



MÉDICAMENTS ET INSÉCURITÉ ROUTIÈRE : OBSERVATOIRE FRANÇAIS CESIR

Emmanuel Lagarde
INSERM

Facteurs de santé et accidents de la route

Etude CESIR

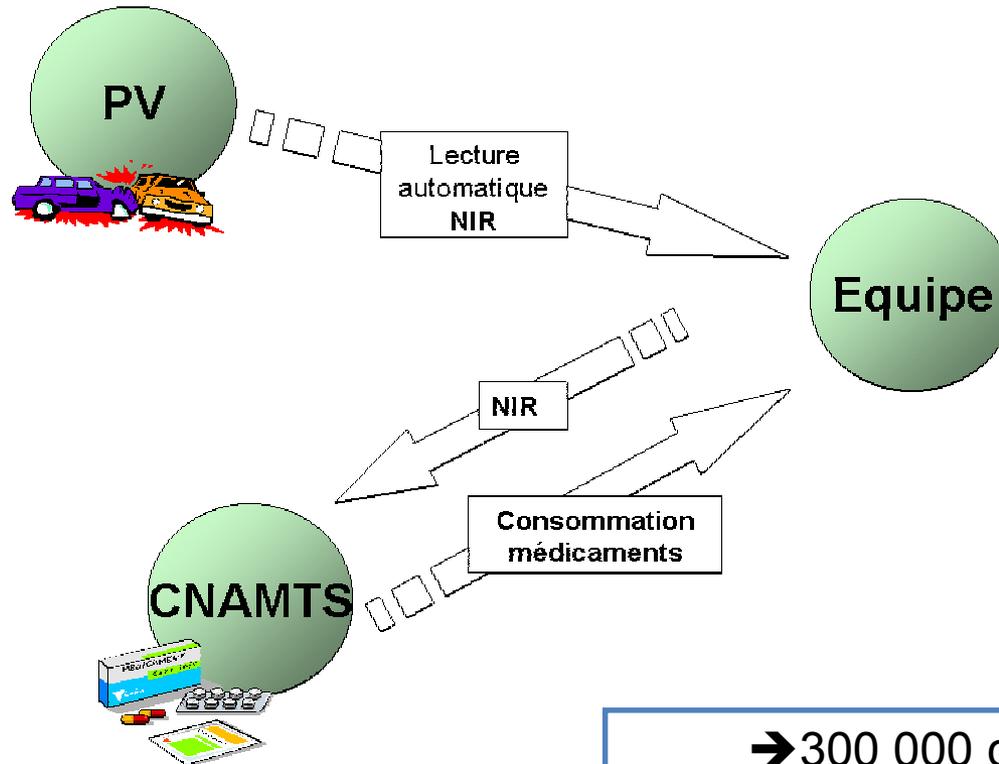
- Contexte de la mise en place de l'étude CESIR:
 - 2003 - 2005: gradation du pictogramme



- Partenaires: ANSM, IFSTTAR, Agira-TransPV

Observatoire CESIR (2005-2016)

Soutiens : DGS, ANSM, DSCR, FRM

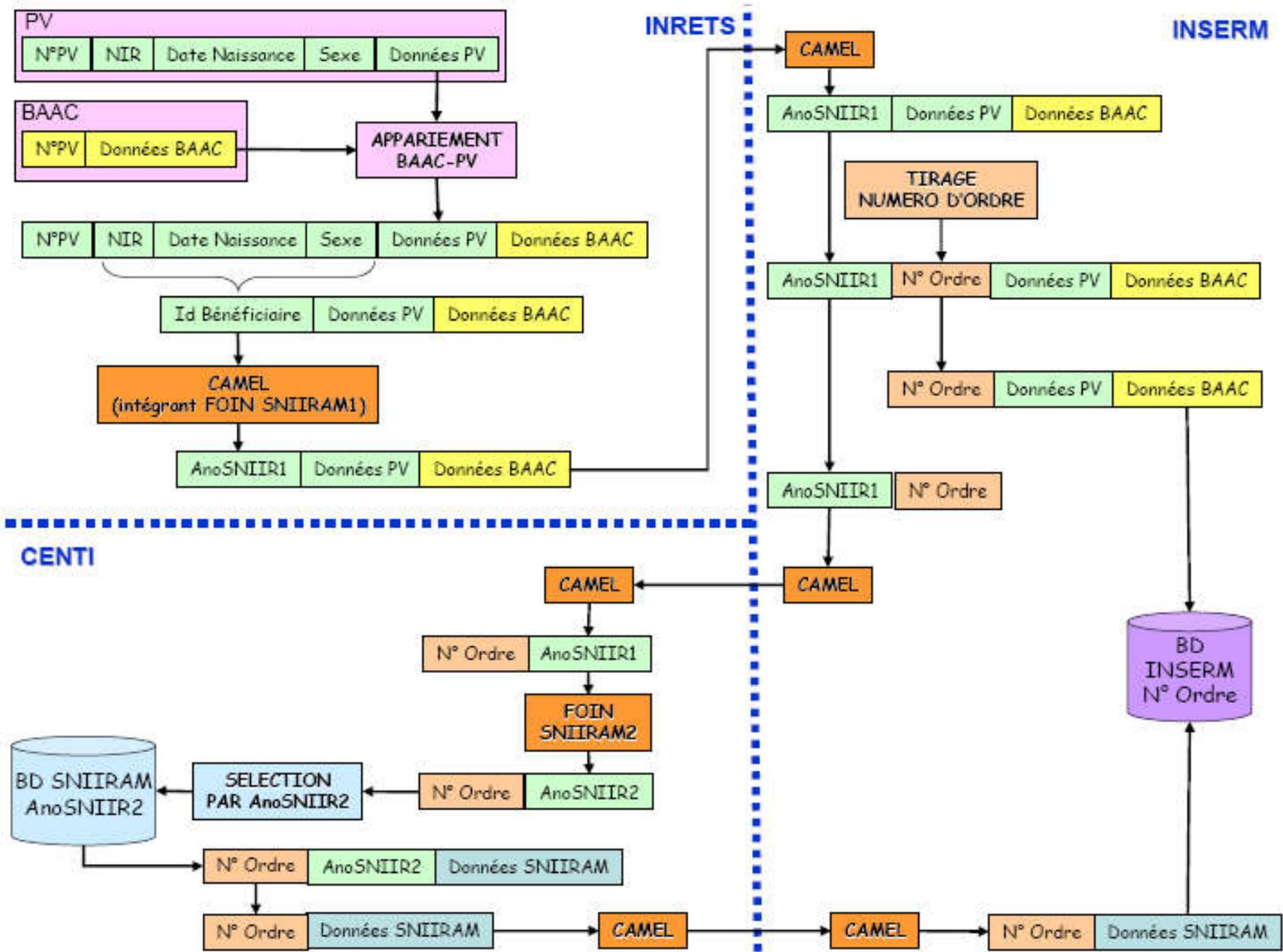


→ 300 000 conducteurs impliqués

→ 30 000 piétons impliqués



IETO / Prévention et prise en charge
des traumatismes



Appariement de bases de données nationales

SNIIR-AM

Données de
remboursement

Identifiant unique*:

- NIR
- sexe
- date de naissance

PV

Fichiers image

Identifiant unique*:

- extraction automatique
(taux =75%)

