



Bulletin d' INFORMATION *du* MEDICAMENT *et de* PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes -

SEPT. - OCT. 96 N° 67

- CRIM Rennes - CRIM Rennes -

ISSN N° 1169 - 8772

Conduite Automobile, Vigilance et Médicaments : surtout les psychotropes

Les accidents de la route sont une cause importante de mortalité et ont fait en France, depuis 20 ans près de 250 000 morts et près de 6 millions de blessés, dont plus d'un million ont gardé un handicap. Avant l'âge de 65 ans, les accidents de la route représentent la 4ème cause de décès la plus fréquente (6,8 % chez les hommes et 5 % chez les femmes). La première étant les cancers du poumon (9,2 %) chez les hommes et les cancers du sein (11,3 %) chez les femmes. Plusieurs études indiquent qu'on retrouve des médicaments psychotropes souvent associés à de l'alcool dans le sang de 10 à 20 % des personnes ayant subi ou provoqué un accident de la circulation (3)*.

Le comportement des conducteurs peut être affecté par la prise de certains médicaments ou d'alcool. Si quelques médicaments peuvent, dans certaines conditions d'administration, améliorer le confort de

l'automobiliste, et donc sa sécurité, un grand nombre de produits peut perturber l'aptitude à conduire (Tableau I). De nombreux effets sont responsables de la modification de la vigilance (Tableau II).

Différents tests sont utilisés pour étudier l'effet des psychotropes ou d'autres médicaments sur la conduite. Ils évaluent les effets sur les principales fonctions cognitives et motrices, ou la conduite sur simulateur ou en situation réelle. Toutefois, bien que ces études soient rigoureuses, elles ne sont pas toujours transposables en situation réelle. Par ailleurs, il existe des différences entre molécules dans le degré d'altération de la vigilance mais on ne sait pas si ces différences se répercutent sur la fréquence des accidents de la route (3).

* D'autres médicaments que des psychotropes sont également cités.

COMITE DE REDACTION : Michel LE DUFF, Patrick ZAMPARUTTI, Isabelle NICOLLE, Laurence AUGEREAU, Olivier TRIBUT, Anne EMERY, Laurent FLET - Centre Régional d'Information du Médicament
Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, Laurence MARUELLE - Centre Régional de Pharmacovigilance

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - C. R. I. M. - C. H. R. - PONTCHAILLOU
35033 RENNES CEDEX ☎ 99.28.42.51 ou 99.28.43.42 FAX 99.28.41.72



Tableau I : Exemples de médicaments qui peuvent altérer les capacités de réponse psychomotrice ou potentialiser les effets de l'alcool (3, 6, 8, 12).

Tranquillisants	Benzodiazépines (diazépam, lorazépam, midazolam...) Barbituriques, Buspirone, Neuroleptiques...
Antidépresseurs	
Plus sédatifs :	Amitriptyline...
Moins sédatifs :	Doxépine, miansérine, nortriptyline, viloxazine...
Peu sédatifs :	Inhibiteur de la recapture de la Sérotonine (fluoxétine, paroxétine, sertraline...)
Autres :	Inhibiteur de la Mono Amine Oxydase (moclobémide...)
Antihistaminiques et antinaupathiques	
Plus sédatifs :	Diphénylhydramine, Prométhazine, Triprolidine...
Moins sédatifs :	Cyclizine, Chlorphéniramine, Méquitazine...
Peu sédatifs :	Terfénadine, Loratadine, Cétirizine...
Anticholinergiques	Hyoscine, scopolamine... Les collyres peuvent altérer la vision.
AINS	Phénylbutazone, Indométhacine...
Produits utilisés en Anesthésie	Opiacés, thiopental, dropéridol, ... (délai de 24 heures avant de conduire)
Antiépileptiques	Phénobarbital, primidone, carbamazépine, phénytoïne...
Antidiabétiques	Insuline, Hypoglycémiantes oraux...
Médicaments du système cardiovasculaire	Propranolol, clonidine, hydralazine, alpha-méthyl dopa....
Divers	Antiinfectieux (Aminosides, Rifampicine, Isoniazide...) Analgésiques, Diurétiques... Interactions entre ces médicaments ou autres (caféine + Idroclamide, effets antabuse...) Période de sevrages thérapeutiques

N. B. Liste non exhaustive.

Quels Psychotropes ?

