

Médicaments psychotropes et insécurité routière

La plupart des médicaments qui ont été montrés ou suspectés comme pouvant avoir un impact sur les capacités de conduite sont des psychotropes, mais l'impact de l'usage des médicaments psychotropes sur le risque d'accident de la route a fait l'objet de peu d'études épidémiologiques. Les médicaments psychotropes les plus étudiés quant à leur possible association avec le risque d'accident sont les benzodiazépines, les antidépresseurs et les antalgiques opioïdes. Quelques études ont mis l'accent sur le rôle possible d'autres classes de médicaments, mais les résultats sont peu nombreux et peu convaincants. Il s'agit essentiellement des médicaments utilisés dans le traitement du diabète, des pathologies cardiovasculaires, des myorelaxants et de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Après la présentation des principaux résultats disponibles dans la littérature épidémiologique, seront décrits les premiers résultats de l'étude CESIR-A en cours actuellement²⁴⁰. Il s'agit de la seule étude épidémiologique française d'envergure conduite sur ce thème. Ses résultats n'ont pas encore été tous publiés, notamment ceux qui nous intéressent ici, portant sur le lien entre l'abus de médicament et le risque d'accident.

Revue de la littérature

Plusieurs études mettent en évidence une augmentation du risque d'accident de la route chez les utilisateurs de certains médicaments psychotropes. Il s'agit d'études de cohortes (tableau I), d'études cas-témoins (tableau II) et enfin d'études de responsabilité (tableau III).

Benzodiazépines et apparentés

L'impact des benzodiazépines sur le risque d'accident de la circulation a fait l'objet du plus grand nombre d'études et avec les résultats les plus concluants (*Benzodiazepines/Driving Collaborative Group*, 1993 ; Barbone et coll., 1998). La force de l'association et la reproductibilité des résultats obtenus suggèrent

240. L'étude CESIR-A (Combinaison d'Études sur la Santé et l'Insécurité Routière – Appariement de bases de données nationales) est coordonnée par l'équipe « Prévention et prise en charge des traumatismes » de l'unité Inserm U 897.

fortement que l'utilisation des médicaments de la classe des benzodiazépines, qu'ils soient à visée hypnotique ou anxiolytique, est la cause de certains accidents, même s'il ne peut être exclu qu'une partie de l'effet provienne de l'indication (problèmes de sommeil par exemple). L'effet des benzodiazépines a été montré chez les personnes âgées (Ray et coll., 1992 ; Hemmelgarn et coll., 1997), mais aussi chez les conducteurs plus jeunes (Neutel, 1995 et 1998 ; Barbone et coll., 1998 ; Gustavsen et coll., 2008). Le risque d'accident de la route est plus élevé pendant la période d'initiation d'un traitement par benzodiazépine (Neutel, 1995 et 1998 ; Hemmelgarn et coll., 1997 ; Gustavsen et coll., 2008). Le risque d'hospitalisation suite à un accident de la route associé à la consommation de benzodiazépines diminue en effet en s'éloignant de la date de prescription (Neutel, 1995), reflétant une tolérance progressive. Un effet dose a été également mis en évidence dans des études conduites en *case-crossover*, comparant, pour un même conducteur, la probabilité d'exposition aux benzodiazépines immédiatement avant l'accident à la probabilité d'exposition au cours d'une période antérieure (Barbone et coll., 1998). Les benzodiazépines présentant une demi-vie longue semblent à l'origine d'un risque plus important pour la conduite que les benzodiazépines à demi-vie courte (Hemmelgarn et coll., 1997), suggérant que ces médicaments provoqueraient des somnolences le lendemain de leur prise. Pourtant, les médicaments hypnotiques apparentés aux benzodiazépines (zopiclone et zolpidem), malgré leur demi-vie très courte, ont un effet sur le risque d'accident de la route significatif selon les résultats de deux études (Neutel, 1998 ; Gustavsen et coll., 2008). L'étude française CESIR-A apporte sur ce sujet un nouvel éclairage. Enfin, les résultats de certaines études ne sont pas significatifs, deux d'entre elles manquant de puissance à cause d'un effectif réduit (Leveille et coll., 1994 ; Drummer et coll., 2004), une troisième se basant sur les seules déclarations des patients (McGwin et coll., 2000). La dernière étude souligne que certaines molécules sont difficilement détectées, notamment le triazolam (*Benzodiazepines/Driving Collaborative Group*, 1993).