BAAC

Caractéristiques

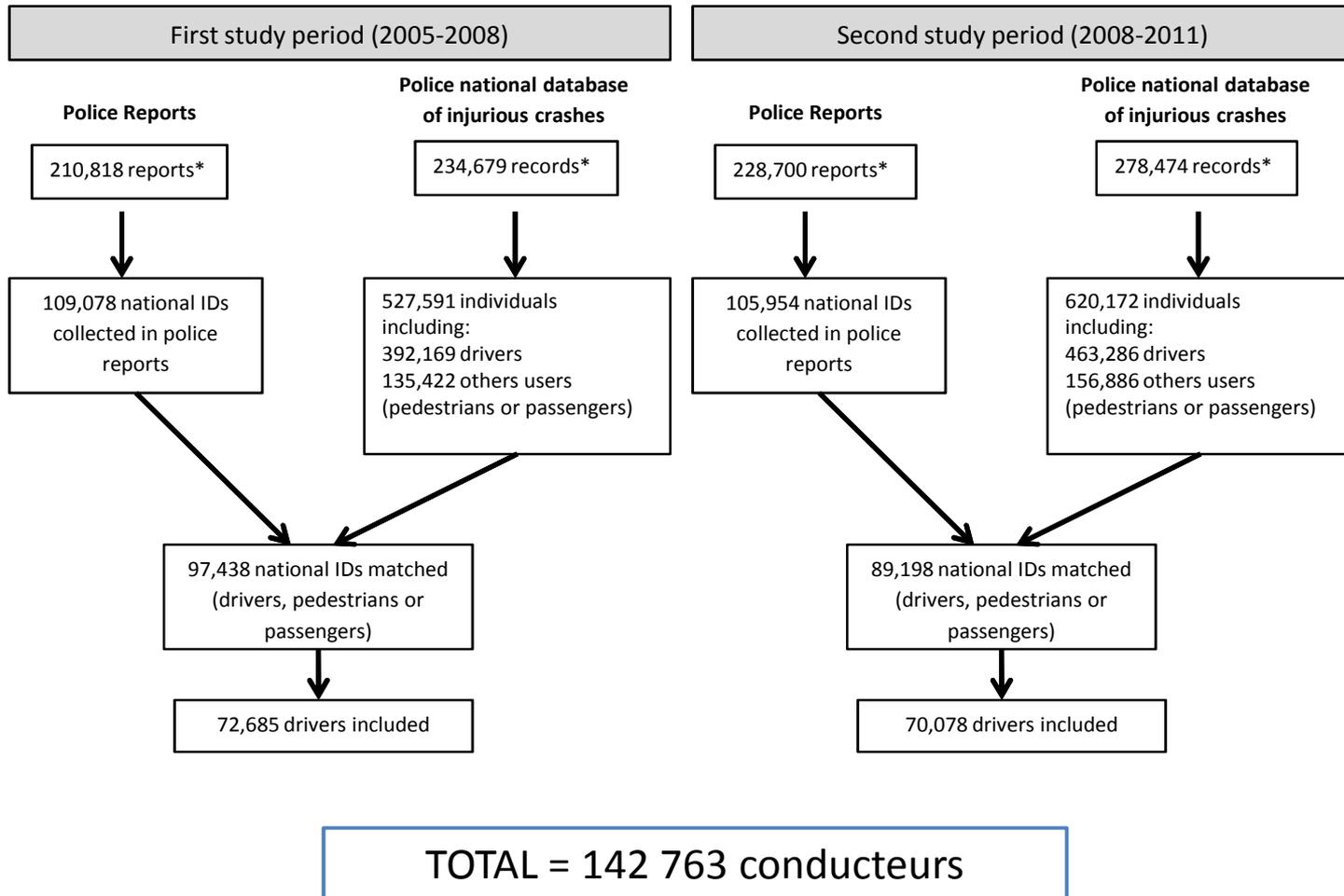
- de l'accident
- des véhicules
- des usagers

Détermination de la
responsabilité

Couplage (90%)

* Identifiant anonymisé par la fonction FOIN pour les échanges CNAMTS / INSERM / INRETS

Nombre de sujets



Analyse de responsabilité

Cas= responsables

Témoins= non responsables

Détermination de la responsabilité: 6 catégories de facteurs pouvant atténuer la responsabilité du conducteur

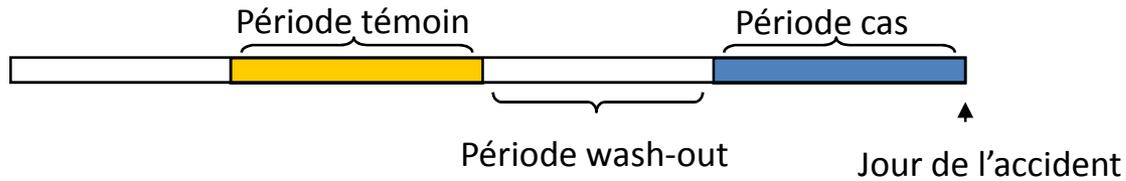
- Etat de la route
- Véhicule
- Conditions de circulation
- Type d'accident
- Respect du code de la route
- Complexité de la tâche

→ Calcul d'un score de responsabilité

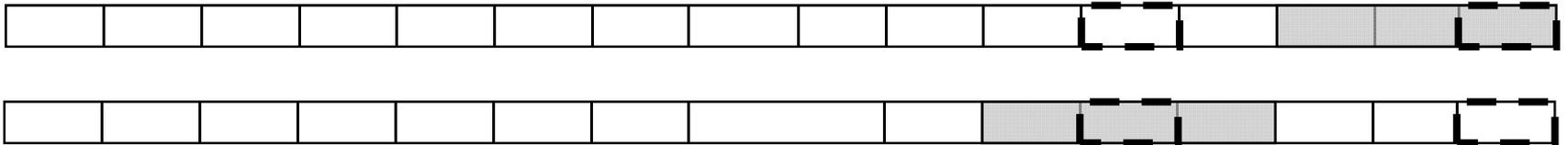
Score < 15 → responsable

Score ≥ 15 → non responsable

Analyse case-crossover



Expositions aiguës



Expositions chroniques



Maladies
Incapacités

Epilepsie

Médicaments

Antiépileptiques

ACCIDENT



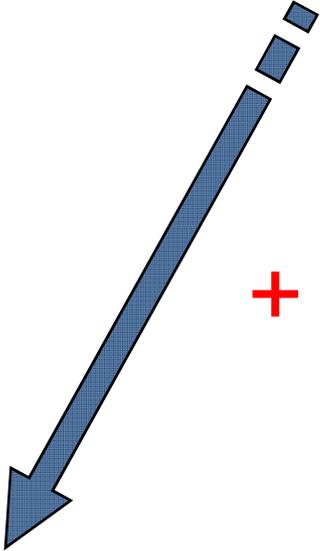
IETO / Prévention et prise en charge
des traumatismes

