

# Les médicaments et la conduite : quelle révision des pictogrammes ?

Nathalie RICHARD  
Directrice adjointe

Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie,  
ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions

# Sommaire

**\*  
\*\* Points-clés de la problématique**

**\*  
\*\* Historique du pictogramme**

**\*  
\*\* Quoi de neuf depuis 2008 ?**

**\*  
\*\* Le processus de révision**

**\*  
\*\* Bilan et perspectives**

# Points-clés de la problématique

## Un risque modéré mais loin d'être négligeable

La fraction des accidents attribuable aux médicaments en France est bien inférieure à celles d'autres facteurs de risque (vitesse, alcool, drogues...), mais se situe entre 3 et 4 %. De plus, ce risque est concentré sur un nombre restreint de substances actives : cf. étude CESIR [Orriols L et al. PLoS Med. 2010 Nov 16;7(11)]

## De très nombreux éléments à prendre en compte

L'impact d'un médicament sur les capacités de conduite dépend de la nature de la molécule active, mais aussi du type d'effets indésirables qu'elle peut provoquer (sur la vigilance, la coordination, le comportement, la vision...), de la dose, de la voie d'administration, de la durée du traitement, de la pathologie visée par le traitement, des interactions éventuelles avec d'autres médicaments, avec l'alcool...

## Informier et agir sur les comportements

Dans la plupart des cas, la conduite automobile reste compatible avec la prise de médicaments, sous réserve du strict respect des règles de bon usage. Ceci passe par une bonne information des patients, mais aussi des professionnels de santé.

# Historique du pictogramme (1)

## Point de départ : 1999

\* Pictogramme = moyen d'alerter l'utilisateur d'un risque d'effet(s) indésirable(s) pouvant affecter les capacités de conduite :

« lorsque le médicament ou produit a des effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines, son conditionnement extérieur doit comporter un pictogramme, dont le modèle est déterminé par arrêté du ministre de la santé pris sur proposition du directeur général de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé » Arrêté du 3 mai 1999 pris pour l'application de l'article R.5143 du code de la santé publique



\* Avantages : alerte simple, compréhensible de tous, visible en situation d'utilisation du médicament

\* Inconvénients :

- ⇒ nécessite des informations complémentaires : lecture de la notice, demande de conseils auprès du médecin ou du pharmacien
- ⇒ non discriminant des médicaments les plus dangereux
- ⇒ risque de banalisation (environ un médicament sur trois comporte un pictogramme)

# Historique du pictogramme (2)

## 2003 : principe d'une gradation du risque

Dans le cadre du programme d'actions défini par le CISR, le Directeur Général de la Santé a chargé l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, d'élaborer une classification, en trois niveaux de risque, rejoignant en cela les recommandations de l'Académie nationale de médecine.

## 2005 : déclinaison du pictogramme sur trois niveaux

L'Agence s'est appuyée sur les travaux d'un groupe d'experts pour élaborer cette classification (en commençant par les classes les plus dangereuses) et mettre au point un pictogramme associant systématiquement :

- ⇒ une couleur spécifique (jaune, orange et rouge),
- ⇒ une indication en toutes lettres du niveau de risque (1, 2 ou 3),
- ⇒ une mise en garde écrite suivie d'un message informatif sur la conduite à tenir

## 2008 : le nouveau dispositif est complètement opérationnel

Après que toutes les classes de médicaments aient été étudiées, un arrêté JO a formalisé le dispositif complet avec la description du nouveau pictogramme et la liste des médicaments concernés.

# Historique du pictogramme (3)

## Pictogrammes définis par l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du CSP

### \*Pictogramme associé au niveau 1

- concerne les médicaments ou produits contenant des principes actifs qui ne remettent pas en cause la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, mais nécessitant que les patients soient informés



### \*Pictogramme associé au niveau 2

- concerne les médicaments ou produits contenant des principes actifs qui peuvent remettre en cause l'aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines et nécessitent l'avis d'un professionnel de santé



### \*Pictogramme associé au niveau 3

- concerne les médicaments ou produits contenant des principes actifs pour lesquels l'aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines est remise en cause pendant leur utilisation