De nombreuses molécules (benzodiazépines, barbituriques ou médicaments apparentés) perturbent les performances de sujets soumis à des tests de coordination (6). Les effets sur la vigilance sont plus ou moins prononcés selon les produits et les posologies utilisées. Le diazépam (Valium®) a été le mieux évalué. A des doses de 5 ou 10 mg, il perturbe les tests de conduite sur route ou en simulateur. Aucune tolérance ne se développe après 3 semaines de traitement. De plus, aucune différence d'effet n'est observée entre les patients et les sujets sains (14). La prise, par des volontaires sains, de 3 mg de lorazépam (Témesta®) modifie les tests routiers de la même manière qu'une quantité d'alcool donnant des concentrations plasmatiques de 1 g/l (10).

D'autres molécules (alprazolam, lormétazépam, midazolam...) peuvent aussi entraîner des altérations psychomotrices (2, 11). Par contre, selon une étude, la buspirone aurait moins d'inconvénients que le diazépam (15). Utilisées comme hypnotiques, les molécules à 1/2 vie courte ou ne possédant pas de métabolites actifs seraient moins nocives car éliminées plus rapidement de l'organisme (2). L'altération provoquée par l'administration de doses uniques ou de traitement de courte durée peut s'estomper lors d'administration sur des périodes plus longues, avec apparition d'un phénomène de tolérance. Par conséquent, la prudence est à recommander tout particulièrement en début de traitement. Par ailleurs, il existe une sensibilité individuelle à ces produits, dont les effets sont largement potentialisés par la prise concomitante d'alcool (7).

Il a été montré que les patients déprimés obtiennent des scores plus faibles aux tests de coordination que des sujets sains. Ces scores se normalisent après instauration d'un traitement efficace (10). Certains traitements antidépresseurs peuvent engendrer un risque pour la conduite : parmi les antidépresseurs tricycliques, l'amitriptyline (Laroxyl®...) a été la plus étudiée. A des posologies de 60-75 mg par jour, elle a un effet sédatif et altère les performances psychomotrices de façon marquée. D'autres antidépresseurs (doxépine, imipramine, miansérine, nortriptyline, viloxazine) présenteraient une capacité d'altération moindre (14).

Des phénomènes d'accumulation des antidépresseurs, avant atteinte de l'état d'équilibre, dont la durée est variable selon les molécules (plusieurs jours à plusieurs semaines) pourraient être responsables d'effets retardés. Il est donc nécessaire de prévenir les conducteurs de l'apparition éventuelle de certains troubles plusieurs jours après initiation d'un traitement antidépresseur (13).

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine...) altèrent peu, ou pas, les capacités de réponse psychomotrice. Certaines études ont montré que ces produits pourraient améliorer les réponses aux tests de mesure de vigilance (11, 13).

Les IMAO ont été peu étudiés. Ils ne présenteraient un risque important que chez des patients souffrant d'hypotension orthostatique sévère (10). Dans une étude, le moclobémide n'a pas affecté les tests de conduite (13).

Tableau II : Exemples d'effets néfastes des psychotropes et de quelques autres médicaments sur la vigilance (3, 4, 9).

Principaux effets	Produits responsables
Somnolence	- Antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques..., - Antiépileptiques...
Perte de connaissance, Vertiges	- Barbituriques, Antidépresseurs, - Antihypertenseurs, Méfloquine...
Etourdissement, mouvement involontaire	- Neuroleptiques ...
Troubles visuels	- Neuroleptiques, Antidépresseurs... - Antiépileptiques, rifampicine, Diurétiques, atropiniques, AINS, Hormones...
Hallucinations	- Antidépresseurs... - Surtout en cas de sevrage ou de surdosage (aux psychotropes). - Atropiniques...
Troubles auditifs	- Antidépresseurs... - Surtout en cas de sevrage ou de surdosage (aux psychotropes). - Aminosides...
Sensation ébrieuse	- Buspirone, Benzodiazépines, Barbituriques...
Modification du comportement	- Benzodiazépines, Barbituriques Antidépresseurs, Anxiolytiques (buspirone)... - Isoniazide, Psychostimulants...
Tendance suicidaire	- Antidépresseurs (certains) ... - Hydroxyzine, Antiparkinsoniens...

N.B. Liste non exhaustive

Les neuroleptiques diminuent les capacités de réponse psychomotrice des sujets sains et occasionnent des réactions dystoniques et une vision trouble. Leurs effets sont potentialisés par l'alcool (8). Par contre chez les psychotiques ils amélioreraient les performances sur simulateurs de conduite (1).