Maladies
Incapacités

Epilepsie

Médicaments

Antiépileptiques

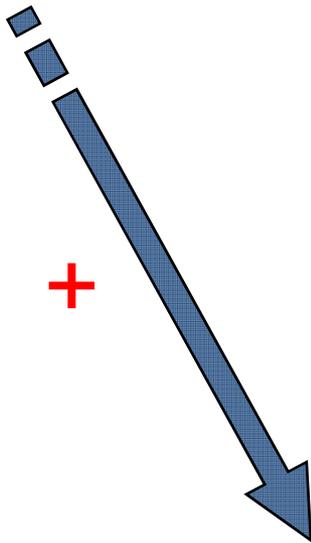


ACCIDENT



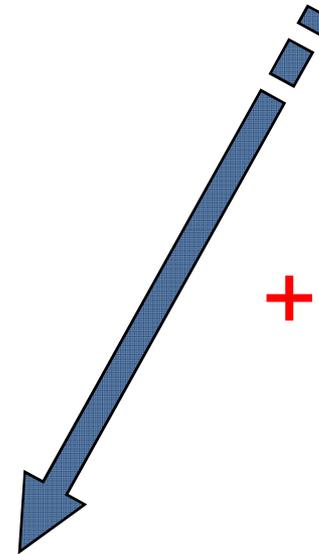
Maladies
Incapacités

Epilepsie



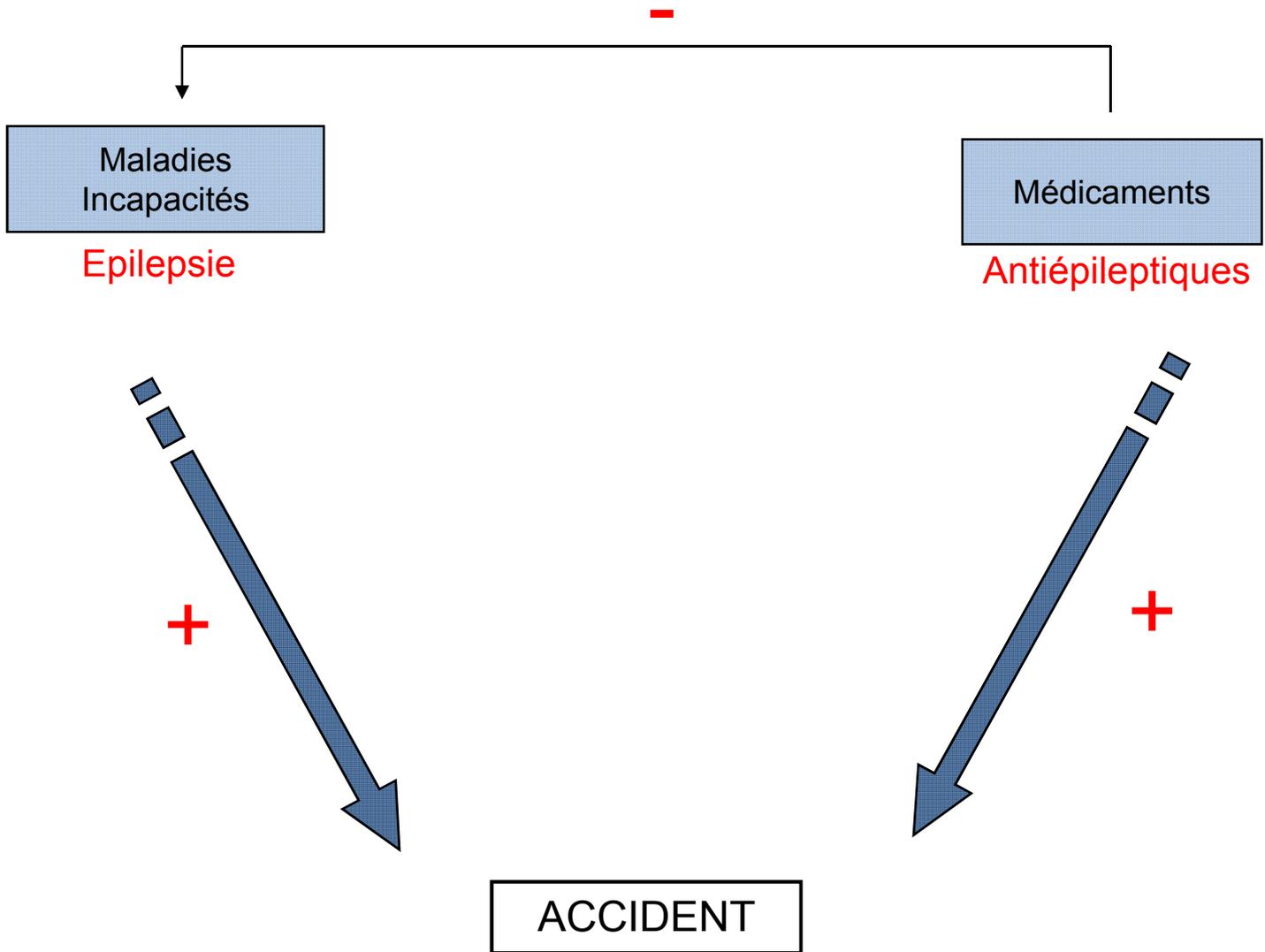
Médicaments

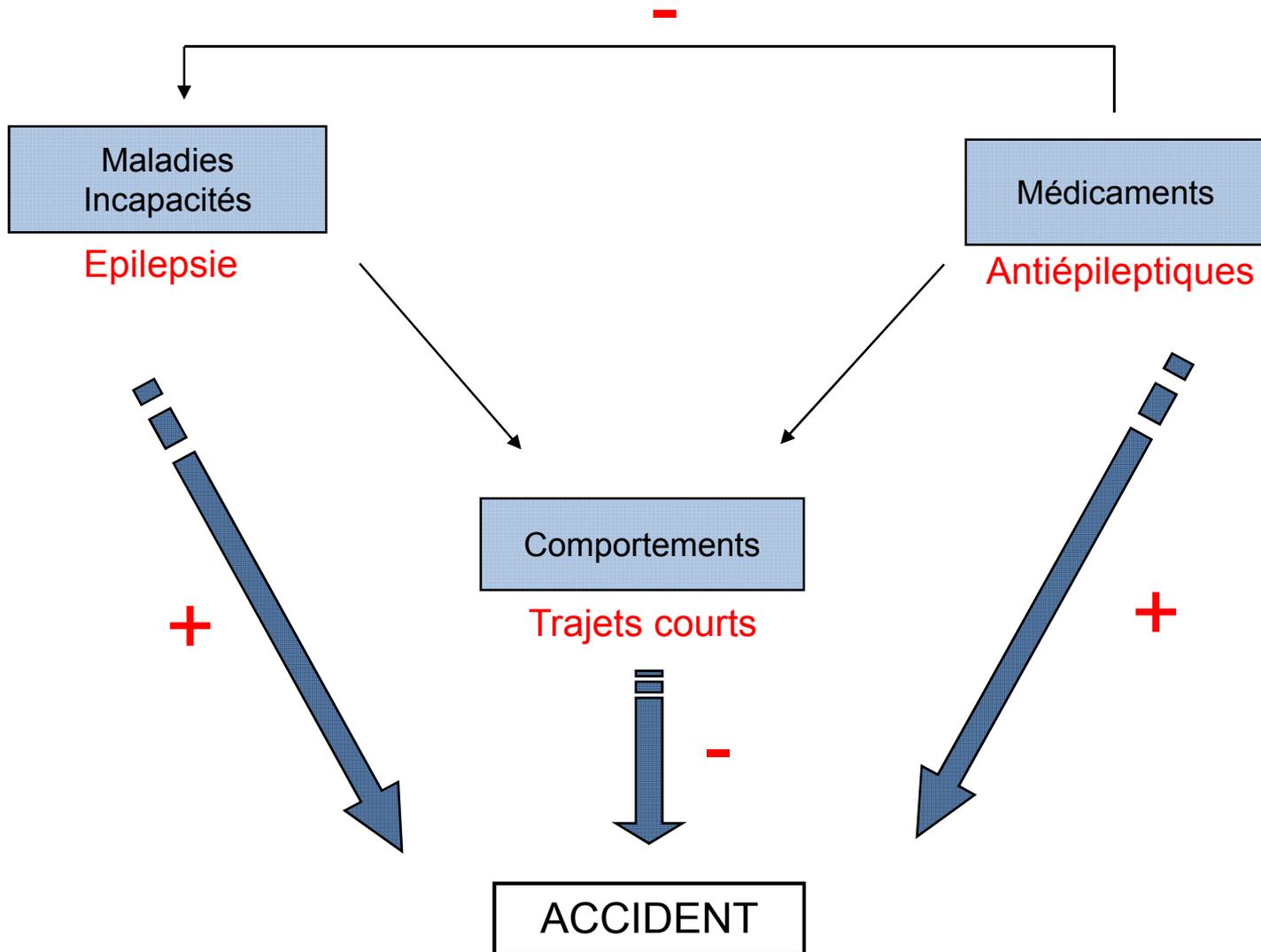
Antiépileptiques

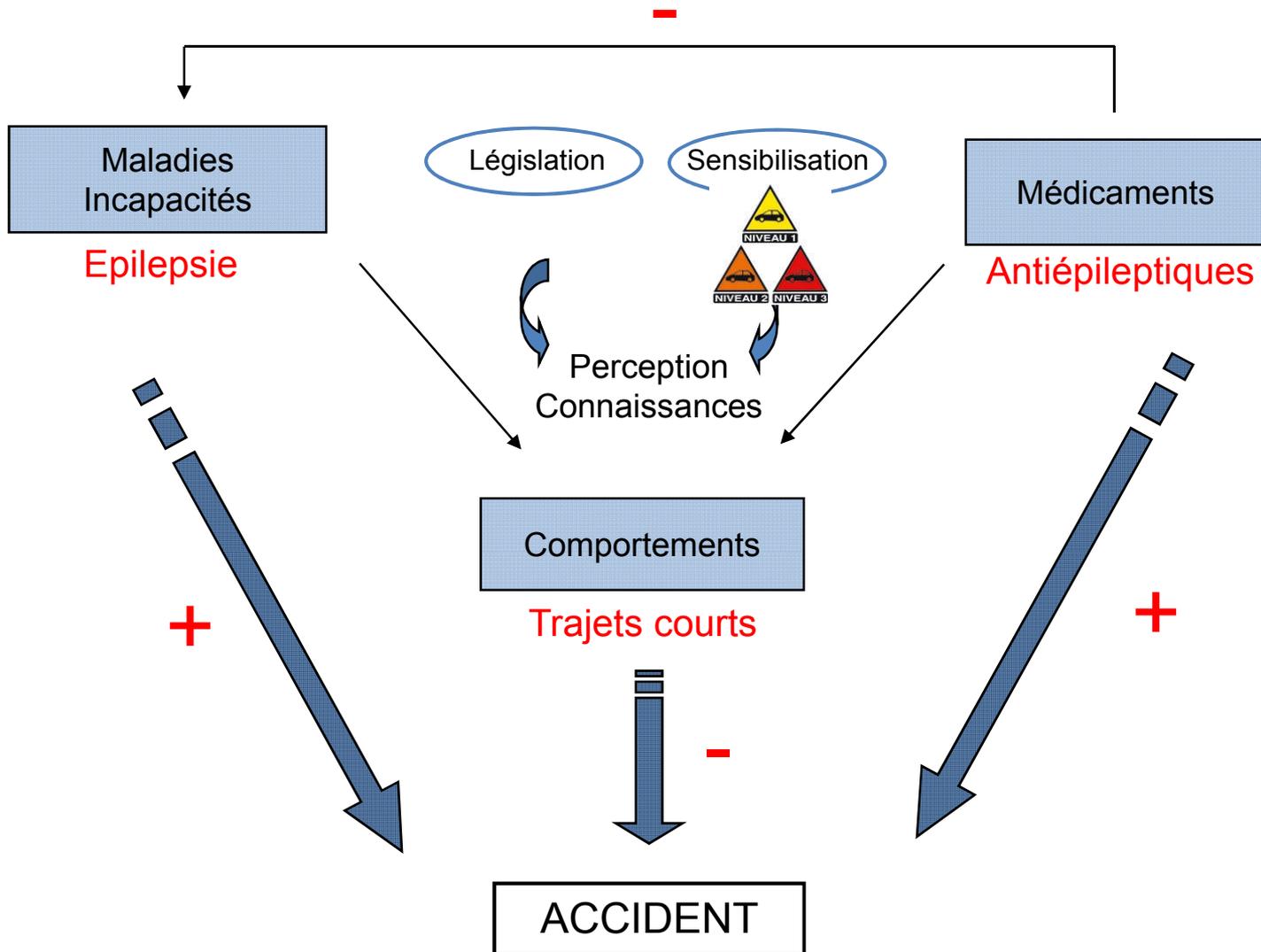


ACCIDENT









Tendances récentes

Augmentation de la part du médicament dans l'insécurité routière

- vieillissement de la population des conducteurs
- féminisation de la pop des conducteurs âgés
- baisse des autres facteurs (vitesse, alcool...)

Surveillance continue : nouveaux médicaments / nouveaux comportements



Résultats principaux 2010

3,3% des accidents attribuables à la consommation de médicaments, essentiellement benzodiazépines et apparentés

	Exposés	OR [IC 95%]	Exposés	OR _A [IC 95%]	Fraction attribuable
Niveau 0	15,715	0.92 [0.88-0.95]**	13,702	0.92 [0.88-0.97]*	-
 Soyez prudent Ne pas conduire sans avoir lu la notice	7,415	0.96 [0.92-1.01]	6,478	0.95 [0.89-1.01]	-
 Soyez très prudent Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé	8,268	1.24 [1.19-1.30]**	7,102	1.30 [1.22-1.38]**	3.0% [2.4%-3.5%]
 Attention, danger : ne pas conduire Pour la reprise de la conduite, demandez l'avis d'un médecin	1,982	1.56 [1.42-1.71]**	1,679	1.24 [1.11-1.39]*	0.7% [0.4%-0.9%]

Orriols et al. Plos Medicine 2010;7(11)



>>> Augmentation du risque avec le nombre de médicaments de niveau 2 et 3

	Exposés	OR [IC 95%]
0	55,264	référence
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]**

OR obtenus par régression logistique, ajustés sur l'âge, le sexe, la CSP, l'heure, le jour, le mois, l'année de l'accident, le lieu, le type de véhicule, l'alcool, la gravité des blessures

* $p < 0.001$, ** $p < 0.0001$

Rappel des résultats – Etude CESIR 1

	OR [IC 95%]	p	FA
Psycholeptiques (N05)			
N05BA (anxiolytiques, dérivés BZD)	1.45 [1.33-1.58]	<0.0001	1.28%
N05CF (hypnotiques et sédatifs, apparentés BZD)	1.25 [1.11-1.43]	0.0004	0.35%
Psychoanaleptiques (N06)			
N06AB (antidépresseurs, ISRS)	1.42 [1.28-1.57]	<0.0001	0.83%
N06AX (autres antidépresseurs)	1.55 [1.34-1.79]	<0.0001	0.48%
SNC, autres (N07)			
N07BC (désordres addictifs, dépendance aux opioïdes)	1.88 [1.46-2.43]	<0.0001	0.32%
Antiépileptiques (N03)			
N03AF (dérivés carboxamide)	2.10 [1.47-2.99]	<0.0001	0.14%
N03AG (dérivés acides gras)	2.22 [1.60-3.10]	<0.0001	0.18%

