liste des affections médicales incompatibles avec la conduite. Dans notre analyse nous avons tenté de croiser les données de l'arrêté portant sur les affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire ou pouvant donner lieu à la délivrance de permis de conduire de durée de validité limitée définie par l'arrêté du 21 décembre de 2005(7). Cependant

cette liste ne donne pas une liste exhaustive de pathologies mais est présentée par classe d'affection donnant des informations majoritairement sur des symptômes tels que la somnolence ou altération de l'acuité visuelle. Cette liste est difficilement transposable à la classification ATC qui est une donnée commune à nos différentes sources. L'étude CESIR(18) a pris en compte les pathologies chroniques des conducteurs dans leur analyse et n'a pas montré de facteur de confusion entre la pathologie et le médicament. Il serait tout de même intéressant de rajouter dans l'arrêté de 2005 (7) sur les affections médicales, dans le paragraphe concernant les médicaments, de se référer à l'arrêté listant les médicaments à risque.

3. Impact sur les documents éducationnels

Afin de réduire le risque que représente les médicaments pour la CAUM, l'information et la communication auprès des patients et des professionnels de santé est un axe majeur à développer. Ainsi des documents éducationnels à destination des professionnels de santé et des patients seront mis à jour avec les nouvelles données issues de cette étude. L'ANSM n'est pas la seule autorité à travailler sur cette thématique et à mettre en place des campagnes de communication. Des actions communes ont été mises places entre les différents acteurs tels que la Délégation à la Sécurité Routière (DSR), l'Ordre Nationale des Pharmaciens (CNOP), Direction Générale de la Santé (DGS) (76),(77).

Bien que tout professionnel de santé a pour devoir d'informer leurs patients sur les risques que présente leur traitement, un document éducationnel permettrait de les guider sur les messages clés à délivrer. Le premier message concerne les interactions en cas de polymédication. A ce jour, nous avons peu de données concernant les interactions médicamenteuses et le risque d'accident de la route. Seul CESIR(18) a pris en compte le nombre de médicaments de niveau 2 et 3 consommés le jour de l'accident mais ne comptabilise pas les médicaments de niveau 1. Nous nous interrogeons donc sur le potentiel surrisque que peut entrainer la prise de médicaments de différents niveaux de risque. La prise de deux médicaments de niveaux 1 pourrait entraîner un risque pour la conduite de niveau 2 impliquant des mesures plus importantes pour le patient telle que l'interdiction de conduire. Ce risque

est d'autant plus important chez les personnes âgées qui sont souvent polymédiqués. C'est pourquoi, il est important, lors de la délivrance et la prescription de médicament, de demander au patient l'ensemble des médicaments pris. Dans le cas de la prise de plusieurs médicaments de différents niveaux, le patient devrait agir en fonction du niveau le plus élevé. Il serait intéressant d'ajouter ce type d'information et cette notion d'interaction dans les documents éducationnels destinés aux professionnels de santé et aux patients. Cette sensibilisation passe également par l'éducation des patients par les professionnels de santé et les autorités de santé.

Le second message concerne le risque accru d'être impliqué dans un accident de la route à certaines étapes clés du traitement, telles que les périodes d'initiation, de modification du traitement, ou à l'arrêt (syndrome de sevrage). Ce risque est notamment décrit pour les antidépresseurs dans la littérature (44) mais est également mentionné dans la section 4.7 du RCP pour d'autres classes pharmacologiques. Afin de réduire ce risque, le patient pourrait attendre quelques jours afin d'évaluer sa tolérance au traitement puis demander l'avis d'un professionnel de santé avant de prendre le volant selon le niveau risque. Cette notion « d'étape clé » pourraient être évoquer lors des séances d'éducation thérapeutique pour les pathologies chroniques.

Par ailleurs, un guide d'évaluation interne à l'ANSM a été réalisé afin d'aider à l'évaluation du niveau de risque des nouvelles molécules appartenant à une nouvelle classe pharmacologique (Annexe 6).

B. Principales classes pharmacologiques identifiées

Le croisement des différentes sources de données a mis en exergue des classes pharmacologiques décrites ci-après. A noter que dans la littérature seules quelques classes pharmacologiques sont décrites : les benzodiazépines, les opioïdes, les antidépresseurs, les antidiabétiques, antihistaminiques, les AINS, les anticoagulants décrites ci-dessous. Nous avons identifié également d'autres classes pouvant être listées dans le prochain arrêté.

1. Médicaments du système nerveux

La classe des benzodiazépines (hypnotiques, anxiolytiques ou anticonvulsivants) est la plus décrite dans la littérature concernant leurs effets sur les capacités à conduire. Le risque que représente cette classe pour la CAUM a été réévalué en 2017 suite aux résultats de l'étude CESIR-A(18) comme étant de niveau 3. L'analyse des réglementations des pays européens possédant une liste de substances actives altérant nos capacités à conduire sont tous alignés sur le risque que représente cette classe. Ce résultat est conforté par les données de la DAS BNPV. Cette classe n'a donc pas changé de niveau de risque et reste en niveau 3.

Les données de la littérature concernant les effets des antidépresseurs sur la conduite sont différentes selon la classe pharmacologique. L'association entre le risque d'accident et les ISRS a été démontrée dans plusieurs études à l'inverse des antidépresseurs tricycliques. Une étude souligne une association notamment lors de l'initiation du traitement (44). La détection de signal a montré une forte disproportionnalité pour les molécules appartenant à la classe ATC N06 « Psychoanaleptiques ». De plus, seuls 22% (5/23) pays européens possèdent une liste de médicaments à risque incluant les antidépresseurs dont deux pays ne faisant pas de distinction entre les différentes classes pharmacologiques. En France actuellement, ces médicaments sont de niveau 2 selon l'arrêté de 2017. Cette classe ne change donc pas de niveau de risque et reste en niveau 2. A noter que le tramadol, actuellement de niveau 2, a une activité antidépresseur de par son mécanisme d'action. Il inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine et possède donc un mécanisme d'action similaire à celui des antidépresseurs.

Les opioïdes sont actuellement de niveau 1 uniquement pour les spécialités contenant moins de 20 mg de codéine. Au-dessus de 20 mg de codéine, ils sont de niveau 2 ou 3 en France. La littérature, dont l'étude CESIR (18), rapporte une association entre la consommation d'opioïdes analgésiques et le risque d'être impliqué dans un accident de la voie publique sans précision sur la dose utilisée. Les cinq des pays européens ayant une liste mentionnent également cette classe. Les données de pharmacovigilance convergent vers ce même résultat. La réévaluation de cette classe

est encore en discussion puisqu'elle comprend aussi le lopéramide qui est un agoniste opioïde utilisé comme anti-diarrhéique. Mais les données actuelles seraient en faveur de les classer en niveau 2 afin que le patient prenne un avis avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Les antiépileptiques sont actuellement de niveau 2, exceptés les benzodiazépines qui sont en niveau 3 en France. L'étude CESIR (18) montre une association entre ces médicaments et le risque d'être impliqué dans un accident de la route. Tous les pays européens possédant une liste de médicaments à risque (22%) mentionnent cette classe. Les résultats de la détection du signal convergent vers la même conclusion, à savoir que cette classe présente un risque pour la CAUM. La législation concernant les affections médicales (7) et la conduite ne contre-indique pas la conduite mais de nombreuses de mesures doivent être prises avant de prendre le volant. De plus, ce texte de loi ne décrit pas les différents effets des antiépileptiques sur nos capacités à conduire. Il a donc été décidé de les laisser en niveau 2.

Les anticholinergiques et les dopaminergiques sont actuellement listés en niveau 2 ou 3 pour les collyres selon les arrêtés de 2008 et 2017. L'étude CESIR (18) montre une association entre ces médicaments et le risque d'être impliqué dans un accident de la route. Tous les pays européens possédant une liste de médicaments à risque (22%) mentionnent cette classe. Et les résultats de la détection du signal convergent vers la même conclusion. Il a donc été décidé de garder les mêmes niveaux de risque pour ces classes soient en niveau 2 ou 3 pour les collyres.