Antidépresseurs

Deux études menées chez des conducteurs âgés (≥ 65 ans) montrent une association significative entre le risque d'accident de la route et la consommation d'antidépresseurs de la classe des tricycliques, avec un risque relatif=2,2 [1,3-3,5] (Ray et coll., 1992) et un *odds ratio*=2,3 [1,1-4,8] (Leveille et coll., 1994). Bramness et coll. (2008) montrent un risque d'accident accru pour les conducteurs ayant reçu une prescription d'antidépresseurs, toutes classes confondues, mais sans ajustement sur les autres médicaments susceptibles d'avoir un effet sur la conduite (Bramness et coll., 2008). Deux autres études ne montrent pas d'association, peut-être à cause d'effectifs trop réduits (McGwin et coll., 2000 ; Movig et coll., 2004). Pourtant, malgré une population de 19 386 conducteurs de plus de 18 ans impliqués dans un accident, Barbone et coll. (1998) ne trouvent pas d'association avec l'utilisation des

inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et des tricycliques (Barbone et coll., 1998).

Lithium

Dans une étude cas-témoin nichée au sein d'une cohorte de personnes âgées (67 ans-84 ans), le risque d'être impliqué dans un accident corporel était multiplié par deux chez les personnes sous lithium. À l'inverse, la carbamazépine, utilisée comme stabilisateur de l'humeur mais aussi dans le traitement de l'épilepsie, ne montrait pas d'association (Etminan et coll., 2004).

Antalgiques opioïdes

L'étude conduite par Engeland et coll. (2007) suggère que le risque d'accident est augmenté chez les utilisateurs de codéine, morphine et oxycodone ($SIR^{241}=2$ [1,7-2,4]), ce risque étant plus élevé chez les 18-54 ans. L'étude cas-témoin de Leveille et coll. (1994) montre également une augmentation du risque d'accident chez les utilisateurs d'antalgiques opioïdes (OR=1,8 [1-3,4]). De même, Mura et coll. (2003) montrent une association, sans distinction entre les dérivés opiacés licites et illicites, l'étude étant basée sur des dosages biologiques. Trois études avec de faibles effectifs ne montrent pas d'association (Skegg et coll., 1979 ; Drummer et coll., 2004 ; Movig et coll., 2004), de même que l'étude conduite chez les personnes âgées par Ray et coll. (1992). L'étude conduite dans la cohorte Gazel auprès de 13 548 salariés français suggérait un possible rôle de la douleur et/ou de son traitement dans le risque d'accident corporel (Lagarde et coll., 2005).

Tableau I : Bilan des études de cohorte

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Bramness et coll., 2008 Norvège	Cohorte Avril 2004- Septembre 2006	3,1 millions 18-69 ans	Registre Accident avec bles- sure corporelle	Registre Exposés : - prévalents : toute expo- sition pendant l'étude - incidents : période <i>washout</i> ^a =180 jours - DDD Non exposés : - durant la période d'étude - pendant la période <i>washout</i>	Âge Genre	Antidépresseurs cycliques, antidé- presseurs sédatifs Antidépresseurs les plus récents, antidépresseurs non sédatifs	SIR=1,4 [1,2-1,6] SIR=1,6 [1,5-1,7]	Moyenne
Gustavsen et coll., 2008 Norvège	Cohorte Janvier 2004- Septembre 2006	3,1 millions 18-69 ans	Registre Accident avec bles- sure corporelle	Registre Exposés : - 7 ou 14 jours après délivrance du médicament - incidents : période <i>washout</i> =180 jours - usages simultanés auto- risés ou non Non exposés : - au psychotrope ou aux autres médicaments psy- chotropes prescrits	Âge Genre Autres médicaments prescrits	Zopiclone + zolpidem Nitrazépam Flunitrazépam	SIR=2,3 [2,0-2,7] SIR=2,7 [1,8-3,9] SIR=4,0 [2,4-6,4]	Bonne

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Bramness et coll., 2007 Norvège	Cohorte Avril 2004- Septembre 2005	3,1 millions 18-69 ans	Registre Accident avec bles- sure corporelle	Registre Exposés : 7 ou 14 jours après déli- vrance du médicament - incidents : période <i>washout</i> =180 jours - usages simultanés auto- risés ou non - DDD Non exposés : - durant la période d'étude - pendant la période <i>washout</i>	Âge Genre Autres médicaments prescrits	Carisoprodol Diazépam Salbutamol	SIR=3,7 [2,9-4,8] SIR=2,8 [2,2-3,6] SIR=1,1 [0,6-1,8]	Bonne
Engeland et coll., 2007 Norvège	Cohorte Avril 2004- Septembre 2005	3,1 millions 18-69 ans	Registre Accident avec bles- sure corporelle	Registre Exposés : - 7 ou 14 jours après délivrance du médicament - nombre de DDDs distribuées Non exposés : - non exposé ou non pré- cédemment exposé au psychotrope ou à un médicament prescrit	Âge Genre Autres médicaments prescrits	Alcaloïdes natu- rels de l'opium BZD tranquil- lisants BZD hypnotiques NSAIDs (<i>Nonste- roidal Antiinflam- matory Drugs</i>)	SIR=2,0 [1,7-2,4] SIR=2,9 [2,5-3,5] SIR=3,3 [2,1-4,7] SIR=1,5 [1,3-1,9]	Bonne