OR obtenus par régression logistique, ajustés sur l'âge, le sexe, la CSP, l'heure, le jour, le mois, l'année de l'accident, le lieu, le type de véhicule, l'alcool et la gravité des blessures

Anxiolytiques et hypnotiques

	Exposés	OR [IC 95%]
Zopiclone	378	0.78 [0.64-1.00]
Zolpidem	600	1.28 [1.07-1.53]*
BZD hypnotiques	245	1.24 [0.95-1.63]

OR obtenus par régression logistique, ajustés sur l'âge, le sexe, la CSP, l'heure, le jour, le mois, l'année de l'accident, le type de véhicule, l'alcool, la gravité des blessures, les ALD et les médicaments de niveau 2 et 3, *p<0.01, ** p<0.0001

>> Au cours des 5 mois précédant l'accident:

- plus d'un comprimé par jour (n=159): OR=2.38 [1.61-3.52]
- moins d'un comprimé par jour (n=461): OR=1.07 [0.88-1.31]

Antidépresseurs

	n	OR [IC 95%]
Antidépresseurs tricycliques	305	1.05 [0.81-1.36]
ISRS	1857	1.30 [1.16-1.45]**
ISRS-NA	582	1.51 [1.25-1.84]**
Autres antidépresseurs	354	1.30 [1.01-1.67]*

OR obtenus par régression logistique, ajustés sur l'âge, le sexe, la CSP, l'heure, le mois, le type de véhicule, l'alcool et la gravité des blessures, les médicaments de niveau 2 et 3 et les ALD

*p<0.05, ** p<0.0001

>> changement de traitement: 1,32 [1,09-1,60]

]

Traitements de substitution aux opiacés

	Exposés	OR [IC 95%]
Buprénorphine	111	1,96 [1.26-3.05]*
Méthadone	50	1.77 [0,94-3.31]
Buprénorphine et/ou méthadone	159	2.02 [1.40-2,91]**

OR obtenus par régression logistique, ajustés sur l'âge, le sexe, la CSP, l'heure, le mois, le type de véhicule, l'alcool et la gravité des blessures, les médicaments de niveau 2 et 3 et les ALD

*p<0.05, ** p<0.001,

Antiépileptiques

Antiépileptiques	n	OR [IC 95%]
Tous	251	1.74 [1.29-2.34]**
1ère génération ^a	71	0.91 [0.53-1.56]
2ème génération ^b	167	2.10 [1.45-3.03]***
3ème génération ^c	34	3.05 [1.15-8.08]*
Plusieurs antiépileptiques	87	1,67 [0,98-2,83]
Un antiépileptique	164	1,81 [1,27-2,57]**

^a Phenobarbital and phenytoin

^b Valproic acid and ethosuximide

^c Vigabatrin, tiagabin, levetiracetam, zonisamide and lacosamide

* p<0.05, ** p< 0.001, ***p<0.0001

ALD épilepsie

- analyse de responsabilité: OR=2,20 [1,31-3,69]
- n= 99:
 - 36 non-exposés aux antiépileptiques le jour de l'accident: OR=2,91 [1,25-6,77]
 - 63 exposés aux antiépileptiques le jour de l'accident: OR=2,02 [1,01-4,04]

Antihistaminiques

>>> Analyse de responsabilité par classe

	Conducteurs exposés	OR	IC 95%		p
Dérivés de la phénothiazine	401	1,21	0,99	1,49	0,0683
Autres antihistaminiques	151	0,79	0,56	1,10	0,1574
Hydroxyzine	595				
sans ALD	404	1,04	0,85	1,28	0,7070
ALD	191	1,67	1,22	2,30	0,0016