Conclusion

Certains médicaments sont capables d'altérer de façon diversifiée l'aptitude à conduire, et une attention particulière semble portée à ce problème, depuis la remise d'un livre blanc, sur le sujet (3). Il préconise une modification des procédures avertissant l'utilisateur du risque d'interférence des médicaments avec la conduite d'un véhicule :

"Aux informations habituelles présentes sur la notice accompagnant le médicament (risque de réduction de la vigilance, interférences avec la prise d'autres médicaments ou d'alcool), doit s'ajouter un

pictogramme placé directement sur le conditionnement. Quand un médicament est signalé par un tel pictogramme, l'attention des utilisateurs doit être attirée, sur les risques liés à la conduite, par le médecin qui le prescrit et le pharmacien qui le délivre. Et, dans le cas de médicaments détournés de leur usage, ce rapport recommande d'intégrer la recherche de médicaments ou de produits industriels ou domestiques, détournés de leur usage et utilisés de manière abusive, dans le dispositif général organisé pour rechercher les substances psychoactives, autres que l'alcool, susceptibles de modifier la qualité de la conduite."

On devra aussi toujours respecter quelques règles avant d'utiliser des produits affectant l'aptitude à conduire :

- examiner leurs avantages et leurs inconvénients.
- considérer les modalités d'utilisation les plus sûres (molécule, posologie...).
- alerter les automobilistes des risques éventuels.
- rappeler que l'ingestion d'alcool potentialise les effets nocifs de ces médicaments.

Cet article est issu du rapport de trimestre de synthèse effectué par :

BRIAND N., CANEVET G., LE FAILLER L.,
LE GRATIET S., Externes en Pharmacie
avec la collaboration des Docteurs BAERT A. et
BREUREC J. Y. Centre Anti-Poison - C. H. R. RENNES

REFERENCES :

1. BALLOUT. Thèse Médecine Montpellier 1991. Alcool, psychotropes et accidents de la route, enquête réalisée par le SAMU de Nîmes sur 40 accidents.
2. BROOKHUIS K et coll. Eur J Clin Pharmacol 1990 ; 39 : 83-7.
3. Comité Interministériel de Sécurité Routière : Sécurité Routière, Drogues licites ou illicites et Médicaments. Livre Blanc 1995.
4. Dictionnaire Vidal. Editions Vidal 1996.
5. FAIRWEATHER D. et coll. J Clin Psychopharmacol 1995 ; 15 : 68S-75S.
6. FOUSSARD-BLANPIN O. et coll. Lyon Pharmaceutique 1988 ; 39 (1) : 7-13.
7. GREENBLATT D. et coll. J Clin Psychopharmacol 1992 ; 12 (6) : 382-3.
8. HONWAH K. The Practitioner 1991; 255 : 175-6.
9. LAGIER G. Conduite automobile, Vigilance et Médicaments. Editions Séjourné Robert 1991.
10. LINNOILA M. J Clin Psychopharmacol 1992 ; 12 (6) : 384-5.
11. Micromedex Inc 1996, Vol 89. Drugdex.
12. O'HANLON J. F. et coll. Allergy 1995 ; 50 : 234-42.
13. RAMAEKERS J. et coll. Br J Clin Pharmacol 1995 ; 39 : 397-404.
14. SMILEY A. J Clin Psychiatry 1987 ; 48 : 12 (suppl.) ; 22-9.
15. WALBURGA VAN LAAR M. et coll. J Clin Psychopharmacol 1992 ; 12 (2) : 86-95.

Interactions Médicamenteuses avec les Macrolides

Depuis l'utilisation de l'érythromycine en 1952, la famille des macrolides n'a cessé de s'agrandir. Ces molécules sont des inhibiteurs enzymatiques qui agissent sélectivement sur le cytochrome P 450 3A4 (CYP3A4) et entraînent des interactions avec les molécules métabolisées par ce système. Tous les macrolides ne présentent pas le même risque d'interaction (Tableau I). De graves cas d'ergotisme aigu ont été décrits avec l'érythromycine ou encore la troléandomycine, d'ailleurs retirée du marché français en 1991 (1).

Les macrolides responsables d'interactions médicamenteuses se comportent comme des substrats-suicides :

1. Ils induisent dans un premier temps le CYP3A4.
2. Puis, ils se lient au Fe^{+++} du cytochrome pour former un complexe.
3. Enfin, ce complexe (enzyme Fe^{+++} -macrolide) est réduit en un nouveau complexe très stable (enzyme Fe^{++} -nitrosoalcan). Le cytochrome P 450 est alors inhibé et incapable de se régénérer sous sa forme active.