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Neutel, 1998 Saskatchewan, Canada	Cohorte 1979-1986	323 658 > 20 ans	Registre Hospitalisation pour blessure liée à l'accident	Registre Exposés : - incidents : période <i>washout</i> =6 mois - usage répété : 3 pres- criptions sur une période de 5 mois Non exposés : pas de prescription dans les 6 mois avant la pres- cription index	Âge Genre Autres médicaments prescrits	BZDs Triazolam Flurazépam Oxazépam Lorazépam Diazépam	OR=3,1 [1,5-6,2] OR=3,2 [1,4-7,3] OR=5,1 [2,3-11,6] OR=1,0 [0,3-3,7] OR=2,4 [1,0-6,3] OR=3,1 [1,4-6,5]	Moyenne
Neutel, 1995 Saskatchewan, Canada	Cohorte 1979-1986	323 658 > 20 ans	Registre Hospitalisation pour blessure liée à l'accident	Registre Exposés : - incidents : période <i>washout</i> =6 mois Non exposés : pas de prescription dans les 6 mois avant la pres- cription index	Âge Genre Précédent d'abus d'alcool Autres médicaments prescrits	BZD hypnotiques BZD anxioly- tiques	OR=6,5 [1,9-22,4] OR=5,6 [1,7-18,4]	Moyenne
Ray et coll., 1992 Tennessee, États-Unis	Cohorte et <i>case-crossover</i> 1984-1988	16 262 65-84 ans	Registre Accident avec bles- sure corporelle	Registre - usage actuel (dose et durée) - usage indéterminé - usage antérieur - pas d'usage	Âge Genre Race Adresse Année Suivi de soins médicaux Médicaments non psychotropes	BZDs Antidépresseurs cycliques Antihistamines Analgésiques opioïdes	RR=1,5 [1,2-1,9] RR=2,2 [1,3-3,5] RR=1,2 [0,6-2,4] RR=1,1 [0,5-2,4]	Bonne

^a La période *washout* correspond à une période de non-consommation.

BZD : Benzodiazépines ; DDD : *Defined Daily Dose* ; OR : *Odds Ratio* ; RR : *Relative Risk* ; SIR : *Standardized Incidence Ratio*.

Tableau II : Bilan des études cas-témoins

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Delaney et coll., 2006 Québec	Cas-témoïn nichée au sein d'une cohorte Juin 1990-Mai 1993	5 579 cas 12 911 témoins 67-84 ans	Registre Cas : conduc- teurs impliqués dans un accident avec au moins une blessure Témoins : échan- tillon aléatoire de la cohorte	Registre Évaluation de l'exposition : - aucun usage dans les 30 jours précédents - aucun usage dans l'année - usage fréquent : ≥ 5 prescriptions	Âge Genre Adresse Accident antérieur Score de maladie chronique Autres médicaments prescrits Évènements cardio- vasculaires	Warfarin	<i>Rate Ratio</i> =0,74 [0,55-1,05]	Bonne
Hemmelgarn et coll., 2006 Québec	Cas-témoïn nichée au sein d'une cohorte Juin 1990-Mai 1993	5 579 cas 13 300 témoins 67-84 ans	Registre Cas : conduc- teurs impliqués dans un accident avec au moins une blessure Témoins : échan- tillon aléatoire de la cohorte	Registre Évaluation de l'exposition : - usage au cours des 12 derniers mois - exposition actuelle : usage durant les 30 derniers jours - DDD et dose- réponse	Âge Genre Adresse Accident antérieur Score de maladie chronique Autres médicaments prescrits	Insuline seule Hypoglycémiques oraux seuls Insuline + hypo- glycémiques oraux Sulfonylurées Metformin Sulfonylurées + metformin Sulfonylurées + metformin (dose élevée)	<i>Rate Ratio</i> =1,4 [1,0-2,0] <i>Rate Ratio</i> =1,0 [0,9-1,2] <i>Rate Ratio</i> =1,0 [0,5-2,0] <i>Rate Ratio</i> =1,0 [0,8-1,1] <i>Rate Ratio</i> =1,0 [0,7-1,6] <i>Rate Ratio</i> =1,3 [1,0-1,7] <i>Rate Ratio</i> =1,4 [1,0-2,0]	Bonne