L'arrêté de 2005 (7) mentionne également que la conduite est incompatible en cas de consommation régulière ou de dépendance aux drogues. Le cannabis thérapeutique et notamment le dronabidol, THC synthétique (tétrahydrocannabinol) est commercialisé en France, mais sa prescription est soumise à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. Le comité scientifique mis en place par l'ANSM (Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) dénommé "Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France") a émis un avis favorable à son utilisation pour certaines indications (78) mais exclut la voie d'administration fumée au vue des risques pour la santé. Des précautions d'emplois sont publiées sur le site de l'ANSM (79) dont l'une d'elle met en garde sur

l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines lors de son utilisation. Une étude française (80) observe que le cannabis fumé altère nos capacité à conduire chez les fumeurs occasionnels ou chroniques. Les effets du cannabis sur la conduite sont observés également avec le dronabidol (81). Aucun signal potentiel n'est ressorti avec cette molécule dans la BNPV. Cependant le RCP du dronabidol alerte sur ce risque. La section 4.7 relative à la conduite indique que ce médicament a « une influence majeure » sur nos capacités à CAUM et la section 4.8 mentionne des effets indésirables très fréquents tels que : la somnolence, la fatigue, la léthargie. Les médicaments en ATU n'ont pas de pictogramme automobile. C'est donc par le biais de document éducationnel et par les professionnels de santé que le patient peut être averti de ce risque. Des évolutions réglementaires seraient nécessaires afin d'intégrer tous les médicaments à base de cannabis ou cannabinoïde à la liste de l'arrêté régissant les pictogrammes automobiles.

2. Médicaments Hors Système Nerveux

a) Classes décrites dans la littérature

Les antidiabétiques tels que les insulines, les glinides et les sulfamides sont actuellement de niveau 2 en France. Tandis que seuls 9% (2/23) pays européens mentionnent un risque pour la conduite en cas d'hypoglycémie sous antidiabétique. Les données de la littérature convergent vers le même résultat notamment pour les insulines. L'arrêté de 2005 concernant les affections médicales incompatibles avec la conduite (7) comporte deux paragraphes sur les antidiabétiques mentionnant qu'un conducteur sous antidiabétique susceptible de provoquer une hypoglycémie doit comprendre ce risque et le maîtriser. Dans le cas contraire, le permis de conduire peut ne pas être délivré, maintenu ou renouvelé. Cette classe présente donc un risque lié à ces effets indésirables en cas de mauvais contrôle de la glycémie. Il est donc nécessaire d'éduquer le patient sur sa pathologie et ses traitements afin de réduire ce risque. Les hypoglycémiants restent classés en niveau 2 afin que le patient se rapproche d'un professionnel de santé capable d'évaluer si le patient comprend son traitement et est capable de prendre les mesures adéquates, si besoin, afin de réduire la survenue d'hypoglycémie.

Les antihistaminiques de 1ère ou 2nde générations sont de niveau 1 ou 2, voire sans niveau pour les nouvelles molécules commercialisées après 2008. Trois pays européens mentionnent un risque avec les antihistaminiques de 1ère génération et un quatrième pays ne précise pas de catégorie. Au niveau de la littérature, les données sont également discordantes. Une revue de la littérature (61) conclut que les antihistaminiques de première génération modifient significativement nos capacités à conduire et que les antihistaminiques de seconde génération influent également nos capacités mais de façon variable selon la dose administrée. Les résultats de la détection de signal montrent une faible disproportionnalité pour les antihistaminiques de 1ère et 2nde génération associés à l'effet indésirable « somnolence ». Cependant la somnolence est listée dans la section 4.8 « Effets indésirables » du RCP avec un fréquence d'apparition comprise entre 1% et 10% % ce qui correspond à un effet fréquent selon la classification en vigueur dans les RCP. La section 4.7 sur la conduite automobile des molécules de 2nde génération mentionne que l'effet est négligeable mais qu'il convient d'évaluer la réponse individuelle afin d'identifier les sujets à risque. Les résultats présentés penchent en faveur d'homogénéiser le niveau de risque en niveau 2.

Certains anti-inflammatoires non stéroïdiens sont actuellement de niveau 1 en France et ne sont pas listés en tant que médicaments à risque dans les autres pays européens. Deux études montrent qu'il existe une association entre le risque d'être impliqué dans un accident de la route et la prise d'AINS (59) (69). La détection du signal montre une très faible disproportionnalité avec les AINS. En croisant l'ensemble des données, les AINS altèrent faiblement les capacités lors de la conduite. Cette classe rester donc en niveau 1.

b) Molécules non décrites dans la littérature-Hors Système Nerveux Central

Le croisement des différentes sources de données, or littérature, a permis d'identifier des classes pharmacologiques pouvant être listées dans le prochain en niveau 2 ou 3 arrêté relatif au pictogramme automobile. Les principales classes sont détaillées ci-

après ne comprennent pas les médicaments de la classe ATC Système Nerveux détaillés dans les parties précédentes.

Ces classes concernent :

- Les anticholinergiques
- Les antagonistes dopaminergiques
- Les antagonistes opioïdes
- Les alpha-bloquants
- Les adrénolytiques
- Les antagonistes de la sérotonine (5-HT3)
- Les antibiotiques : macrolides, quinolones, tétracyclines
- Les dérivés azolés
- Les immunosuppresseurs : anticalcineurines
- Les antinéoplasiques tels que : agents alkylants, antimétobolites, antimitotiques (vinca-alcaloides et taxanes), inhibiteurs de la topoisomérase, anthracyclines, platines, inhibiteurs de la tyrosine kinase
- Les antiviraux comme l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
- Les rétinoïdes
- Les anticorps monoclonaux

Les arguments en faveur ou non d'un pictogramme automobile ainsi que le niveau de risque proposé sont présentés dans l'Annexe 7.

VI. CONCLUSION

L'effet des médicaments sur les capacités à conduire reste un sujet d'actualité, faisant encore aujourd'hui des victimes sur les routes malgré la présence de pictogramme sur les boîtes de médicaments, les documents éducationnels et les communications faites par l'ANSM et les autres acteurs tels que DGS, DSR et le CNOP. Les arrêtés définissant le niveau risque des substances actives pour la conduite de véhicule et l'utilisation de machine n'ont pas été mis à jour depuis 2008 (10) et 2017 (12) pour les médicaments du système nerveux. Actuellement en France, circule des pictogrammes automobiles avec trois niveaux de risque mais aussi le pictogramme unique (8). Il est donc nécessaire d'actualiser cette liste en réévaluant le risque des molécules commercialisées en France mais aussi d'harmoniser les pictogrammes automobiles sur notre territoire.

L'étude PICTure évalue le risque des médicaments commercialisés pour la conduite automobile et l'utilisation de machine en utilisant quatre sources de données. L'analyse de ces différentes sources a permis d'aboutir à plusieurs propositions d'action tant sur le plan réglementaire que sur la communication, détaillées ci-dessous :

- L'harmonisation des RCP et notamment de la section 4.7 : « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines » en suivant les recommandations de l'EMA (75)
- La mise en place de nouveaux pictogrammes associée à une réduction du nombre de pictogrammes avec deux niveaux de risque
- La mise à jour de l'arrêté relatif aux pictogrammes automobiles présenté par classe pharmacologique
- La mise à jour des documents éducationnels adaptés au public
- Une sensibilisation des professionnels de santé sur la déclaration des d'accident de la route susceptible d'être lié à un médicament aux CRPV ou via le site de l'ANSM
- Une mise en place d'une étude d'impact lorsque l'arrêté sera mis à jour

Les résultats de cette étude pourraient être également partagés au niveau européen afin d'échanger sur d'éventuelles actions communes.