Ainsi, les molécules métabolisées par cette même isoenzyme ne sont plus biotransformées, ce qui entraîne une augmentation de leurs taux sanguins, et le cas échéant, une augmentation de leurs effets indésirables, voire l'apparition d'une toxicité. L'interaction se manifeste généralement dans un délai de 24 H à 72 H.

Tous les macrolides n'ont pas la même capacité à former un nitrosoalcan. Ceci est fonction de l'hydrophobicité et de l'existence d'un groupement amine tertiaire accessible. Celui-ci est plus accessible chez les macrolides en C_{14} . Cependant, la connaissance seule de la structure du macrolide ne suffit pas à prévoir les risques d'interactions. En effet, la josamycine, macrolide en C_{16} est responsable de plus d'interactions que certains macrolides en C_{14} comme la dirithromycine (2).

TABLEAU I : Classification du risque d'interaction de différents macrolides (2).

Risque d'interaction	Macrolides	
	Groupe 1 : Elevé	Erythromycine (Troléandomycine)
Groupe 2 : Modéré	Josamycine	Josacine®
	Clarithromycine	Zéclar® Naxy®
	Midécamycine	Mosil®
	Roxithromycine	Rulid® Claramid®
Groupe 3 : Faible	Spiramycine	Rovamycine®
	Dirithromycine	Dynabac®
	Azithromycine	Zithromax®

TABLEAU II : Exemples d'interactions médicamenteuses avec les macrolides (Liste non exhaustive) (3).

ASSOCIATION	Contre Indiquée	Déconseillée	Précautions d'emploi
Tous les macrolides sauf spiramycine	Vasoconstricteurs de l'ergot de seigle	Bromocriptine	
Erythromycine par voie générale	+ Astémizole + Terféndine	+ Carbamazépine + Ciclosporine + Théophilline et dérivés + Triazolam	+ Alfentanil + Digoxine + Lisuride + Midazolam + Warfarine
Erythromycine IV	+ Médicaments donnant des torsades de pointe : * * * *		
Clarithromycine	+ Terféndine		+ Ciclosporine + Midazolam + Triazolam + Théophilline
Josamycine	+ Astémizole	+ Terféndine + Triazolam	+ Carbamazépine + Ciclosporine + Théophilline

* Amiodarone, Astémizole, Bépridil, Brétylium, Disopyramide, Quinidine, Sotalol, Sultopride, Terféndine, Vincamine.

** Halofantrine, Sparfloxacin, Pentamidine.

Ainsi, avant d'associer un macrolide à un traitement, il apparaît prudent de :

1. Choisir un macrolide qui présente le moins possible d'interactions, tout en restant vigilant, surtout lorsqu'il s'agit de traitements nouveaux comme les antiviraux (bien qu'aucun cas d'interaction n'ait été signalé par exemple entre la zidovudine et l'azithromycine (4)).

2. Evaluer la portée clinique de l'interaction et surveiller le patient (éventuellement faire un suivi des concentrations plasmatiques). Ceci sans perdre de vue que, comme pour tout mécanisme impliquant les cytochromes P 450, il existe une variabilité individuelle (polymorphisme génétique) et que ce domaine est encore en pleine évolution. De nouvelles interactions ont récemment été décrites entre l'érythromycine et la loratidine, le cisapride ou le tacrolimus, ainsi qu'entre la clarithromycine et le tacrolimus (4, 5, 6).

3. Eventuellement, choisir une molécule dans une classe d'antibiotiques différente.

Anne EMERY, Interne en Pharmacie - C. R. I. M. avec la collaboration de Laurent CORCOS, Chercheur INSERM U 456 - Détoxification et réparation tissulaire.

REFERENCES:

1. LEROY et al. *Annals of internal medicine* 1988 ; 109 (3) : 249.
2. PERITI et al. *Clin Pharmacol Ther* 1992 ; 23 (2) : 106-131.
3. VIDAL° *Interactions médicamenteuses* 1996 : 17-19.
4. MICROMEDEX Inc. 1996 vol 89, Drug Consults.
5. ANON. *Reactions Up Date* 1996 ; 598 : 2.
6. WOLTER et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1994 ; 47 (2) : 207-208.