# Quoi de neuf depuis 2008 (1)

## Commercialisations de nouvelles substances actives

- \* Environ 250 nouvelles substances actives ont été mises sur le marché, depuis 2008, dont une centaine présentent des effets potentiellement néfastes pour la conduite
- \* 30 nouvelles substances actives pour les seuls médicaments du système nerveux central (SNC)
- \* Compte tenu du manque de recul clinique sur ces molécules, leur commercialisation s'accompagne généralement d'un plan de gestion des risques (PGR)

## Evolutions dans l'utilisation de substances existantes

- \* Certains médicaments, déjà présents sur le marché, ont vu leur utilisation spontanément évoluer, tant d'un point de vue quantitatif que qualitatif
  - > exemple : le baclofène
- \* Du fait de la disparition de certains médicaments, des phénomènes de report sont intervenus
  - > retrait du marché/arrêt de commercialisation du Di-Antalvic, du Rohypnol...

# Quoi de neuf depuis 2008 (2)

## Données issues des systèmes de surveillance

\*Collecte de signaux concernant les substances actives présentes sur le marché par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance. En fonction des effets indésirables identifiés, prise de mesures graduées : simple information, modification des informations réglementaires (résumé des caractéristiques produit et notice), restriction d'utilisation, plan de minimisation du risque...

-> exemple : mise en garde contre les usages détournés du dextrométhorphan, modification des conditions de prescription et de délivrance du clonazepam,

En prenant en compte les données nationales de consommation, l'ANSM établit des état des lieux réguliers pour certaines classes de médicaments problématiques

-> exemple : benzodiazépines

## Données issues de littérature internationale

\*Recherche bibliographique des études expérimentales et épidémiologiques concernant les effets indésirables altérant les capacités de conduite



# Quoi de neuf depuis 2008 (3)

## Les initiatives européennes : le groupe DRUID

\* Pour mener à bien son programme de sécurité routière 2003/2010, la Commission Européenne a constitué, en 2006, un groupe de 38 experts issus de 18 Etats Membres, afin de structurer une politique de lutte contre les effets de l'alcool et des substances psychoactives au volant (Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines)

\* Un sous-groupe s'est attaché à :

- ⇒ mettre au point une méthodologie pour grader le risque des médicaments, inspirée de l'algorithme de travail de la France (Ravera S. et al. Br J Clin Pharmacol 2012)
- ⇒ appliquer cette méthode à la plupart des substances actives commercialisées dans l'Union (DRUID Integrated Project 1.6.2. Deliverable 4.3.1 - 30.06.2011)

## Les revues bibliographiques de l'EMCDDA

\* Dans la continuité des travaux du groupe DRUID, l'European Monitoring Centre for Dugs and Drug Addiction a actualisé sa revue de la littérature (Drug use, impaired driving and traffic accidents, the EU drugs agency - EMCDDA - second edition 2014)

# Quoi de neuf depuis 2008 (4)

## Les études CESIR

\* Cet observatoire épidémiologique est issu d'une collaboration entre l'Inserm, l'ANSM, la CNAMTS et l'IFSTTAR.

\* L'appariement des données de remboursement des médicaments de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) et des données des forces de police (BAAC) a pu être réalisé pour plus de 140 000 conducteurs (69 353 responsables et 73 410 non responsables), chacun impliqué dans un accident survenu entre 2005 et 2011.

## Intérêts et limites

\* Puissance et représentativité de la situation française -> appariement des données pour plus du quart de l'ensemble des accidents survenant chaque année

\* Richesse et précision des données disponibles -> ont permis de réaliser diverses études sur différentes classes thérapeutiques et d'étudier l'impact des pictogrammes au cours du temps (cf. infra)

\* Notion de responsabilité du conducteur

\* Mais pas de données sur les médicaments non remboursables...