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Etminan et coll., 2004 Québec	Cas-témoin nichée au sein d'une cohorte Juin 1990-Mai 1993	5 579 cas 13 300 témoins 67-84 ans	Registre Cas : conduc- teurs impliqués dans des acci- dents avec au moins une blessure Témoins : échan- tillon aléatoire de la cohorte	Registre Évaluation de l'exposition : - aucun usage au cours de l'année précédente - nombre de prescriptions - usage actuel : durant les 60 derniers jours	Âge Genre Adresse Accident antérieur Autres médicaments prescrits Score de maladie chronique	Lithium Carbamazépine	<i>Rate Ratio</i> =2,08 [1,11-3,90] <i>Rate Ratio</i> =0,83 [0,48-1,44]	Bonne
Movig et coll., 2004 Pays-Bas	Cas-témoin Mai 2000-Août 2001	110 cas 816 témoins	Urgences Cas : conduc- teurs de voiture ou de camion- nette blessés Témoin : choisi au hasard dans le trafic routier	Échantillons urine/sang	Âge Genre Concentration d'alcool sanguin Autres médicaments prescrits Saison Moment de la jour- née	BZDs Opiacés	OR=5,05 [1,82-14,04] OR=2,35 [0,87-6,32]	Moyenne
Mura et coll., 2003 France	Cas-témoin Juin 2000- Septembre 2001	900 cas 900 témoins	Urgences Cas : impliqué dans un accident de la route non fatal Témoin : possé- dant un permis de conduire et suivi pour une raison non trau- matique	Échantillons de sang et urine (ou sueur)	Âge Genre	Opiacés (licites et illicites) BZDs	OR=8,2 [2,5-27,3] OR=1,7 [1,2-2,4]	Moyenne

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Hemmelgarn et coll., 1997 Québec	Cas-témoin nichée au sein d'une cohorte Juin 1990-Mai 1993	5 579 cas 55 790 témoins 67-84 ans	Registre Cas : conduc- teurs impliqués dans un accident avec au moins une blessure Témoins : échan- tillon aléatoire de la cohorte	Registre Évaluation de l'exposition : durée du traitement Nouvelle utilisation : washout ^a =3 jours	Âge Genre Adresse Accident antérieur Autres médicaments prescrits Score de maladie chronique	BZDs à longue demi-vie BZDs à courte demi-vie	<i>Rate Ratio</i> =1,45 [1,04-2,03] <i>Rate Ratio</i> =1,04 [0,81-1,34]	Bonne
Leveille et coll., 1994 Puget Sound, États-Unis	Cas-témoin 1987-1988	234 cas 447 témoins ≥ 65 ans	Registre Cas : traités des suites d'un acci- dent de véhicule à moteur au cours des 7 jours suivant l'accident Témoins : indem- nes d'accident avec blessure corporelle depuis un an	Registre Évaluation de l'exposition : - quantité/jours - usage actuel : durant les derniers 60 jours - usage passé : entre les 2 derniers mois et 6 mois - nombre de médica- ments psychotropes prescrits durant les 6 mois	Âge Genre Adresse Score de maladie chronique et passé médical Habitudes de conduite Race Statut marital Éducation Diabétique recevant un traitement	BZDs Antidépresseurs Opioides Antihistamines	OR=0,9 [0,4-2,0] OR=2,3 [1,1-4,8] OR=1,8 [1,0-3,4] OR=0,7 [0,3-1,7]	Excel- lente

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Honkanen et coll., 1980 Helsinki, Finlande	Cas-témoin 1977 (16 semaines)	201 cas 325 témoins	Urgences Cas : conduc- teurs blessés arrivant aux urgences dans les 6 heures Témoins : sélec- tionnés aléatoire- ment dans les stations essence	Échantillons de sang et interview	Jour de la semaine Heure du jour Lieu	Diazépam	Plus fréquemment retrouvé chez les patients que chez les témoins p=0,03	Moyenne
Skegg et coll., 1979 Oxford, Royaume- Uni	Cas-témoin Mars 1974- Février 1976	57 cas 1 425 témoins	Registre Cas : admissions hospitalières ou décès suite aux blessures dues à l'accident Témoin : sélec- tionnés aléatoire- ment dans le même hôpital	Registre Évaluation de l'exposition : médicaments prescrits au cours des 3 mois précédents	Âge Genre Adresse	Sédatifs et tranquillisants Tranquillisants mineurs	RR=5,2 [2,2-12,6] RR=4,9 [1,8-13,0]	Moyenne

^a La période *washout* correspond à une période de non-consommation.
BZD : Benzodiazépines ; OR : *Odds Ratio* ; RR : *Relative Risk*.