Bien que l'alcool, les drogues et l'excès de vitesse représentent les causes les plus importantes d'accidents de la route, les médicaments représentent une part non négligeable. La sensibilisation des patients passe par une information claire grâce à la notice, aux pictogrammes mais également grâce au rôle des professionnels de santé. Au-delà du niveau de risque proposé, le pictogramme encourage patients et professionnels de santé à s'interroger sur les risques des médicaments, du système nerveux ainsi que les autres classes, afin de prendre les mesures adéquates avant de prendre le volant ou d'utiliser des machines. Ce travail de prévention portant sur les médicaments et la conduite automobile et l'utilisation de machine devra être poursuivi afin de réduire le nombre victime d'accidents de la route.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Observatoire national interministériel de la sécurité routière: Bilan 2018 de la sécurité routière [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: https://www.onisr.securite-routiere.interieur.gouv.fr/contenus/etat-de-l-insecurite-routiere/bilans-annuels-de-la-securite-routiere/bilan-2018-de-la-securite-routiere

2. Bilan définitif de l'accidentalité routière 2018 / Communiqués / Actualités - Ministère de l'Intérieur [Internet]. Ministère de l'Intérieure. [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: https://www.interieur.gouv.fr/Actualites/Communiques/Bilan-definitif-de-l-accidentalite-routiere-2018

3. Carra D. Niveau de connaissance des effets des médicaments sur la conduite d'engins chez les usagers et les professionnels de santé et impact des pictogrammes sur leur comportement [Internet]. Joseph Fourier Faculté de Pharmacie Grenoble; 2011. Disponible sur: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592388

4. AFSSAPS Q&A Informations sur les médicaments et la conduite automobile.pdf.

5. Gadegbeku B, Tricotel A, Contrand B, Laumon B, Salmi L-R, Lagarde E, et al. Prescription Medicines and the Risk of Road Traffic Crashes: A French Registry-Based Study. Pirmohamed M, éditeur. PLoS Medicine [Internet]. 16 nov 2010 [cité 22 janv 2019];7(11):e1000366. Disponible sur: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000366

6. La fatigue et la conduite [Internet]. Sécurité Routière. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: https://www.securite-routiere.gouv.fr/dangers-de-la-route/la-fatigue-et-la-conduite

7. Arrêté du 21 décembre 2005 fixant la liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire ou pouvant donner lieu à la délivrance de permis de conduire de durée de validité limitée.

8. Arrêté du 3 mai 1999 pris pour l'application de l'article R. 5143 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement de certains médicaments.

9. 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 | Legifrance [Internet]. [cité 4 juin 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2005/7/18/SANP0522726A/jo

10. Arrêté du 8 août 2008 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.

11. AFSSAPS_medicaments_conduite_automobile.pdf [Internet]. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/AFSSAPS_medicaments_conduite_automobile.pdf

12. Arrêté du 13 mars 2017 modifiant l'arrêté du 8 août 2008 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.

13. Ravera S, Monteiro SP, de Gier JJ, van der Linden T, Gómez-Talegón T, Álvarez FJ, et al. A European approach to categorizing medicines for fitness to drive: outcomes of the DRUID project: Medicines

and fitness to drive. British Journal of Clinical Pharmacology [Internet]. déc 2012 [cité 22 janv 2019];74(6):920-31. Disponible sur: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2125.2012.04279.x

14. ICADTS Drug List - July 2007. juill 2007;15. Disponible sur: http://www.icadts.nl/reports/medicinaldrugs2.pdf

15. presentation-section-47-effects-ability-drive-use-machines_en.pdf [Internet]. [cité 4 juin 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-section-47-effects-ability-drive-use-machines_en.pdf

16. Le système ATC-DDD_Abdel majid Belaïche [Internet]. [cité 26 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/11atc_ddd.pdf

17. Anonymous. Annex to the European Commission guideline on « Excipients in labelling and package leaflet of medicinal products for human use » [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human

18. Orriols L. Santé et insécurité routière : influence de la consommation de médicaments (Étude CESIR-A) [These de doctorat]. Bordeaux 2; 2010

19. Orriols L, Luxcey A, Contrand B, Gadegbeku B, Delorme B, Tricotel A, et al. Road traffic crash risk associated with benzodiazepine and z-hypnotic use after implementation of a colour-graded pictogram: a responsibility study: Trends in medicine use and risk of accident after an intervention. Br J Clin Pharmacol . déc 2016;82(6):1625-35.

20. Orriols L, Lagarde E. Risque d'accident de la route chez les consommateurs d'opioïdes à la suite du retrait du dextropropoxyphène en 2011. :20.

21. Née M, Avalos M, Luxcey A, Contrand B, Salmi L-R, Fourrier-Réglat A, et al. Prescription medicine use by pedestrians and the risk of injurious road traffic crashes: A case-crossover study. Redelmeier DA, éditeur. PLOS Medicine. 18 juill 2017;14(7):e1002347.

22. Montagne M. Pharmaceutical pictograms: a model for development and testing for comprehension and utility. Res Social Adm Pharm. oct 2013;9(5):609-20.

23. Ng AWY, Chan AHS, Ho VWS. Comprehension by older people of medication information with or without supplementary pharmaceutical pictograms. Applied Ergonomics . 1 janv 2017;58:167-75.

24. Sletvold H, Sagmo LAB, Torheim EA. Impact of pictograms on medication adherence: A systematic literature review. Patient Educ Couns. 31 déc 2019;

25. Wolf MS, Davis TC, Bass PF, Curtis LM, Lindquist LA, Webb JA, et al. Improving Prescription Drug Warnings to Promote Patient Comprehension. Arch Intern Med . 11 janv 2010; 170(1).

26. Monteiro SP, Huiskes R, Dijk LV, Van Weert JCM, De Gier JJ. How Effective Are Pictograms in Communicating Risk About Driving-Impairing Medicines? Traffic Injury Prevention . 25 févr 2013 [;14(3):299-308.

27. Fierro I, Gómez-Talegón T, Alvarez FJ. The Spanish pictogram on medicines and driving: The population's comprehension of and attitudes towards its use on medication packaging. Accident Analysis & Prevention . janv 2013;50:1056-61.

28. Pascali JP, Vaiano F, Palumbo D, Umani Ronchi F, Mari F, Bertol E. Psychotropic substance abuse and fitness to hold a driving license in Italy. Traffic Inj Prev. 2019;20(3):244-8.

29. Lemaire-Hurtel A-S, Goullé J-P, Alvarez J-C, Mura P, Verstraete AG. Médicaments et conduite automobile. La Presse Médicale. oct 2015;44(10):1055-63.

30. Fournier J-P, Wilchesky M, Patenaude V, Suissa S. Concurrent Use of Benzodiazepines and Antidepressants and the Risk of Motor Vehicle Accident in Older Drivers: A Nested Case-Control Study. Neurol Ther. juin 2015;4(1):39-51.

31. Elvik R. Risk of road accident associated with the use of drugs: A systematic review and meta-analysis of evidence from epidemiological studies. Accident Analysis & Prevention. 1 nov 2013 ;60:254-67.

32. Meuleners LB, Duke J, Lee AH, Palamara P, Hildebrand J, Ng JQ. Psychoactive medications and crash involvement requiring hospitalization for older drivers: a population-based study. J Am Geriatr Soc. sept 2011;59(9):1575-80.

33. Smink BE, Lusthof KJ, Gier JJ de, Uges DR, Egberts AC. The relation between the blood benzodiazepine concentration and performance in suspected impaired drivers. Journal of Forensic and Legal Medicine . 2008;15(8):483-8.

34. Assum T, Mathijssen MP, Houwing S, Buttress SC, Sexton B, Tunbridge RJ, et al. The prevalence of drug driving and relative risk estimations: a study conducted in the Netherlands, Norway and United Kingdom. juin 2005;

35. Siliquini R, Piat S, Gianino M, Renga G. Drivers involved in road traffic accidents in Piedmont Region: Psychoactive substances consumption. Journal of preventive medicine and hygiene. 1 janv 2008;48:123-8.

36. Smink BE, Mathijssen MPM, Lusthof KJ, de Gier JJ, Egberts ACG, Uges DRA. Comparison of Urine and Oral Fluid as Matrices for Screening of Thirty-Three Benzodiazepines and Benzodiazepine-like Substances using Immunoassay and LC-MS(-MS). J Anal Toxicol . 1 sept 2006;30(7):478-85.

37. Hebert C, Delaney J a. C, Hemmelgarn B, Lévesque LE, Suissa S. Benzodiazepines and elderly drivers: a comparison of pharmacoepidemiological study designs. Pharmacoepidemiology and Drug Safety [. 2007 ;16(8):845-9.

38. Movig KLL, Mathijssen MPM, Nagel PHA, van Egmond T, de Gier JJ, Leufkens HGM, et al. Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents. Accid Anal Prev. juill 2004;36(4):631-6.