OR ajustés sur l'âge, le sexe, la catégorie socioéconomique, l'année, le mois, le jour, l'heure, la localisation, le type de véhicule, le niveau d'alcool, la gravité des blessures, les ALD et les autres médicaments

>>> Liste des ALD

ALD	Non exposés (n=142078) %	Exposés (n=685) %	p
23 : affections psychiatriques de longue durée	1,6	14,5	<0,0001
8 : diabète de type 1 et diabète de type 2	1,9	5,4	<0,0001
30 : tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique	1,67	4,4	<0,0001
14 : insuffisance respiratoire chronique grave	0,3	2,3	<0,0001
12 : hypertension artérielle sévère	0,9	2,6	<0,0001
6 : maladies chroniques actives du foie et cirrhoses	0,3	2,0	<0,0001
13 : maladie coronaire	1,0	2,2	0,0016
3 : artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques	0,5	1,5	0,0029
5 : insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves ; cardiopathies congénitales graves	0,5	1,5	0,0045
1 : accident vasculaire cérébral invalidant	0,2	0,9	0,0048
22 : polyarthrite rhumatoïde évolutive grave	0,2	0,6	0,0345
20 : paraplégie	0,1	0,3	0,0425

>>> Analyse de responsabilité selon le statut ALD et le niveau d'exposition à l'hydroxyzine

	Avec ALD		Sans ALD	
	n	OR (IC 95%)	n	OR (IC 95%)
Exposition normale ^a	153	1,43 [1,10-2,04]	379	1,06 [0,86-1,32]
Exposition élevée ^b	38	2,60 [1,23-5,50]	25	0,79 [0,34-1,85]

OR ajustés sur l'âge, le sexe, la catégorie socioéconomique, l'année, le mois, le jour, l'heure, la localisation, le type de véhicule, le niveau d'alcool, la gravité des blessures, les ALD et les autres médicaments

^a ≤ 100 mg/jour

^b > 100 mg/jour

Conclusions

- Pas d'impact des antihistaminiques non sédatifs
- Pas d'impact de l'initiation d'un traitement
- Association responsabilité/hydroxyzine
 - >>> dans son indication anxiolytique
 - >>> chez les exposés à une dose supérieure aux recommandations

Antidiabétiques non insuliniques

>>> Analyse de responsabilité par classe

	conducteurs exposés	OR	IC 95%	
Metformine seule ou en combinaison fixe	1542	0.70	0.47	1,00
Sulfamides hypoglycémiant	1040	0.68	0.47	1.00
Inhibiteurs de l'α-glucosidase	148	0.76	0.47	1.25
Thiazolidinediones	257	0.60	0.42	0.85
Inhibiteurs de la DPP-4	172	0.68	0.45	1.03
Glinides	171	0.64	0.39	1.04
Analogues du GLP-1	31	0.75	0.34	1.68

OR ajustés pour l'âge, le sexe, la catégorie socioéconomique, l'année, le mois, le jour, l'heure, la localisation, le type de véhicule, le niveau d'alcool, la gravité des blessures, les ALD, le nombre d'antidiabétique non insulinique différents consommés le jour de l'accident et l'exposition aux médicaments autres que les antidiabétiques non insuliniques (pictogrammes 2 et 3)

>>> Analyse case-crossover: étude de l'initiation de traitement

	OR	IC 95%	
Metformine seule ou en combinaison fixe	1,12	0,95	1,32
Sulfamides hypoglycémiants	1,00	0,81	1,22
Inhibiteurs de l' α -glucosidase	0,95	0,64	1,42
Thiazolidinediones	1,02	0,70	1,50
Inhibiteurs de la DPP-4	1,73	1,08	2,80
Glinides	1,27	0,82	1,96
Analogues du GLP-1	2,37	0,83	6,79

analyse ajustée sur la consommation de médicaments avec un pictogramme de niveau 2 ou 3 le jour de l'accident

Conclusions

- Comportement plus prudent des conducteurs sous ANI
 - Connaissance du risque lié à la maladie
 - Mises en garde concernant le traitement
- Impact de l'initiation d'un traitement

Impact du pictogramme à trois niveaux sur le risque d'accident chez les utilisateurs de benzodiazépines et apparentés