Tableau III : Bilan des études de responsabilité

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Drummer et coll., 2004 3 États de Victoria, Australie	Responsabilité 1990-1999	3 398	Registre Conducteurs mortellement blessés	Toxicologie médico-légale	Âge Genre Alcool et drogues illicites Type d'accident Lieu Année	BZDs Opiacés (licites et illicites) Autres substances médicinales psychoactives	OR=1,27 [0,5-3,3] OR=1,41 [0,7-2,9] OR=3,78 [1,3-11]	Bonne
Longo et coll., 2000 Australie du sud	Responsabilité Avril 1995-Août 1995 Décembre 1995-Août 1996	2 500 conducteurs non mortellement blessés	Hôpital, service des urgences et des accidents Victimes d'accidents de la route non fatals ou qui survivent plus de 30 jours	Échantillons de sang	Alcool et drogues illicites	BZDs	Augmentation significative de la culpabilité	Moyenne
McGwin et coll., 2000 Alabama, États-Unis	Responsabilité et cas-témoin 1996	901 conducteurs ≥ 65 ans	Registre Responsabilité : sujets impliqués dans au moins un accident de voiture Cas-témoin : comparaison avec des conducteurs non impliqués dans des accidents	Questionnaire	Âge Genre Autres médicaments prescrits Kilométrage annuel Maladies associées	BZDs Antidépresseurs Anti-inflammatoires non stéroïdiens Inhibiteurs ACE Anticoagulants Bloqueur des canaux calciques Vasodilatateurs Hypoglycémiques oraux Insuline	OR=5,2 [0,9-30,0] OR=0,3 [0,1-1,0] OR=1,7 [1,0-2,6] OR=1,6 [1,0-2,7] OR=2,6 [1,0-7,3] OR=0,5 [0,2-0,9] OR=0,3 [0,1-1,0] OR=1,3 [0,7-2,4] OR=0,9 [0,4-1,8]	Moyenne

Référence Pays	Type d'étude Période	Population/ Échantillon	Critères d'inclusion (sources, définition)	Exposition aux médicaments (sources, évaluation)	Ajustement/ Stratification/ Variables contrôlées	Principales substances étudiées	Résultats	Qualité globale
Jick et coll., 1981 Seattle, États- Unis	Responsabilité Janvier 1977- Décembre 1978	244 personnes avec un acci- dent de voiture 15-64 ans	Registre Hospitalisation pour bles- sure suite à un accident de voiture	Registre Évaluation de l'exposition : au moins une prescription durant les 3 mois	Âge Genre	Médicaments sédatifs	Pas d'association	Faible

BZD : Benzodiazépines ; OR : *Odds Ratio*.

Résultats de l'étude française CESIR-A

L'étude CESIR-A consiste à appairer les données de remboursement de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (Cnamts) avec les données sur les accidents corporels recueillies par les forces de l'ordre (Bulletins d'Analyse des Accidents Corporels et Procès-Verbaux) (figure 1).

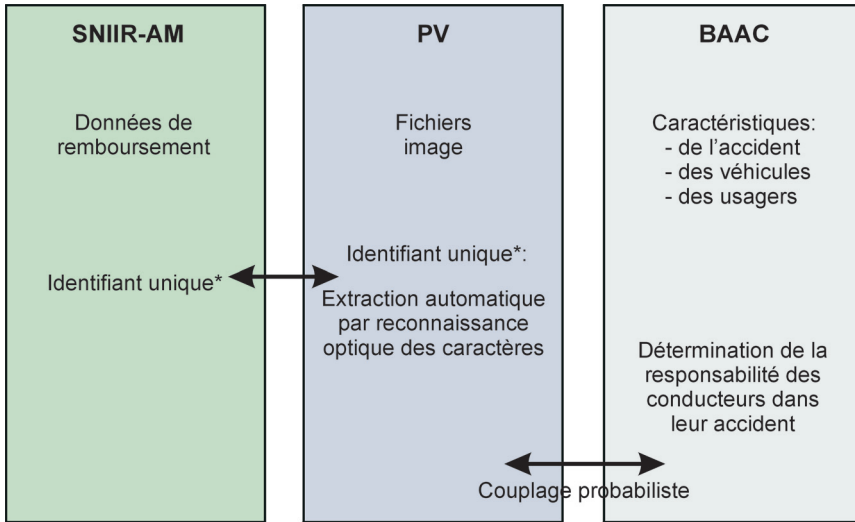


Figure 1 : Appariement des données de remboursement de la Cnamts avec les données sur les accidents corporels

SNIIR-AM : Système national d'informations inter-régimes de l'Assurance Maladie ; PV : Procès-verbaux ; BAAC : Bulletin d'analyse des accidents corporels

L'échantillon d'analyse est constitué de tous les conducteurs et piétons impliqués dans un accident corporel sur la période juillet 2005 à mai 2008, pour lesquels l'appariement est rendu possible par l'identification du numéro de sécurité sociale dans le procès-verbal d'accident.

Ce projet a permis de montrer qu'un peu plus de 3 % des accidents de la route en France étaient attribuables à une consommation de médicament, ce qui correspond à 120 morts et 2 500 blessés chaque année. Un risque accru d'accident a été mis en évidence pour les deux derniers niveaux du pictogramme (rouge et orange) apposé sur les boîtes de médicaments (Afssaps) (figure 2).