39. Clarkson JE, Gordon AM, Logan BK. Lorazepam and driving impairment. J Anal Toxicol. sept 2004;28(6):475-80.

40. Iwersen-Bergmann S, Stein S, Schmoldt A. Drugs and medicine amongst traffic participants in Hamburg from 1993 until 2000. Blutalkohol.

41. Rudisill TM, Zhu M, Kelley GA, Pilkerton C, Rudisill BR. Medication use and the risk of motor vehicle collisions among licensed drivers: A systematic review. Accid Anal Prev. nov 2016;96:255-70.

42. C. Berthelon, M. L. Bocca, P. Denise, A. Pottier Do Zopiclone, Zolpidem and Flunitrazepam have Residual Effects on Simulated Task of Collision Anticipation? -, 2003

43. Cameron DH, Rapoport MJ. Antidepressants and Driving in Older Adults: A Systematic Review. Canadian Journal on Aging / La Revue canadienne du vieillissement . juin 2016 ;35(S1):7-14.

44. Rapoport MJ, Zagorski B, Seitz D, Herrmann N, Molnar F, Redelmeier DA. At-fault motor vehicle crash risk in elderly patients treated with antidepressants. Am J Geriatr Psychiatry. déc 2011;19(12):998-1006.

45. Bramness JG, Skurtveit S, Neutel CI, Mørland J, Engeland A. Minor increase in risk of road traffic accidents after prescriptions of antidepressants: a study of population registry data in Norway. J Clin Psychiatry. juill 2008;69(7):1099-103.

46. Yang BR, Kwon K-E, Kim Y-J, Choi N-K, Kim M-S, Jung S-Y, et al. The association between antidepressant use and deaths from road traffic accidents: a case-crossover study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. avr 2019;54(4):485-95.

47. Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. Drug Saf. 1 févr 2011;34(2):125-56.

48. Marquet P, Delpla PA, Kerguelen S, Bremond J, Facy F, Garnier M, et al. Prevalence of drugs of abuse in urine of drivers involved in road accidents in France: a collaborative study. J Forensic Sci. juill 1998;43(4):806-11.

49. Etminan M, Hemmelgarn B, Delaney JAC, Suissa S. Use of lithium and the risk of injurious motor vehicle crash in elderly adults: case-control study nested within a cohort. BMJ . 6 mars 2004 ;328(7439):558-9.

50. Bramness JG, Skurtveit S, Neutel CI, Mørland J, Engeland A. An increased risk of road traffic accidents after prescriptions of lithium or valproate? Pharmacoepidemiol Drug Saf. juin 2009;18(6):492-6.

51. Iwersen-Bergmann S, Stein S, Schmoldt A. Drugs and medicine amongst traffic participants in Hamburg from 1993 until 2000. Blutalkohol. 2004 ;41(6):493-506.

52. Engeland A, Skurtveit S, Mørland J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. Ann Epidemiol. août 2007;17(8):597-602.

53. M S, I P-S, Z W, A N-J. Analysis of the prevalence of medicines and psychoactive substances among drivers in the material of the Department of Forensic Medicine at the Medical University of Bialystok. Adv Clin Exp Med . 1 mars 2014 ;23(2):245-51.

54. Siliquini R, Chiadò Piat S, Gianino MM, Renga G. Drivers involved in road traffic accidents in Piedmont Region: psychoactive substances consumption. J Prev Med Hyg. déc 2007;48(4):123-8.

55. Carmen del Río M, Javier Alvarez F. Presence of illegal drugs in drivers involved in fatal road traffic accidents in Spain. Drug and Alcohol Dependence . 1 janv 2000 ;57(3):177-82.

56. Drummer OH, Yap S. The involvement of prescribed drugs in road trauma. Forensic Sci Int. août 2016;265:17-21.

57. Wilson FA, Stimpson JP, Pagán JA. Fatal Crashes from Drivers Testing Positive for Drugs in the U.S., 1993–2010. Public Health Rep . 2014 ;129(4):342-50.

58. Río M, Gómez J, Sancho M, Alvarez F. Alcohol, illicit drugs and medicinal drugs in fatally injured drivers in Spain between 1991 and 2000. Forensic science international. 1 juill 2002;127:63-70.

59. Engeland A, Skurtveit S, Mørland J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. Ann Epidemiol. août 2007;17(8):597-602.

60. Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier JM, Marquet P, Martin-Dupont S, 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. 23 avr 2003;133(1-2):79-85.

61. Verster JC, Volkerts ER. Antihistamines and driving ability: evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. Ann Allergy Asthma Immunol. mars 2004;92(3):294-303; quiz 303-5, 355.

62. Leveille SG, Buchner DM, Koepsell TD, McCloskey LW, Wolf ME, Wagner EH. Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. Epidemiology. nov 1994;5(6):591-8.

63. Ray WA, Gurwitz J, Decker MD, Kennedy DL. Medications and the Safety of the Older Driver: Is There a Basis for Concern? Hum Factors . 1 févr 1992 ;34(1):33-47.

64. Orriols L, Luxcey A, Contrand B, Bénard-Laribière A, Pariente A, Gadegbeku B, et al. Road traffic crash risk associated with prescription of hydroxyzine and other sedating H1-antihistamines: A responsibility and case-crossover study. Accident Analysis & Prevention . sept 2017 [;106:115-21.

65. Inkster B, Frier BM. Diabetes and driving. Diabetes Obes Metab. sept 2013;15(9):775-83.

66. Graveling AJ, Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and driving in people with insulin-treated diabetes: adherence to recommendations for avoidance. Diabet Med. sept 2004;21(9):1014-9.

67. Koepsell TD, Wolf ME, McCloskey L, Buchner DM, Louie D, Wagner EH, et al. Medical conditions and motor vehicle collision injuries in older adults. J Am Geriatr Soc. juill 1994;42(7):695-700.

68. Hemmelgarn B, Lévesque LE, Suissa S. Anti-diabetic drug use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. Can J Clin Pharmacol. 2006;13(1):e112-120.

69. McGwin G, Sims RV, Pulley L, Roseman JM. Relations among chronic medical conditions, medications, and automobile crashes in the elderly: a population-based case-control study. Am J Epidemiol. 1 sept 2000;152(5):424-31.

70. Delaney JA « Chris », Opatrny L, Suissa S. Warfarin use and the risk of motor vehicle crash in older drivers. Br J Clin Pharmacol. févr 2006;61(2):229-32.

71. Joris C Verster, Dieuwke S Veldhuijzen. Effects of an opioid (oxycodone/paracetamol) and an NSAID (bromfenac) on driving ability, memory functioning, psychomotor performance, pupil size .

72. SPF. La méthode capture-recapture appliquée à l'épidémiologie : principes, limites et applications [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: /notices/la-methode-capture-recapture-appliquee-a-l-epidemiologie-principes-limites-et-applications

73. Sécurité routière : publication d'une étude française permettant d'identifier et de quantifier le risque d'accident lié à la consommation de médicaments - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Securite-routiere-publication-d-une-etude-francaise-permettant-d-identifier-et-de-quantifier-le-risque-d-accident-lie-a-la-consommation-de-medicaments-Communique

74. Faillie J-L. Case-non case studies: Principles, methods, bias and interpretation. Thérapie . mai 2018 ;73(3):247-55.

75. EMA- smpc_guideline_revision 2 [Internet]. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf

76. Conduite automobile et risque lié aux médicaments : l'Ordre s'engage aux côtés de la Sécurité routière - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Conduite-automobile-et-risque-lie-aux-medicaments-l-Ordre-s-engage-aux-cotes-de-la-Securite-routiere

77. Les médicaments et la conduite | Sécurité Routière [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: https://www.securite-routiere.gouv.fr/dangers-de-la-route/les-medicaments-et-la-conduite

78. Cannabis thérapeutique en France : l'ANSM publie les premières conclusions du CSST - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cannabis-therapeutique-en-France-l-ANSM-publie-les-premieres-conclusions-du-CSST-Point-d-Information