\* .ni de certitude sur la prise effective du médicament le jour de l'accident

# Le processus de révision (1)

## Rappel des objectifs

- \* **Intégrer** dans la liste figurant en annexe de l'arrêté du 8 août 2008 les nouvelles substances actives (SA) commercialisées en France depuis cette date (n ≈ 100)
- \* **Actualiser** la liste en prenant en compte les données nouvelles (littérature et informations de sécurité) concernant les SA figurant déjà dans l'annexe de 2008 (n ≈ 120)

## Algorithme travail utilisé

Chaque SA fait l'objet d'une évaluation, selon une méthodologie proche de celle préconisée par le groupe DRUID

- \* Etape 0 : conditions of use of the medicine
- \* Etape 1 : pharmacodynamics & pharmacocinetic
- \* Etape 2 : pharmacovigilance data
- \* Etape 3 : experimental and epidemiological data
- \* Etape 4 : additional data
- \* Etape 5 : synthesis = proposed categorization

# Le processus de révision (2)

## Détail du processus d'évaluation

### \* Conditions d'utilisation du médicament :

Sont extraits de la Base de Données Publique, voire du site de l'Agence Européenne (EMA) : la composition qualitative du médicament, sa (ou ses) forme(s) pharmaceutiques, les dosages, le(s) nom(s) de spécialité, l'appartenance à un groupe générique, les indications thérapeutiques, la posologie, le mode d'administration, les conditions de prescription et de délivrance (CPD) et l'éventuel remboursement Sécurité Sociale

### \* Pharmacodynamie et pharmacocinétique :

Issu également des informations du résumé des caractéristiques produit (RCP)

### \* Données de pharmacovigilance :

*NB : ne sont étudiés que les effets indésirables (EI) susceptibles de retentir sur les capacités de conduite*

- sont extraits et classés les EI sur le SNC, le comportement, la vision et « autres »

- une recherche sur PubMed est faite sur ces mêmes types d'EI

# Le processus de révision (3)

## **\*\* Données expérimentales et épidémiologiques :**

Recherche systématique et analyse de la littérature, voire dans les données de l'étude CESIR

## **\*\* Données complémentaires :**

- libellé de la rubrique 4.7 du RCP (destinée aux professionnels de santé)
- libellé de la section correspondante de la notice pour le patient
- interactions médicamenteuses
- interactions avec l'alcool
- risque lié à la pathologie (cf. arrêtés du JO de 2005 et 2010)
- cohérence avec évaluation du risque déjà réalisée (DRUID)

## **\*\* Synthèse et cotation du pictogramme**

## **Au total, une méthodologie de travail...**

**\*\* actualisée, mais cohérente avec les évaluations initiales**

**\*\* prenant plus en compte les conditions effectives d'utilisation du médicament (notamment l'influence de la pathologie) et l'épidémiologie**

**\*\* en ligne avec les recommandations européennes**

# Bilan et perspectives (1)

## Révision des pictogrammes : ce qui a été fait à ce jour

- \* Recensement des substances actives (SA) qui n'avaient jamais été évaluées et de celles précédemment évaluées, mais pour lesquelles de nouvelles données sont apparues
- \* Evaluation d'une quinzaine de médicaments « tests » afin de valider le nouvel algorithme de travail
- \* Evaluation des SA considérées comme les plus problématiques : médicaments du SNC (classes N01 à N07 de la classification ATC). 30 nouvelles SA ont ainsi été étudiées et 72 anciennes ont été revues, donnant lieu à une modification du pictogramme pour 15 d'entre elles.

## Ce qui reste à faire

- \* Publication au JO d'un arrêté modificatif avant fin 2016
- \* Deux nouvelles vagues d'évaluation (au total, 73 nouvelles SA à évaluer et 49 anciennes SA à revoir) avec publication des arrêtés correspondants en 2017 qui permettront d'achever le processus d'actualisation

# Bilan et perspectives (2)

## La problématique des benzodiazépines

\* Un faisceau d'éléments en confirme la dangerosité :

- ⇒ nombreuses publications internationales récentes
- ⇒ rapports de l'ANSM, montrant le maintien d'un niveau de consommation élevée en France, ainsi qu'un taux de mésusages important
- ⇒ données de l'étude CESIR, montrant notamment que le risque d'accidents de la route, reste significativement augmenté par la prise de benzodiazépines ou de produits apparentés (zopiclone et zolpidem) avec une part attribuable importante
- ⇒ pas de rôle identifiée des pathologies traitées par ces médicaments