Analyse des médicaments selon le niveau 4 du classement ATC

Sur la période juillet 2005-mai 2008, la procédure globale d'extraction a permis de collecter des informations pour 72 685 conducteurs et 9 618 piétons accidentés. Une première analyse a consisté à rechercher parmi les

100 classes ATC²⁴² les plus consommées, celles qui étaient associées à une plus forte probabilité de responsabilité d'accident. Les résultats figurent dans le tableau IV. Il apparaît que les médicaments qui augmentent le risque de responsabilité d'un accident appartiennent à la classe des médicaments du système nerveux : anxiolytiques et hypnotiques, antidépresseurs, traitements de substitution aux opiacés et antiépileptiques.

Tableau IV : Classes ATC associées au plus fort risque d'accident de la route

	Odds Ratio [IC 95 %]	Fraction attribuable (%)
Psycholeptiques (N05)		
Anxiolytiques, dérivés des benzodiazépines (N05BA)	1,49 [1,36-1,63]	1,47
Hypnotiques, apparentés aux benzodiazépines (N05CF)	1,29 [1,13-1,47]	0,42
Psychoanaleptiques (N06)		
Antidépresseurs, inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (N06AB)	1,44 [1,30-1,79]	0,90
Autres antidépresseurs (N06AX)	1,61 [1,38-1,87]	0,58
Autres médicaments du système nerveux (N07)		
Désordres addictifs, dépendance aux opiacés (N07BC)	1,88 [1,45-2,44]	0,33
Antiépileptiques (N03)		
Dérivés carboxamide (N03AF)	2,06 [1,41-2,99]	0,14
Dérivés acides gras (N03AG)	2,50 [1,75-3,57]	0,19

Odds ratios ajustés sur l'âge, le sexe, la catégorie socioprofessionnelle, l'année, le mois, le jour, l'heure, la localisation de l'accident, le type de véhicule, la gravité des blessures et le niveau d'alcool.

Analyse des médicaments selon le classement Afssaps utilisé pour définir le niveau du pictogramme apposé sur les emballages

Depuis 2005, l'Afssaps procède à l'établissement d'un pictogramme gradué en 3 niveaux apposé sur les emballages des médicaments présentant un risque pour la conduite afin de mettre en garde patients et prescripteurs (figure 2).



Figure 2 : Trois niveaux du pictogramme apposé sur les boîtes de médicaments

Les utilisateurs de médicaments de niveau 2 (OR=1,31 [1,24-1,40]) et de niveau 3 (OR=1,25 [1,12-1,40]) présentaient un risque plus élevé de responsabilité d'accident. L'association persistait après ajustement sur les affections

de longue durée. Aucune association n'était mise en évidence avec le niveau 1 de la gradation. La fraction attribuable totale a été estimée à 3,3 % [2,7%-3,9%] (Orriols et coll., 2010).

Impact des hypnotiques apparentés aux benzodiazépines

L'analyse en *case crossover*²⁴³, qui permet de mettre en évidence les effets aigus des médicaments, révèle un risque accru d'accident pour les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques (OR=1,13 [1,03-1,23]), mais pas d'association pour le zolpidem et la zopiclone. Les benzodiazépines hypnotiques auraient donc un effet sur le risque d'accident chez les nouveaux utilisateurs (ceux qui sont sous l'effet de la molécule). Les accidents chez les sujets exposés aux benzodiazépines hypnotiques se produisant plus fréquemment le matin, sur autoroute, suggèrent que ces accidents sont dus à la somnolence du conducteur. Un effet résiduel de ces médicaments le lendemain de la prise pourrait être une des causes de cette somnolence. Aucun effet du zolpidem ou de la zopiclone n'a été mis en évidence par cette même analyse. Il n'y aurait donc pas d'effet résiduel au lendemain d'une prise de ces médicaments qui présentent une demi-vie très courte (Orriols et coll., 2011).

L'utilisation du zolpidem était associée à un risque accru d'être responsable d'un accident de la route (OR=1,29 [1,08-1,54]), contrairement à l'utilisation de zopiclone et de benzodiazépines hypnotiques. Le risque de responsabilité n'était augmenté que parmi ceux qui avaient pris plus d'un comprimé de zolpidem par jour pendant les cinq mois avant l'accident. L'*odds ratio* correspondant était de 2,38 [1,61-3,52] par rapport à 1,07 [0,88-1,31] pour les patients avec une moindre consommation. Ce risque est donc probablement lié aux effets du médicament lorsqu'il est utilisé de façon inappropriée mais peut également être lié au comportement à risque de la population concernée (Orriols et coll., 2011).