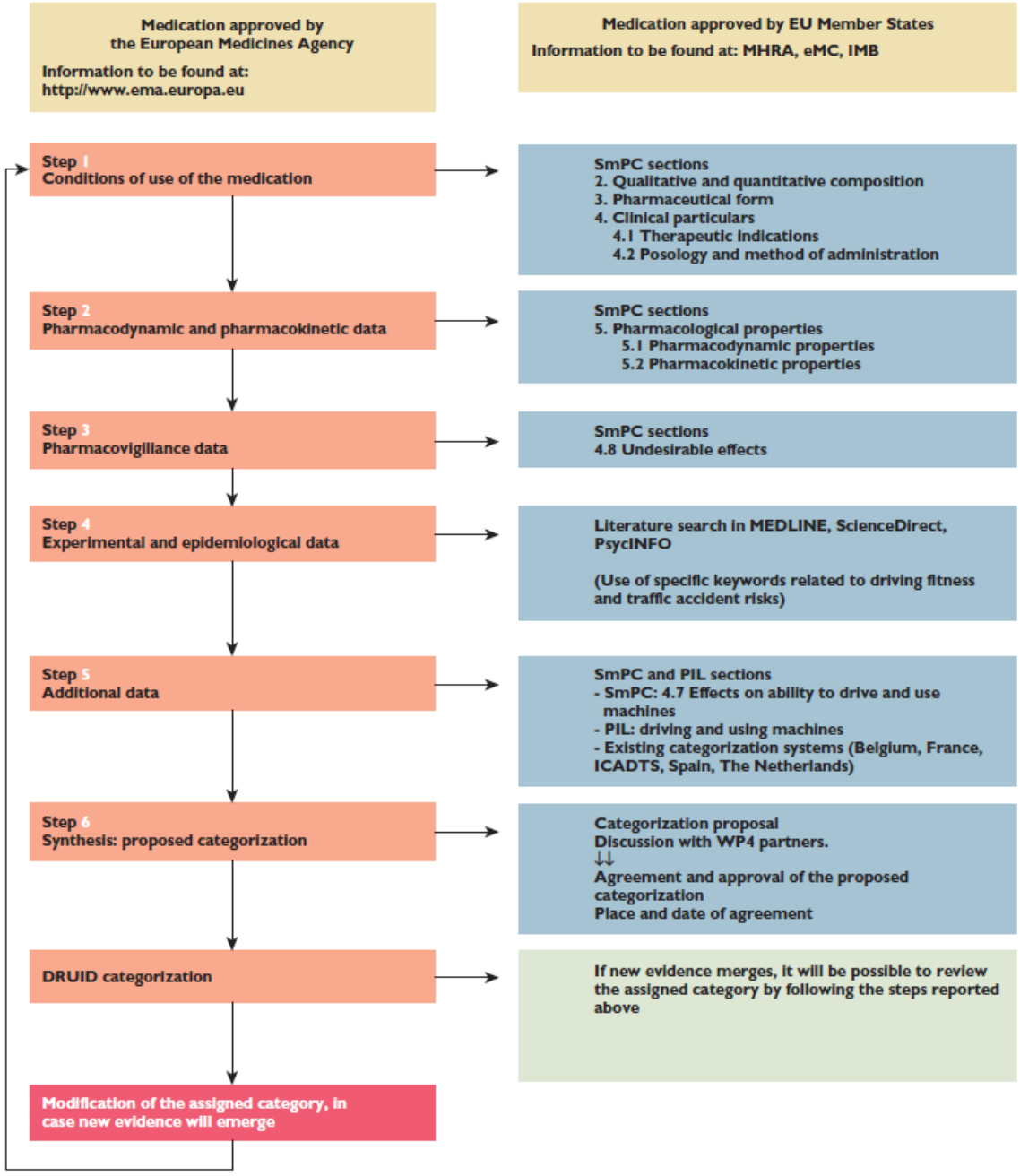
79. Cadre de l'expérimentation du cannabis à usage médical - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Cadre-de-l-experimentation-du-cannabis-a-usage-medical/(offset)/1

80. Hartley S, Simon N, Larabi A, Vaugier I, Barbot F, Quera-Salva M-A, et al. Effect of Smoked Cannabis on Vigilance and Accident Risk Using Simulated Driving in Occasional and Chronic Users and the Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Relationship. Clin Chem . 1 mai 2019;65(5):684-93.

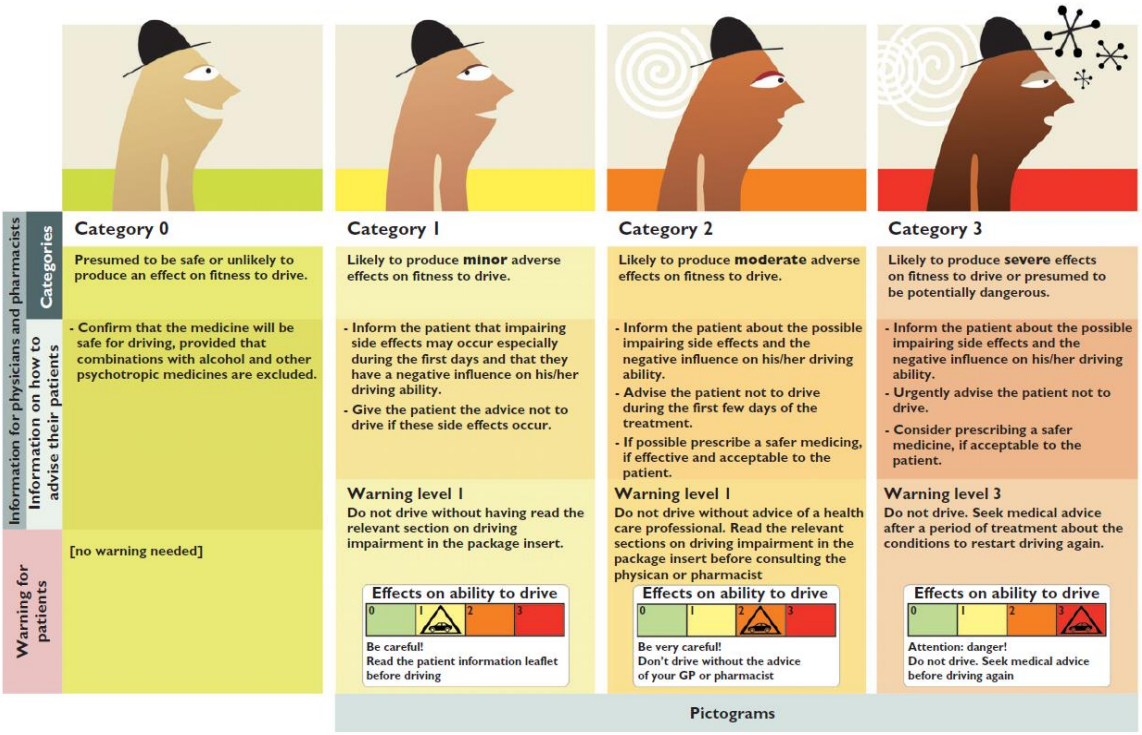
81. Bosker WM, Kuypers KPC, Theunissen EL, Surinx A, Blankespoor RJ, Skopp G, et al. Medicinal Δ(9) - tetrahydrocannabinol (dronabinol) impairs on-the-road driving performance of occasional and heavy cannabis users but is not detected in Standard Field Sobriety Tests. Addiction. oct 2012;107(10):1837-44.