Période 1: juillet 2005- décembre 2006

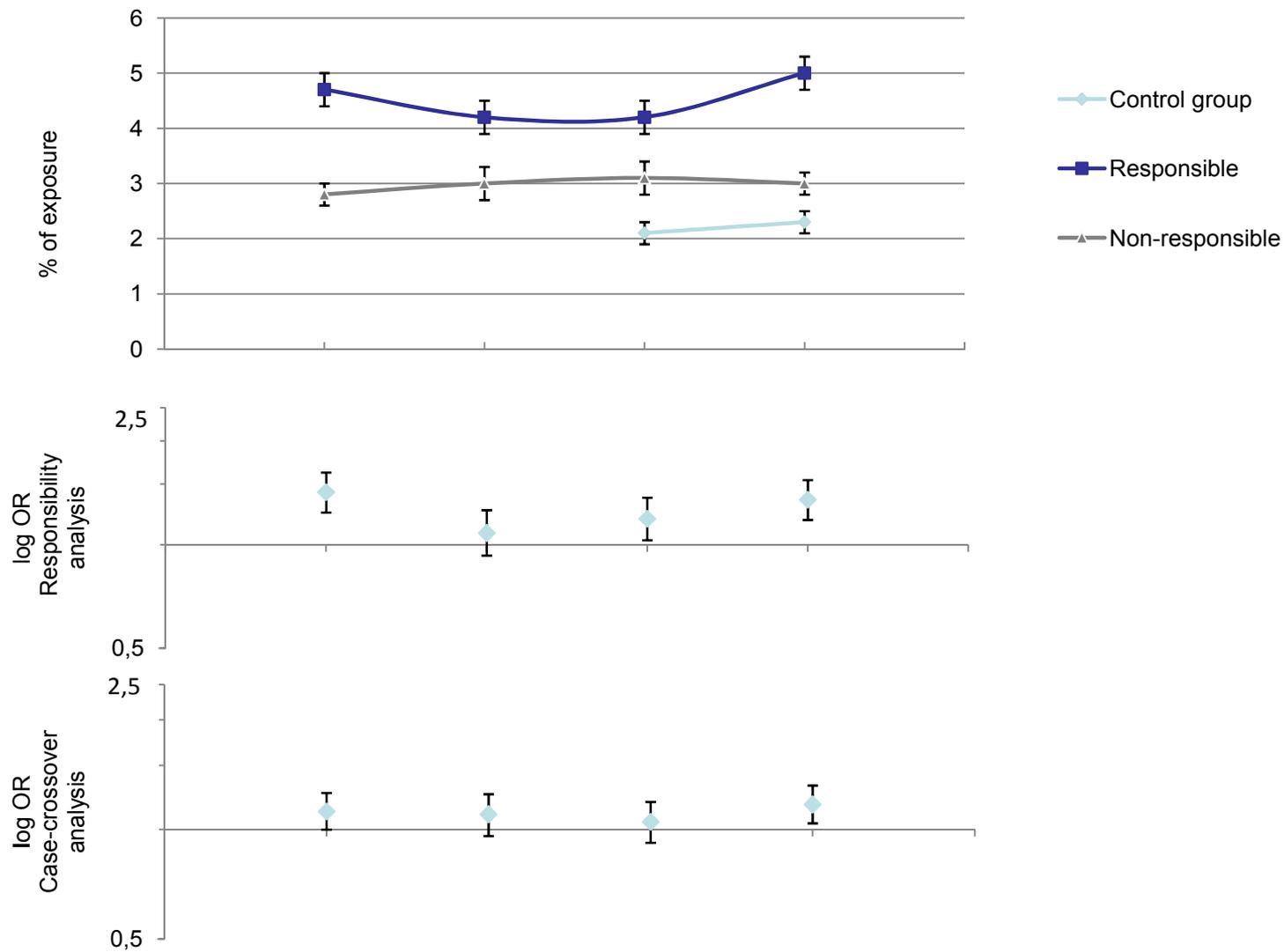
Période 2: janvier 2007- mai 2008

Période 3: juin 2008 – décembre 2009

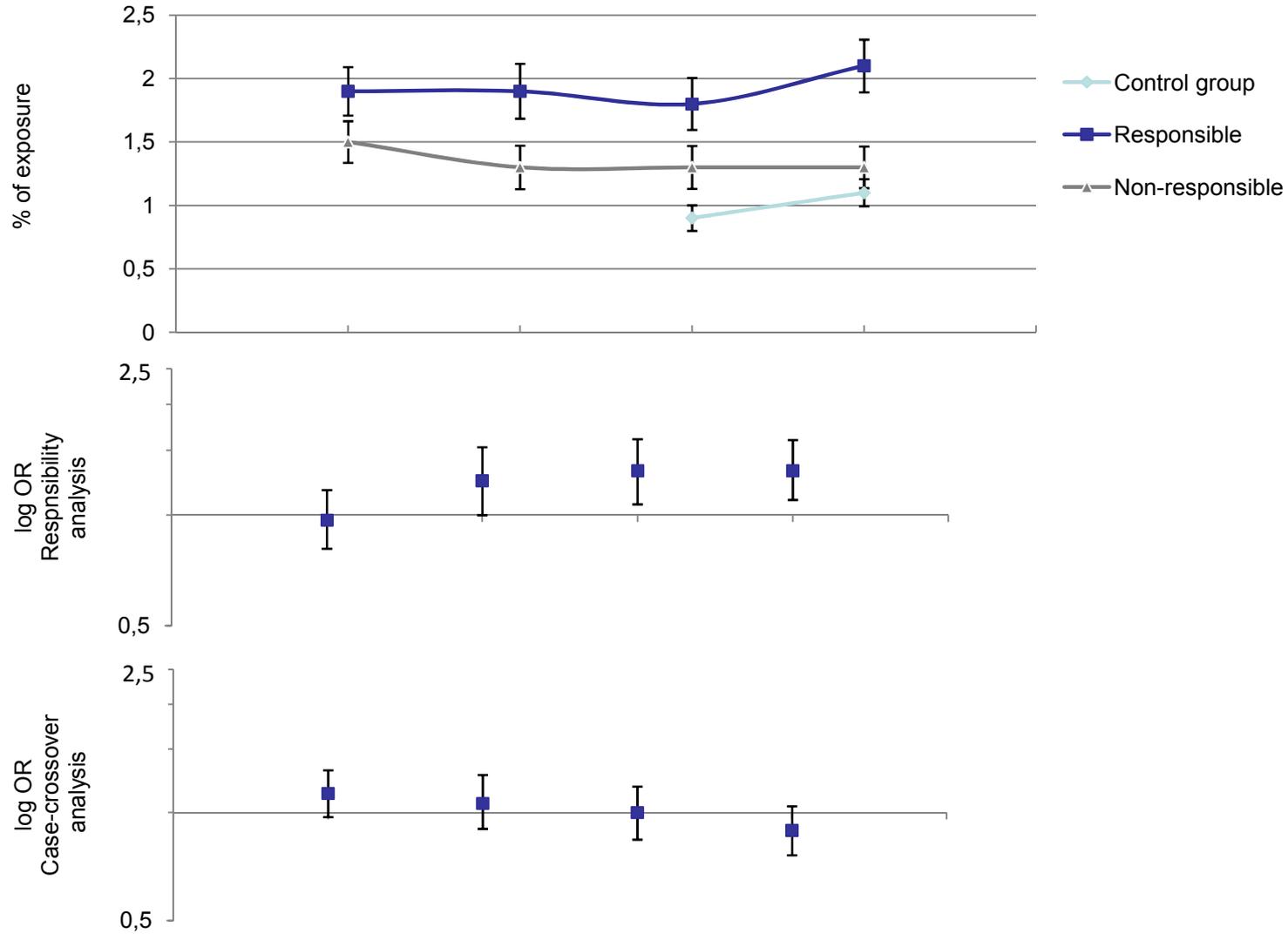
Période 4: janvier 2010 – decembre 2011

N= 142 763

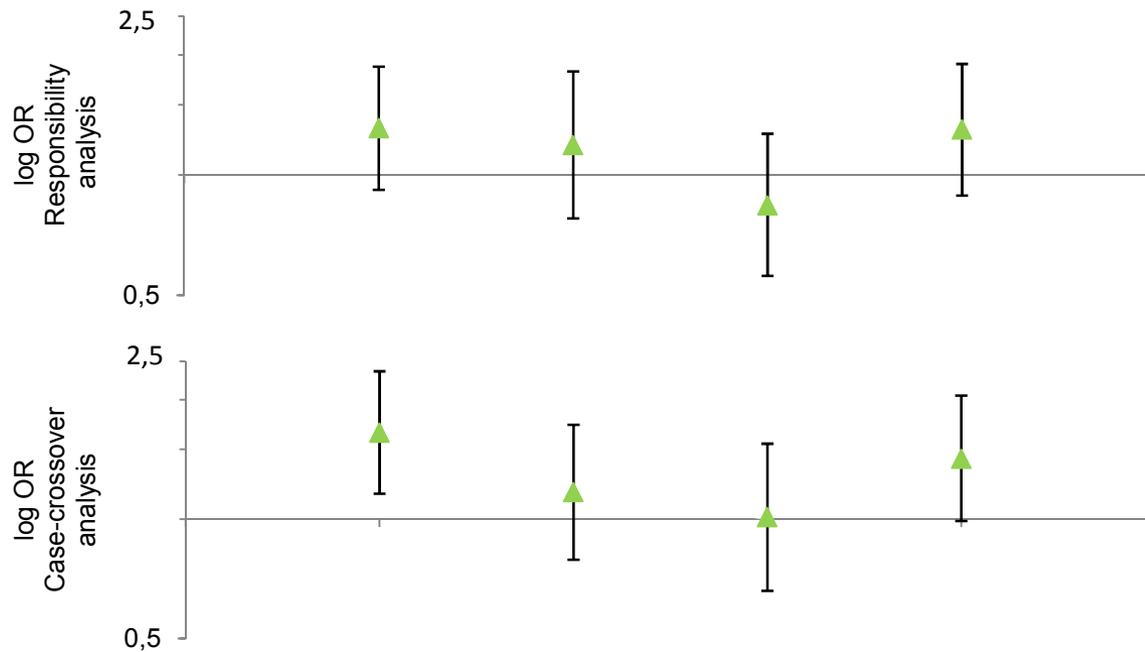
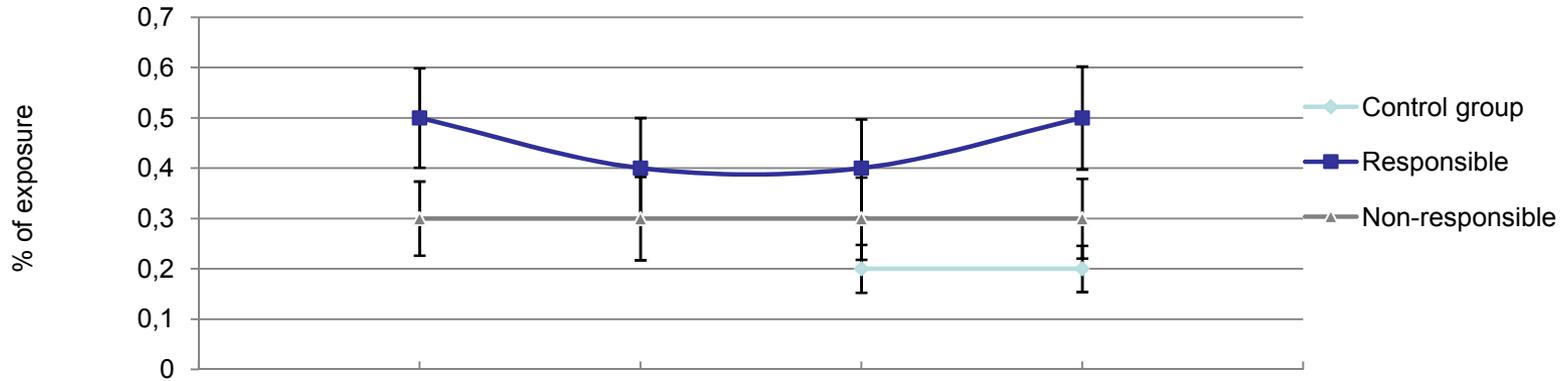
Benzodiazépines anxiolytiques