Impact des traitements de substitution aux opiacés

L'altération potentielle des fonctions cognitives et psychomotrices des conducteurs sous l'effet d'opiacés est controversée, particulièrement dans le cadre d'un traitement de substitution pour lequel aucune étude populationnelle n'a été spécifiquement menée en France. Au total, 196 conducteurs participants de l'étude CESIR-A étaient exposés à au moins l'un des deux traitements de substitution aux opiacés (buprénorphine haut dosage ou méthadone) le jour de leur accident. Cette sous-population était jeune, essentiellement masculine, avec des co-consommations importantes, notamment

243. Le principe d'une étude en *case crossover* est de comparer la probabilité d'exposition aux médicaments pendant une période qui précède immédiatement l'accident (période cas) à la probabilité d'exposition aux médicaments pendant une période antérieure durant laquelle le sujet n'a pas eu d'accident (période témoin). Chaque cas est ainsi son propre témoin.

d'alcool et de médicaments correspondant aux pictogrammes de niveaux 2 et 3 (hypnotiques, anxiolytiques et antidépresseurs). Les conducteurs exposés à la buprénorphine haut dosage ou à la méthadone le jour de leur accident étaient significativement plus à risque d'être responsables de cet accident (OR=2,22 [1,54-3,20]). Les études expérimentales ou en simulateur de conduite ne montrant que peu ou pas d'effet significatif des opiacés chez les patients dépendants, il est peu probable que le risque observé soit directement lié au traitement. En revanche, chez les patients sous buprénorphine ou méthadone, la consommation de substances illicites ou le détournement de l'usage de certains médicaments disponibles sans ordonnance et contenant de la codéine sont fréquents. L'augmentation du risque d'être responsable d'un accident est donc probablement le résultat de la consommation de plusieurs substances pouvant avoir un effet délétère sur la conduite combinée à un comportement à risque d'une population aux caractéristiques particulières.

Impact des antidépresseurs

Les études épidémiologiques sur l'impact des antidépresseurs sur le risque d'accident de la route sont confrontées au problème de la confusion par l'indication. Alors que les études expérimentales montrent que certains médicaments antidépresseurs (par exemple : amitriptyline, mirtazapine) ont un effet délétère sur les capacités de conduite, la dépression peut elle-même les altérer.

Les résultats de l'analyse *case crossover* suggèrent que les conducteurs sont particulièrement à risque pendant les périodes d'initiation de traitement (OR=1,49 ; [1,24-1,79]) et de changement de traitement (OR=1,32 ; [1,09-1,60]). Ces résultats indiquent qu'il y a un effet des antidépresseurs. L'augmentation du risque d'accident de la route suite à un changement de traitement pourrait également être le signe d'un état dépressif instable ou aggravé. Notre étude montre une augmentation du risque d'être responsable d'un accident chez les conducteurs exposés aux antidépresseurs (OR=1,34 ; [1,22-1,47]). Cette estimation du risque étant relative aux conducteurs non exposés aux antidépresseurs, la plupart de ces derniers étant non déprimés, l'analyse de responsabilité va dans le sens d'un effet de la dépression, combiné à l'effet des médicaments retrouvé dans l'analyse *case crossover*.

Impact des antiépileptiques

Les crises d'épilepsie peuvent être la cause d'accidents de la route. Les études sur l'impact de l'épilepsie et des antiépileptiques sont contradictoires. Ce sujet a été exploré dans la base de données CESIR-A. Les informations sur les affections longue durée (ALD) étant disponibles dans la base de données de l'Assurance Maladie, les patients souffrant d'épilepsie sévère (code G40 de la Classification internationale des maladies, version 10) ont pu être identifiés.

Les conducteurs exposés aux antiépileptiques le jour de leur accident étaient significativement plus à risque d'être responsables de leur accident (OR=1,35 ; [1,15-1,58]). L'association était augmentée chez les patients épileptiques sévères (OR=2,14 ; [1,26-3,64]). L'étude des médicaments classés selon l'indication pour laquelle ils sont le plus fréquemment prescrits montre une association significative pour ceux utilisés le plus souvent dans le traitement de l'épilepsie alors qu'aucune association n'a été mise en évidence pour les médicaments utilisés principalement dans d'autres indications (troubles bipolaires, anxiété généralisée). L'analyse en *case crossover* ne montrait aucune association entre le risque d'accident et la prescription d'antiépileptiques, indiquant qu'il n'y aurait pas d'effet aigu de ces médicaments. Les résultats suggèrent donc que le risque d'accident chez les patients épileptiques est lié à la pathologie.