VIII. ANNEXES

Annexe 1: Methodologies DRUID- ." A European Approach to Categorizing Medicines for Fitness to Drive: Outcomes of the DRUID Project: Medicines and Fitness to Drive ". Ravera S, P. Monteiro S



Annexe 2 : Classification DRUID et recommandations-." A European Approach to Categorizing Medicines for Fitness to Drive: Outcomes of the DRUID Project: Medicines and Fitness to Drive ". Ravera S, P. Monteiro S



Annexe 3: Liste des effets indésirables pouvant altérer la conduite automobile –" An European Approach to Categorizing Medicines for Fitness to Drive: Outcomes of the DRUID Project: Medicines and Fitness to Drive ". Ravera S, P. Monteiro S and al. British Journal of Clinical Pharmacology December 2012

System organ class	Selection of side effects that can impair the ability to drive safely
Nervous system disorders	• Somnolence, dizziness, drowsiness • Confusion – cognitive disorder- disorientation • Involuntary movement disorders: ataxia, tremor, parkinsonism, acute dystonic (dyskinesia) and dyskinetic reactions (dystonia) • Convulsions – seizures
Psychiatric disorders	• Perception disturbances (hallucination, visual hallucination, auditory hallucination, illusion) • Psychotic reactions and psychotic disorder (including paranoia psychosis) • [Other: emotional lability, mood swings, aggression, nervousness, irritability, personality disorders, thinking abnormal, abnormal behaviour, euphoric mood, restlessness (emotional state of excitement), depersonalization]
Eye disorders	• Diplopia or double vision, • Blurred vision • Accommodation disorders • Visual acuity reduced • Photophobia • [Other: visual field defect, peripheral vision loss, altered visual depth perception, oculogyric crisis].
Ear and labyrinth disorders	• Vertigo • Hearing loss • [Other: buzzing, tinnitus]
Metabolism and nutrition disorders	• Hypoglycaemia
Vascular disorders	• Hypotension

Annexe 4 : Liste PTs conduite automobile

Autre
Hypoglycémie
Hypotension
Troubles psychiatriques
Aboulie
Altération paroxystique perceptuelle
Anomalie du comportement
Anosognosie
Ataxie
Barrage de la pensée
Bradyphrénie
Bruits parasites
Catalepsie
Catatonie
Catatonie de sevrage
Catatonie maligne
Comportement psychotique
Convulsion
Délire de persécution
Délire de relation
Délire d'interprétation
Délire somatique
Démence de type Alzheimer, avec idées délirantes
Démence vasculaire
Dépression majeure
Déraillement
Diffusion de pensée

Fuite des idées
Hallucination
Hallucination auditive
Hallucination somatique
Hallucination tactile
Hallucination visuelle
Hallucination, synesthésique
Hallucinations mixtes
Hypomanie
Idée délirante
Idées délirantes de type mixte
Illusion
Incohérence
Irritabilité
Labilité affective
Nervosité
Paranoïa
Parkinsonisme
Pensée anormale
Pensée imposée
Pensées intrusives
Perception délirante
Personnalité paranoïaque
Personnalité schizotypique
Perte des associations d'idées
Psychose de rebond
Psychose épileptique
Psychose hystérique

Psychose postictale
Psychose transitoire
Sautes d'humeur
Schizophrénie
Superficialité
Syndrome d'Alice au pays des merveilles
Syndrome de délire sédation postinjection
Syndrome de Wernicke-Korsakoff
Syndrome déficitaire induit par les neuroleptiques
Syndrome du sevrage de l'alcool
Tachyphrénie
Tremblement
Trouble bipolaire I
Trouble cognitif
Trouble de dépersonnalisation -déréalisation
Trouble de la personnalité
Trouble délirant, type mixte
Trouble délirant, type non précisé
Trouble délirant, type somatique
Trouble psychotique
Trouble psychotique bref avec facteur de stress marqué
Trouble psychotique bref sans facteur(s) de stress marqué(s)

Trouble schizoaffectif
Trouble schizoaffectif de type bipolaire
Trouble schizoaffectif de type dépressif
Trouble schizophréniforme
Troubles du raisonnement
Troubles système nerveux
Altération de l'état de conscience
Choc
Choc neurogène
Convulsion
Cyanose
Cyanose centrale
Désorientation
Diminution du niveau de conscience
Dyskinésie
Dyslogie
Dystonie
Etat confusionnel
Etourdissement
Hallucination visuelle
Hypokinésie
Hypotonie
Parkinsonisme
Perte de conscience
Prodromes de syncope
Sensation vertigineuse
Somnolence

Symptôme de choc
Syncope
Trouble psychotique induit par une substance
Trouble psychotique partagé
Vertige
Troubles visuels et auditifs
Achromatopsie acquise
Acouphène
Adaptation à l'obscurité retardée
Altération visuelle corticale
Amaurose
Amaurose fugace
Amblyopie
Amblyopie réfractive
Amblyopie strabique
Aniséiconie
Anisométropie
Antimétropie
Asthénopie
Astigmatisme
Asynergie oculopalpébrale
Atrophie de l'aire visuelle
Atteinte des voies visuelles
Atteinte du nerf optique
Baisse de l'acuité visuelle
Baisse transitoire de l'acuité visuelle
Blépharospasme

Brillance visuelle
Cécité
Cécité corticale
Cécité diurne
Cécité hystérique
Cécité nocturne
Cécité transitoire
Cécité unilatérale
Chromatopsie
Clignement excessif
Compression du nerf optique
Convergence excessive
Crise oculogyre
Cyanopsie
Cycloplégie
Daltonisme
Défaut du champ visuel
Défauts visuels
Diplopie
Diplopie hétéronyme
Diplopie homonyme
Dysacousie
Dyschromatopsie
Dysmétropsie
Dysplasie de Kniest
Eblouissement
Erythropsie
Fixation excentrique
Flou papillaire
Halo coloré

Hémianopsie
Hémi-anopsie hétéronyme
Hémi-anopsie homonyme
Hypermétropie
Hypoacousie
Hypoacousie neurosensorielle
Hypoesthésie oculaire
Lagophtalmie paralytique
Lésion des voies optiques
Métamorphopsie
Migraine rétinienne
Misophonie
Myélo-opticoneuropathie subaiguë
Myopie
Myopie aiguë
Neuropathie auditive avec trouble du spectre
Neuropathie optique
Neuropathie optique toxique
Ophtalmoplégie
Oscillopsie
Parésie des muscles oculomoteurs
Paresthésie oculaire
Perception de la profondeur visuelle altérée
Persistance visuelle
Perte de la vision centrale

Perte de sensibilité au contraste visuel
Perte soudaine de l'audition
Perte subite de la vision
Photophobie
Photopsie
Presbyacousie
Presbytie
Pseudoblépharoptose
Pseudomyopie
Pseudo-oedème papillaire
Ptosis
Quadrantanopsie
Retard de l'adaptation à la lumière
Rétinopathie maculaire externe aiguë
Rétinopathie occulte externe zonale aiguë
Scotome scintillant
Sensation anormale dans l'oeil
Sensation de corps étrangers dans les yeux
Sidérose superficielle du système nerveux central
Spasme du muscle ciliaire
Strabisme
Surdimutité
Surdité
Surdité bilatérale

Surdité mixte
Surdité neurosensorielle
Surdité ourlienne
Surdité transitoire
Surdité unilatérale
Symptôme oculaire
Syndrome branchio-oto-rénal
Syndrome de Charles Bonnet
Syndrome de négligence neurologique
Syndrome de neige visuelle
Syndrome de Parinaud
Syndrome d'Irlen
Syndrome du chiasma
Tic de clignement
Trouble de la réfraction
Trouble de la sensibilité palpébrale
Trouble de l'accommodation
Trouble visuel psychogénique
Troubles auditifs
Vision trouble
Vision tunnellaire
Xanthopsie

Annexe 5 : Comparaison du niveau de risque conduite automobile défini selon les arrêtés de 2008 et 2017 aux mentions de la section 4.7 du RCP

Mentions de la section 4.7 du RCP	Influence Mineure		Influence Moderée		Influence Majeure		Influence Important		Sans objet		Influence Négligeable		Ne pas conduire/ contre-indiqué		Déconseillé	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
sans niveau	91	*5,0*	39	*2,1*	2	*0,2*	21	*1,2*	378	*20,8*	511	*28,20*	0	*0,0*	1	*0,1*
niveau 1	17	*0,9*	14	*0,8*	0	*0,0*	3	*0,2*	8	*0,4*	31	*1,7*	15	*0,8*	1	*0,1*
niveau 2	32	*1,8*	36	*2,0*	1	*0,1*	9	*0,5*	2	*0,1*	9	*0,5*	12	*0,7*	4	*0,2*
niveau 3	1	*0,1*	2	*0,1*	6	*0,3*	11	*0,6*	0	*0,0*	0	*0,0*	3	*0,2*	15	*0,8*
TOTAL	**141**	***7,8***	**91**	***5,0***	**10**	***0,6***	**44**	***2,4***	**388**	***21,4***	**551**	***30,4***	**30**	***1,7***	**21**	***1,2***