Hypnotiques apparentés aux benzodiazépines



Benzodiazépines hypnotiques



Risque d'accident de la route et Affections Longue Durée

Méthode

- Conducteurs accidentés entre 2005 et 2008
 - Lien avec le SNIIR-AM
 - Données sur les ALD:
 - dates de début et de fin
 - codes CIM-10 (299)
- ➔ Identification des conducteurs en ALD
le jour de l'accident

Résultats

Description

- 6 210 (8,9%) des conducteurs en ALD le jour de l'accident
 - Dont 1 015 souffrant de 2 ALD ou plus
- ALD plus fréquentes chez les conducteurs responsables/population française:
 - Maladies psychiatriques (21,1 % vs 14,4 %)
 - maladies chroniques du foie/cirrhoses (4,2 % vs 2,4 %)

Analyse de responsabilité

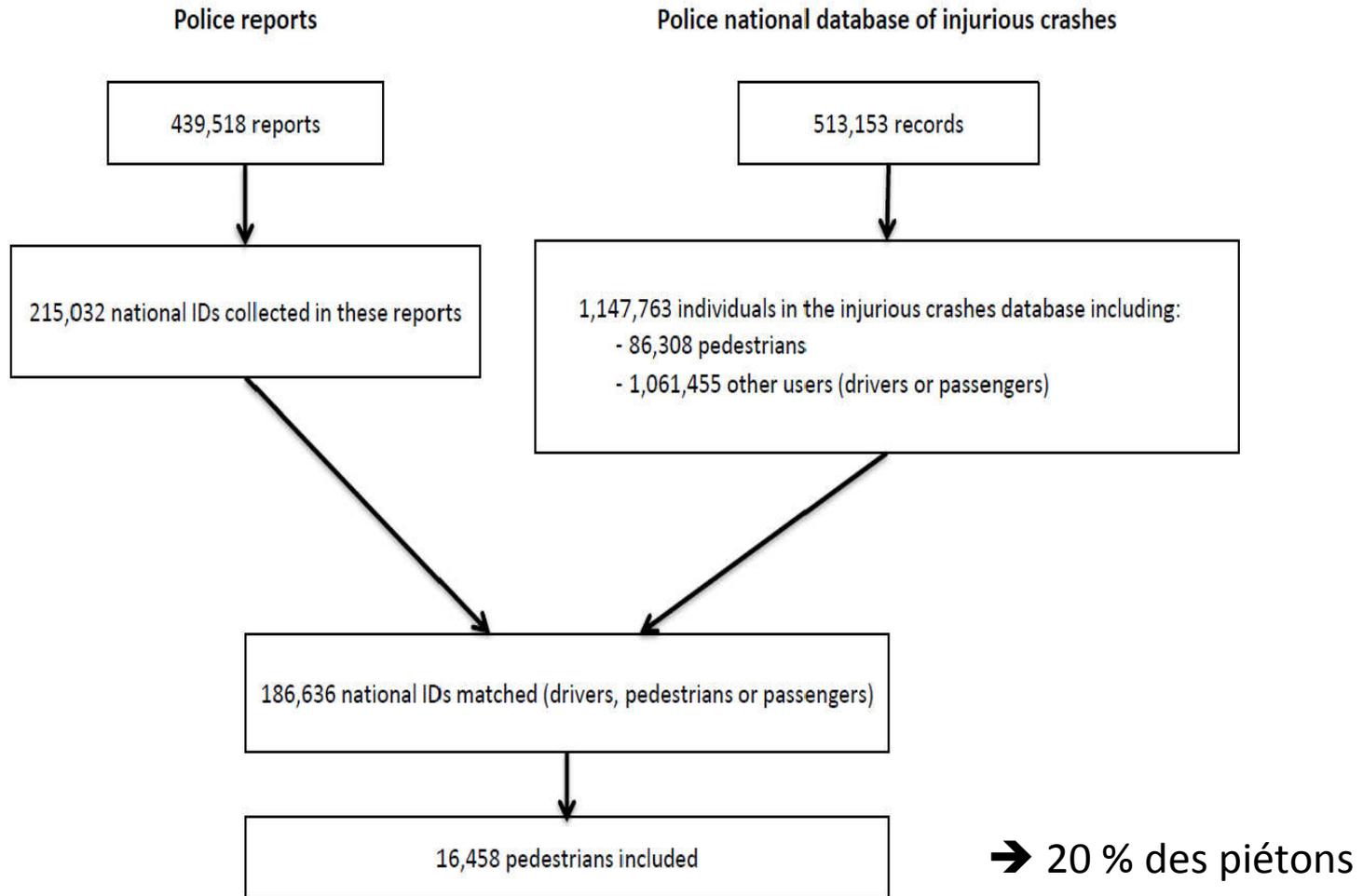
	N	Bias corrected OR ^a	Lasso bootstrapping selection (%)	p-value ^b	Bonferroni corrected p-value ^c
Epilepsy	80	2.69	99.3	1.17*10 ⁻⁴	0.035
Insulin-dependent diabetes	238	1.49	95.1	0.0036	1.08
Alcoholic liver disease	37	3.30	92.1	0.0077	2.30
Asthma	105	1.73	90.7	0.0094	2.81
Specific personality disorders	298	1.40	87.6	0.0097	2.90

Risque d'accident de la route et
consommation de médicaments
chez les piétons

Facteurs de risque d'accidents chez les piétons

- Facteurs environnementaux
 - Temps
 - Eclairage
- Caractéristiques de la route
 - Limitation de vitesse pour les véhicules
- Comportement des piétons:
 - Alcool
 - Médicaments? → seulement des études descriptives (BZD)

Etude CESIR-A – Juillet 2005-Décembre 2011



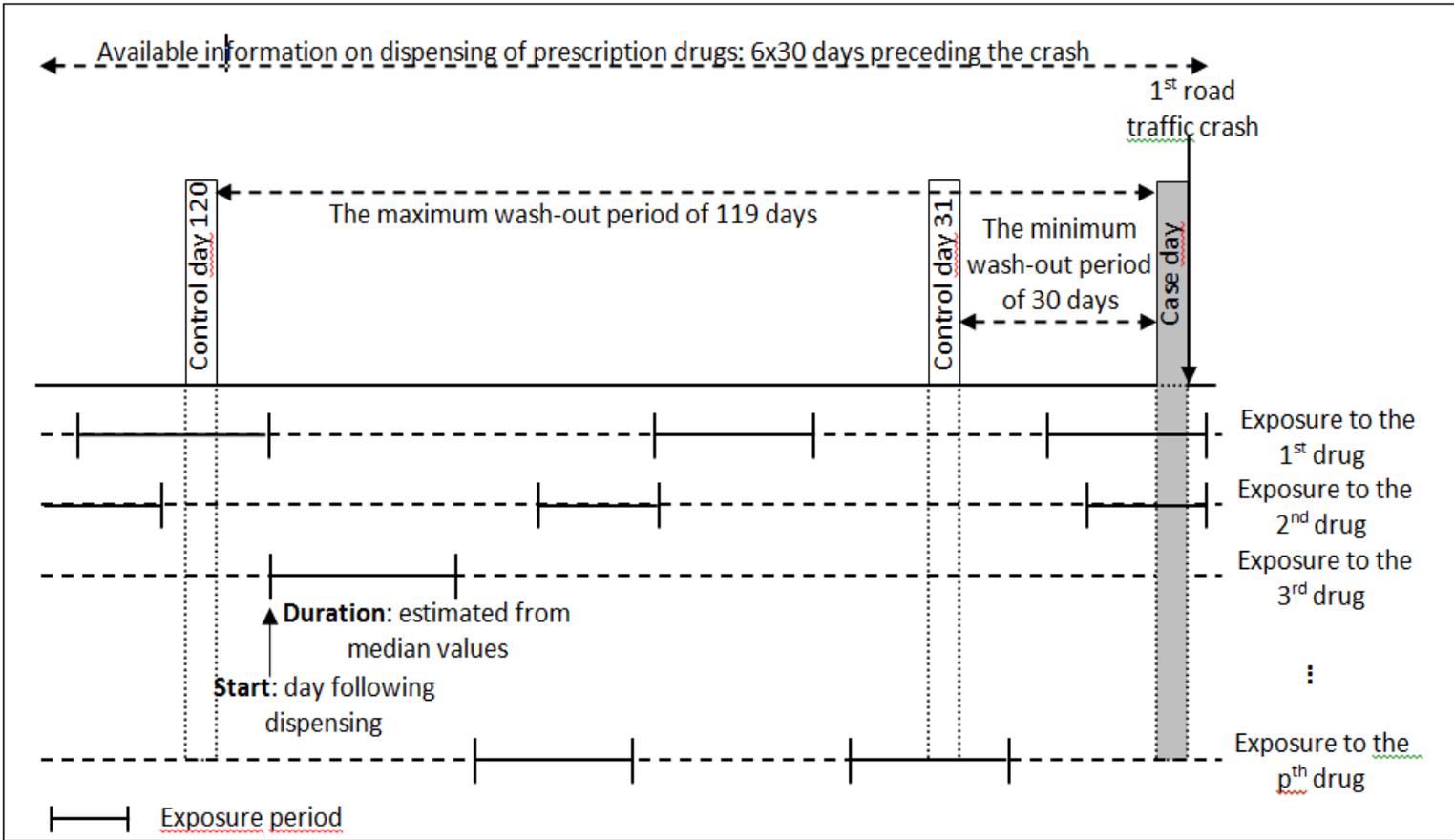
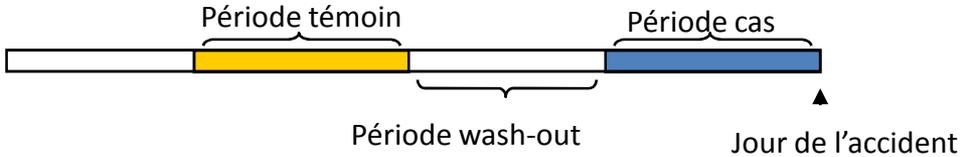
Médicaments d'intérêt et exposition