En conclusion, la prise de certains médicaments représente un risque pour la sécurité routière, les benzodiazépines et les antidépresseurs étant ceux pour lesquels nous disposons des données les plus convaincantes. La part des accidents de la route attribuables à la consommation de médicaments reste cependant relativement faible comparée à celle de l'alcool ou de la vitesse, mais ce risque pourrait être évité. En France, depuis plusieurs années, les patients sont mis en garde par la présence du pictogramme sur les emballages des médicaments.

Ludivine Orriols et Emmanuel Lagarde

Prévention et prise en charge des traumatismes, Inserm U 897, ISPED, Université Victor Segalen, Bordeaux

BIBLIOGRAPHIE

- BARBONE F, MCMAHON AD, DAVEY PG, MORRIS AD, REID IC, et coll. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998, **352** : 1331-1336
- BENZODIAZEPINE/DRIVING COLLABORATIVE GROUP. Are benzodiazepines a risk factor for road accidents? *Drug Alcohol Depend* 1993, **33** : 19-22
- BRAMNESS JG, SKURTVEIT S, MORLAND J, ENGELAND A. The risk of traffic accidents after prescriptions of carisoprodol. *Accid Anal Prev* 2007, **39** : 1050-1055
- BRAMNESS JG, SKURTVEIT S, NEUTEL CI, MORLAND 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* 2008, **69** : 1099-1103
- DELANEY JA, OPATRYN L, SUISSA S. Warfarin use and the risk of motor vehicle crash in older drivers. *Br J Clin Pharmacol* 2006, **61** : 229-232
- DRUMMER OH, GEROSTAMOULOS J, BATZIRIS H, CHU M, CAPLEHORN J, et coll. The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes. *Accid Anal Prev* 2004, **36** : 239-248

ENGELAND A, SKURTVEIT S, MORLAND J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Ann Epidemiol* 2007, **17** : 597-602

ETMINAN M, HEMMELGARN B, DELANEY JA, SUISSA S. Use of lithium and the risk of injurious motor vehicle crash in elderly adults: case-control study nested within a cohort. *BMJ* 2004, **328** : 558-559

GUSTAVSEN I, BRAMNESS JG, SKURTVEIT S, ENGELAND A, NEUTEL I, et coll. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med* 2008, **9** : 818-822

HEMMELGARN B, SUISSA S, HUANG A, BOIVIN JF, PINARD G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* 1997, **278** : 27-31

HEMMELGARN B, LEVESQUE LE, SUISSA S. Anti-diabetic drug use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *Can J Clin Pharmacol* 2006, **13** : e112-e120

HONKANEN R, ERTAMA L, LINNOILA M, ALHA A, LUKKARI I, et coll. Role of drugs in traffic accidents. *Br Med J* 1980, **281** : 1309-1312

JICK H, HUNTER JR, DINAN BJ, MADSEN S, STERGACHIS A. Sedating drugs and automobile accidents leading to hospitalization. *Am J Public Health* 1981, **71** : 1399-1400

LAGARDE E, CHASTANG JF, LAFONT S, COEURET-PELLICER M, CHIRON M. Pain and pain treatment were associated with traffic accident involvement in a cohort of middle-aged workers. *J Clin Epidemiol* 2005, **58** : 524-531

LEVEILLE SG, BUCHNER DM, KOEPEL TD, MCCLOSKEY LW, WOLF ME, et coll. Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology* 1994, **5** : 591-598

LONGO MC, HUNTER CE, LOKAN RJ, WHITE JM, WHITE MA. The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability: part ii: the relationship between drug prevalence and drug concentration, and driver culpability. *Accid Anal Prev* 2000, **32** : 623-632

MCGWIN G, JR., 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* 2000, **152** : 424-431

MOVIG KL, MATHIJSSSEN MP, NAGEL PH, VAN ET, DE GIER JJ, et coll. Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents. *Accid Anal Prev* 2004, **36** : 631-636

MURA P, KINTZ P, LUDS B, GAULIER JM, MARQUET P, et coll. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int* 2003, **133** : 79-85

NEUTEL CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol* 1995, **5** : 239-244

NEUTEL I. Benzodiazepine-related traffic accidents in young and elderly drivers. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1998, **13** : 115-123

ORRIOLS L, DELORME B, GADEGBEQU B, TRICOTEL A, CONTRAND B, et coll. Prescription medicines and the risk of road traffic crashes: a French registry-based study. *PLoS Med* 2010, **7** : e1000366

ORRIOLS L, PHILIP P, MOORE N, CASTOT A, GADEGBEKU B, et coll. Benzodiazepine-like hypnotics and the associated risk of road traffic accidents. *Clin Pharmacol Ther* 2011, **89** : 595-601

RAY WA, FOUGHT RL, DECKER MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol* 1992, **136** : 873-883

SKEGG DC, RICHARDS SM, DOLL R. Minor tranquillisers and road accidents. *Br Med J* 1979, **1** : 917-919