Annexe 6 : Guide d'évaluation du niveau de risque

GUIDE D'EVALUATION

1. IDENTIFICATION de la mention en section 4.7 du RCP selon les recommandations de l'EMA

2. IDENTIFICATION des effets indésirables décrits dans la section 4.8 du RCP influençant les capacités à conduire, utiliser des machines, effectuer du vélo, ou marcher

- Troubles du système nerveux
- Troubles psychiatriques
- Troubles de la vision
- Troubles auditifs
- Troubles moteurs
- Autres : troubles du métabolismes ou vasculaires

3. EVALUATION du niveau de probabilité et de l'intensité de l'effet indésirable agissant sur les capacités de conduire un véhicule ou tout autre moyen de transport
(Justification RCP)

Pour chaque médicament évaluer les sections 4.7 et 4.8 du RCP en rassemblant les effets indésirables impactant la conduite automobile ou l'utilisation de machines dans le tableau ci-dessous

	Intensité de l'effet indésirable sur nos capacités (RCP 4.7)			
Probabilité de l'effet indésirable (RCP 4.8)	Mineure	Modérée	Sévère	Pas de mention
Très fréquent ou fréquent				
Peu frequent ou rare				
Fréquence indéterminée				

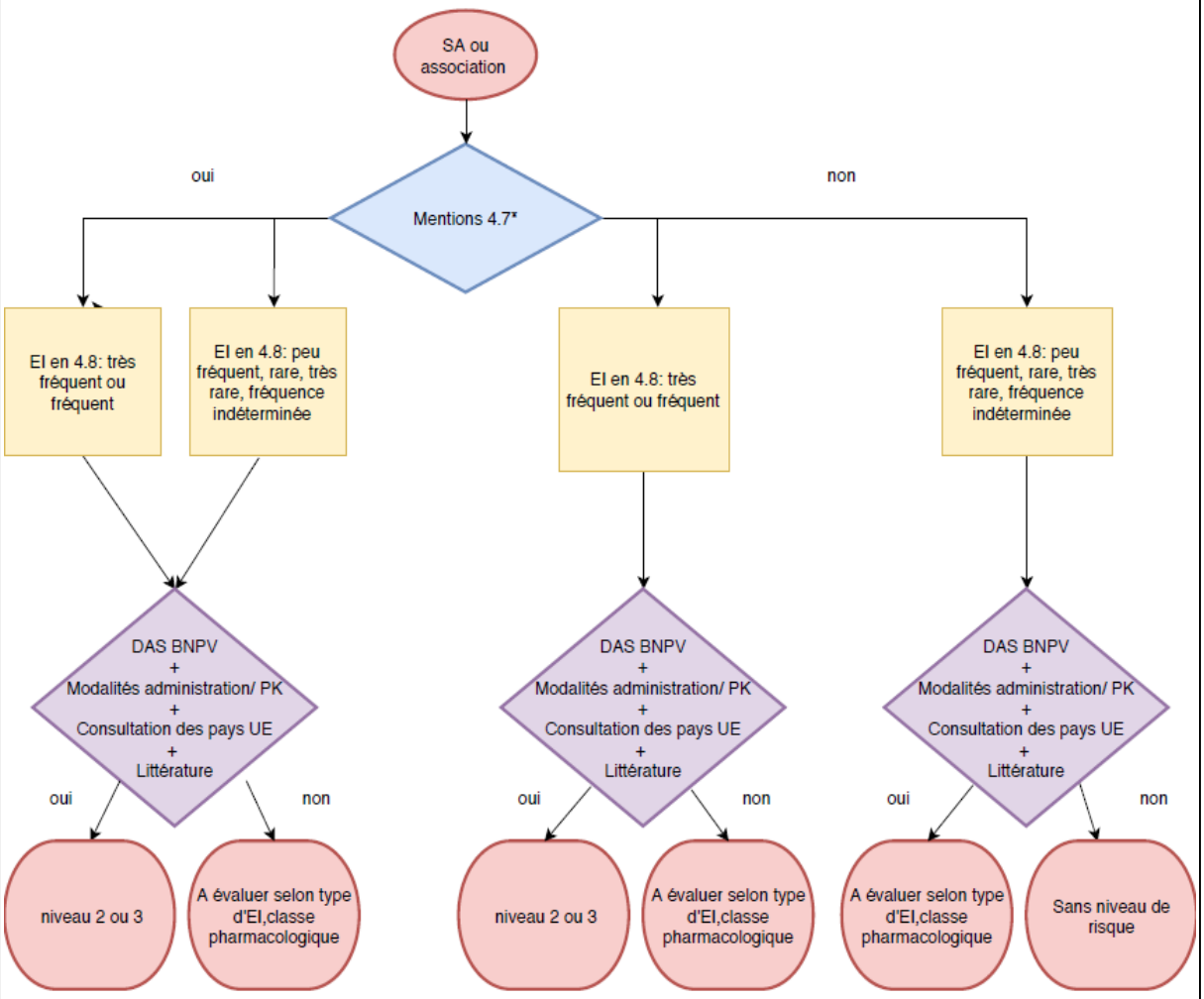
4. DONNEES ADDITIONNELLES

- Classe pharmacologique
- BNPV (détection de signal)
- Littérature
- Données européennes et internationales

5. SYNTHESE

Croiser l'ensemble des résultats et définir ou non un niveau de risque à l'aide de l'arbre décisionnel ci-dessous (Figure 1)

Figure 1 : Arbre décisionnel pour l'évaluation du niveau de risque des médicaments pour la conduite automobile et l'utilisation de machine.



Annexe 7 : Classes pharmacologiques, Hors SNC, identifiées à risque pour la CAUM

Classe Pharmacologique	Classe ATC	Arguments	Contre-argument	Proposition de niveau de risque
Anticholinergique (autre que les Antiparkinsonien)	A03CC A03CA A07DA A04AD G04BD	- RCP 4.7* : liste des EIs** pouvant altérer la CAUM** - RCP 4.8* du : EI neurologique fréquent ou fréquence indéterminée - Europe : Listé chez 1/23	- DAS-BNPV** : Pas de signal pour les antispasmodiques et scopolamine	**2** **Ou** **3 pour les collyres**
Adrénolytique (hypotenseur)	C02AB C02CA	- RCP 4.7 : liste des EIs neuropsychiatriques	- DAS-BNPV : Faible disproportionnalité pour les couples adrénolytiques/ hypotension	**2**

		- RCP 4.8 : EI très fréquents ou fréquents de la sphère neuropsychiatrique - Europe : listé chez 1 pays sur 23		
Alpha 1 ou 2 adrénergique	C01CA R01BA	- RCP 4.7 : liste EIs neuropsychiatrique - RCP 4.8 : EI neuropsychiatriques	- DAS BNPV : Faible disproportionnalité	**2**
Alpha bloquant	G04CA	- RCP 4.7 : mention « influence importante » ou « modérée » pour la CAUM - RCP 4.8 : EIs neuropsychiatriques fréquents ou très fréquents -	- DAS-BNPV : Faible disproportionnalité pour les couples alpha-bloquant/ hypotension ou syncope	**2**
Antagoniste dopaminergique	A03FA,	- RCP 4.7 : liste EIs neuropsychiatrique		**2**

(métoclopramide et dompéridone)	A04DA	- DAS-BNPV : forte disproportionnalité pour les couples dyskinésie/métoclopromide et avec la dompéridone - Arrêté 2008 (7) : métoclopramide listé en niveau 2 vs dompéridone sans niveau - Europe : Listé chez 1 /23 uniquement (pour la métoclopramide)		
Antagoniste de la sérotonine (5-HT3)	A04AA	- RCP 4.8 : EIs neuropsychiatriques fréquents et très fréquents - RCP 4.7 : 1 molécule avec mention « influence modéré »	- DAS-BNPV : Faible disproportionnalité - Dysharmonie entre les sections 4.7 du RCP des différentes molécules : tests psychomoteurs négatifs mais EI pouvant altérer la capacité de conduite	