- Pictogrammes 1, 2 et 3



- Enquête EPPM
 - ATC niveau 4
 - Date de délivrance + médiane du nombre de jours de prescription

Analyse case-crossover + LASSO



Méthode de sélection de variables: analyse Lasso

- Méthode de pénalisation
- Un modèle Lasso pour chaque période témoin
- Modèle logistique conditionnel auquel on applique une pénalisation (λ) qui réduit les estimations les moins stables à 0
 - On considère toutes les valeurs possibles de λ
 - Choix du λ par validation croisée
- Bolasso: Diminuer le nombre de faux positifs
 - Bootstrap → expositions les plus fréquemment choisies sont retenues
 - Choix du seuil par AIC

Description

- Individus:
 - Femmes: 60%
 - > 65 ans: 33%
- Accidents
 - En traversant: 76%
 - Sur passage piétons: 47%
- Environnement:
 - Temps normal: 78%
 - En plein jour: 73%

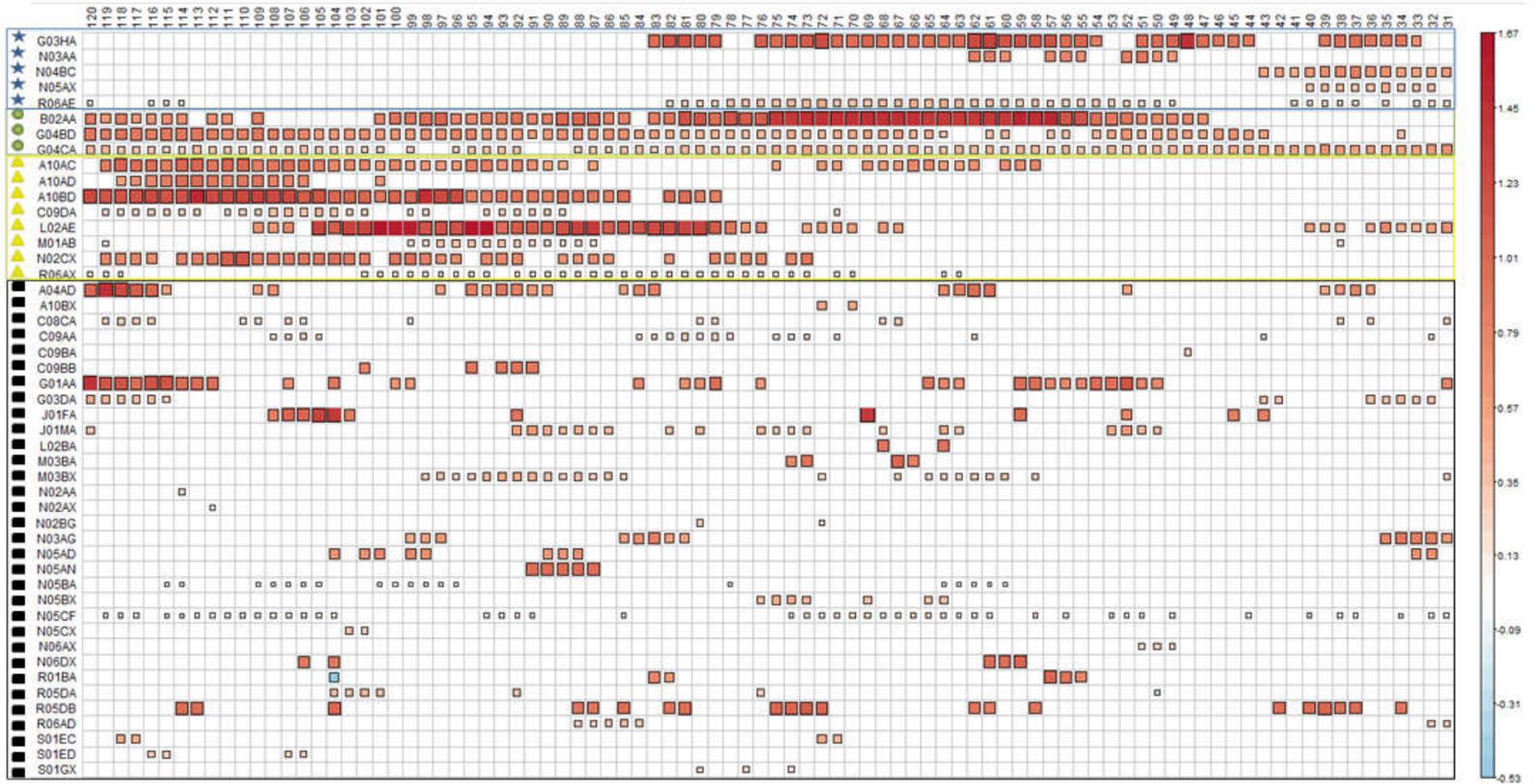


Table 1. The 10 most consumed medicines among those listed in Table 2 as associated with road traffic crash involvement.

ATC ^a class (4 th level)		No. (%) ^b	L ^c
Total		16 458	
N05BA [‡]	Benzodiazepine derivatives	1986 (12.07)	19
N05CF [‡]	Benzodiazepine-related drugs	1004 (6.10)	47
R05DA [‡]	Opium alkaloids and derivatives	787 (4.78)	7
N02BG [‡]	Other analgesics and antipyretics	766 (4.65)	2
N02AX [‡]	Other opioids	752 (4.57)	1
R06AX [†]	Other antihistamines for systemic use	743 (4.51)	36
C09AA [‡]	ACE inhibitors, plain	687 (4.17)	18
M01AB [†]	Acetic acid derivatives and related	599 (3.64)	15
N06AX [‡]	Other antidepressants	536 (3.26)	3
R06AD [‡]	Phenothiazine derivatives	506 (3.07)	7

^aATC The *Anatomical Therapeutic Chemical* classification system; ^bFrequency and proportion of individuals with at least one delivery over the study period ;^cL: number of case-crossover designs in which the exposure was selected; [‡]ATC class among those with discontinuous control periods (black squares in Fig 3); [†]ATC class among those with control periods far from the crash (yellow triangles in Fig 3).

Etudes à venir

- Etude du risque chez les consommateurs d'opioïdes suite au retrait du dextropropoxyphène en 2011 (données 2005-2015)
- Etude du risque chez les consommateurs de myorelaxants suite au retrait du tétrazépam en 2013 (données 2005-2015)
- Médicaments du système cardiovasculaire et risque d'accident de la route
- CESIR 3 Nombre de PV :
 - 2012 : 53 588 fichiers corporels et 3 807 mortels
 - 2013 : 51 425 fichiers corporels et 3 251 mortels
 - 2014 : 53 125 fichiers corporels et 3 341 mortels
 - 2015 : 50 644 fichiers corporels et 3 249 mortels
 - 2016 (année en cours) : 44 621 fichiers corporels et 2 405 mortels

→ 269 000 PV environ