## Des comportements à modifier sur la durée

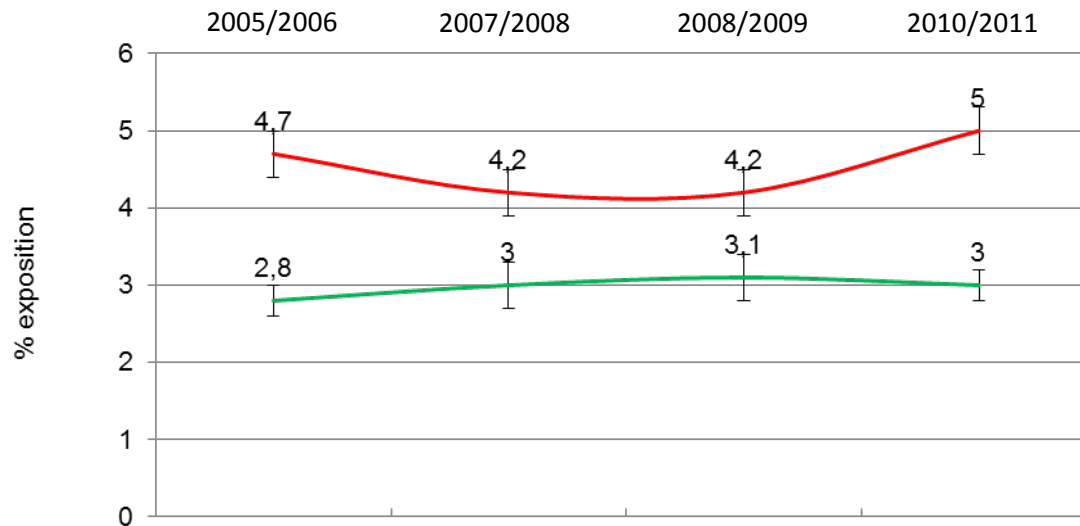
\* Ces éléments sont en faveur d'une modification du niveau des pictogramme des benzodiazépines

\* Toutefois, une étude récente\* menée à partir des données de CESIR montre que l'apposition d'un pictogramme ne permet pas, à elle seule, d'obtenir une réduction durable de l'accidentologie.

\* Orriols L. et al. Road traffic crash risk associated with benzodiazepine and z-hypnotic use after implementation of a colour-graded pictogram: a responsibility study. Br J Clin Pharm, 2016 doi: 10.1111/bcp.13075.

# Bilan et perspectives (3)

## L'évolution des benzodiazépines anxiolytiques



% exposition (n)		2005/2006	2007/2008	2008/2009	2010/2011
<b>Responsables</b>		4.7 (918)	4.2 (641)	4.2 (686)	5.0 (915)
<b>Non-responsables</b>		2.8 (587)	3.0 (506)	3.1 (528)	3.0 (548)
<b>Analyse en responsabilité</b>		1.42	1.08	1.19	1.35
<b>OR [95% CI]</b>		[1.24-1.62]**	[0.93-1.26]	[1.03-1.37]*	[1.18-1.54]**

• p<0.01, \*\* p<0,0001 - D'après Orriols L. et al. Br J Clin Pharm, 2016 doi: 10.1111/bcp.13075.

**-> nécessité d'accompagner l'actualisation du pictogramme par des campagnes d'information et de sensibilisation, tant des usagers que des professionnels de santé**



# En résumé...

## Actualisation complète des pictogrammes sur 2016 / 2017

\*Rendue nécessaire par :

- ⇒ l'arrivée sur le marché de nombreuses molécules aux effets potentiellement délétères
- ⇒ de nouvelles données sur les molécules précédemment évaluées

\*Une méthodologie de travail :

- ⇒ en ligne avec les recommandations européennes
- ⇒ prenant plus en compte les conditions effectives d'utilisation

## Information renforcée sur les SA au risque le plus élevé

\*Réévaluation des benzodiazépines

\*Projet de campagnes de sensibilisation DSCR

## Autres pistes de travail

\*Inclusion du NIR (numéro Sécurité Sociale) dans les BAAC, afin d'augmenter la puissance d'appariement de l'étude CESIR

\*Intégration du niveau des pictogrammes dans les logiciels d'aide (LAP, LAD)

## Remerciements

- \* Bernard Delorme - Expert externe de l'ANSM
- \* Emmanuel Lagarde et Ludivine Orriols - ISPED - Centre Inserm U 1219
- \* Michel Mallaret et Charles Mercier-Guyon - Représentants de la France au groupe DRUID