			- Europe : classe non listée	
Agoniste opioïdes (anti-diarrhéique et antitussifs)	A07DA R05DA	- RCP 4.7 : liste les EIs neuropsychiatriques - RCP 4.8 : EI neuropsychiatriques fréquents	- Europe : classe non listée - DAS-BNPV :faible disproportionnalité	**2**
Macrolides	J01FA	- RCP 4.7 : liste les EIs neuropsychiatriques - RCP 4.8 : EIs fréquents « céphalées ou sensation vertigineuse » - DAS-BNPV : Forte disproportionnalité avec Télithromycine	- Arrêté 2008(10) : Roxithromycine en niveau 1 et Télithromycine en niveau 2 - DAS-BNPV : Faible disproportionnalité pour les autres molécules (or Télithromycine) - Europe :classe non listée	**2**
Dérivés azolés	J01XD J02AC	- RCP 4.7: mention « influence modérée » et	- Europe : classe non listée	**2**

		liste les EIs influençant la CAUM - RCP 4.8 : nombreux EIs neuropsychiatriques mais pas de notion de fréquence pour les molécules de la classe J01XD - Arrêté 2008 (10) : certaines molécules sont listé en niveau 2 ou en niveau 1	- DAS-BNPV :faible disproportionnalité	
Quinolone	J01MA	- RCP 4.7 : liste les EIs influençant la CAUM - DAS-BNPV : forte disproportionnalité pour ofloxacine et ciprofloxacine - Europe : listé chez 1 pays sur 23 pays uniquement pour ofloxacine		**2**

Tétracycline	J01AA	- RCP 4.7 : liste EIs neuropsychiatriques pour minocycline et tigécycline - RCP 4.8 : EIs neuropsychiatriques fréquents - Pharmacocinétique : longue demi-vie (> 14h)	- Europe : classe non listée - DAS-BNPV :faible disproportionnalité	**2**
Immunosuppresseurs : Anti-calcineurine Inhibiteur m-TOR	L04AD L04AA L04AX	- RCP 4.7 : liste EIs pour la CAUM sauf pour Ciclosporine - RCP 4.8 : EIs neurologiques fréquents ou très fréquents - Europe : listé dans 1 pays/ 23	- DAS-BNPV :faible disproportionnalité	**2**
Agents alkylants	L01AA	- RCP 4.7 : « influence	- Europe : non listé	**Niveau 2 pour**

Moutardes à l'azote* **		Importante » pour la bendamustine - Liste EIs pour la CAUM pour la cyclophosphamide et ifosfamide. Pas de mention pour les autres molécules de la classe - RCP 4.8 : EIs neuropsychiatriques avec ou sans fréquence	- DAS-BNPV :faible disproportionnalité	**l'ensemble de la classe à discuter**
Autres Agents alkylants :	L01AD L01AC L01AX	- RCP 4.7 : liste EIs neurologiques ou moteurs - RCP 4.8 : EIs neurologiques ou moteurs sans notion de fréquence - Europe : listé dans 1 pays/ 23 pour carmustine et dacarbazine	- DAS-BNPV: faible disproportionnalité	**2**

Anti-métabolites	L01B L04AX	- RCP 4.7 : liste EIs pour la CAUM - RCP 4.8 : EIs neurologiques fréquents ou très fréquents + EI oculaires avec une fréquence indéterminée	- DAS-BNPV :faible disproportionnalité	**2**
Antimitotique : **Vinca-alcaloides et apparentés** **Taxanes**	L01CA L01CX L01CD	- RCP 4.7 : liste les risques potentiels pour la CAUM - RCP 4.8 : EIs neurologiques - Europe : listé dans 1 pays	- DAS-BNPV :faible disproportionnalité	**2**
Anthracyclines	L01DB	- RCP 4.7 : liste les risques potentiels pour la CAUM - RCP 4.8 : EIs neurologiques et oculaires - Europe : listé dans 1 pays /23	- DAS-BNPV :faible disproportionnalité	**2**

Inhibiteurs de la topoisomérase	L01XX L01CB	- RCP 4.7 : liste les risques potentiels pour la CAUM - RCP 4.8 : EIs neurologiques et oculaires - Europe : listé dans 1 pays / 23	- DAS-BNPV :faible disproportionnalité	**2**
Platines	L01XA	- RCP 4.7 : liste les risques potentiels pour la CAUM - RCP 4.8 : EIs neurologiques et oculaires, ototoxicité - Europe : listé dans 1 pays	- DAS-BNPV :faible disproportionnalité	**2**
Inhibiteurs de la tyrosine kinase	L01XE	- RCP 4.7 : liste les risques potentiels pour la CAUM - RCP 4.8 : EI neurologique et oculaires fréquents ou très fréquents - Europe : listé dans 1 pays	- DAS-BNPV : faible disproportionnalité - RCP 4.7 : certaines SA** avec mention « influence mineure »	**2**
Rétinoïdes	L01XX D10AD	- RCP 4.7 : liste les risques potentiels pour la CAUM	- DAS-BNPV : faible disproportionnalité	**2**

	D10BA D11AH	- RCP 4.8 : EI visuels	- Europe : non listé	
Anticorps monoclonaux	L01XC	- RCP 4.7 : liste les risques potentiels pour la CAUM ou risque « modéré » pour certaines molécules - RCP 4.8 : EI neurologique et oculaires fréquents ou très fréquents	- DAS-BNPV : faible disproportionnalité - Europe : non listé	**2**
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	J05AG	- RCP 4.7 : liste les risques potentiels pour la CAUM - RCP 4.8 : EI neurologiques fréquents	- DAS-BNPV : faible disproportionnalité - Europe : non listé	**2**

**RCP 4.7 : section « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines » du RCP*

RCP 4.8 : section « Effets indésirables » du RCP

*** EI= Effets indésirables ; SA=substance active ; CAU= conduite automobile et utilisation de machine ; DAS-BNPV = Détection automatisée du signal sur la Base Nationale de Pharmacovigilance*

****Moutarde à l'azote : données divergentes selon la substance active. Le niveau de risque final est en discussion*

MARIE Anne-Sophie

Etude nationale PICTure : actualisation de la liste de médicaments nécessitant un pictogramme automobile

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2020

Mots clés : pictogramme automobile –classe pharmacologique- niveaux de risque - classification

---

RESUME

La prise de certains médicaments modifie les capacités à conduire et rendent la conduite de véhicule et l'utilisation de machine dangereuses. En France, depuis 2008 est apposé sur les conditionnements extérieurs des médicaments un pictogramme automobile décliné en trois niveaux de risque. Les médicaments concernés sont listés selon un arrêté de 2008 mis à jour en 2017 uniquement pour les médicaments du système nerveux.

L'objectif de l'étude PICTure est d'évaluer le niveau de risque de l'ensemble des médicaments commercialisés en France et de discuter d'une nouvelle classification. Pour cela, quatre sources ont été analysées et croisées afin de définir ou non un niveau de risque pour chaque substance active. Les sources utilisées sont : les données du Résumé des Caractéristiques du produit, les données de vigilance issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance, la littérature, et les données issues d'une consultation des Etats Membres européens. L'analyse de ces différentes sources a permis d'identifier de nouvelles classes pharmacologiques ayant un impact potentiel pour la conduite automobile ou l'utilisation de machine. Cette étude a également permis d'aboutir à plusieurs propositions d'action tant sur le plan réglementaire que sur la communication dont une catégorisation par classe pharmacologique et non plus par molécule afin de pérenniser le prochain arrêté listant les médicaments concernés.

JURY

Président :

M. le Professeur Jean-Marc CHILLON, Professeur des Université et Pharmacien Praticien Hospitalier à la Direction de Recherche Clinique et de l'innovation, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, Faculté de Pharmacie

Directeur :

Mme. le Docteur Malak ABOU TAAM, Pharmacien, Référente pharmacovigilance pôle Sécurisation-Direction de la surveillance, Agence Nationale de Sécurité du Médicament

Membres :

Mme. le Docteur Claire FERARD, Pharmacien, Chef de pôle Sécurisation - Direction de la Surveillance, Agence Nationale de Santé et du Médicament

Mme le Docteur Valérie GRAS-CHAMPEL, Pharmacien, Praticien Hospitalier au Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

M. le Professeur Nicolas SIMON, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire, Lille.