

Article méthodologique

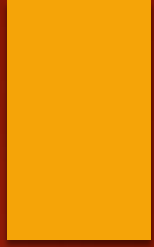
SORINA DANA MIHAILESCU
INTERNE EN SANTÉ PUBLIQUE À ROUEN

30/05/2017

Road traffic crash risk associated with benzodiazepine and z-hypnotic use after implementation of a colour-graded pictogram: a responsibility study

- ▶ British Journal of Clinical Pharmacology
- ▶ Facteur d'impact 2014: 3,878

Auteurs :



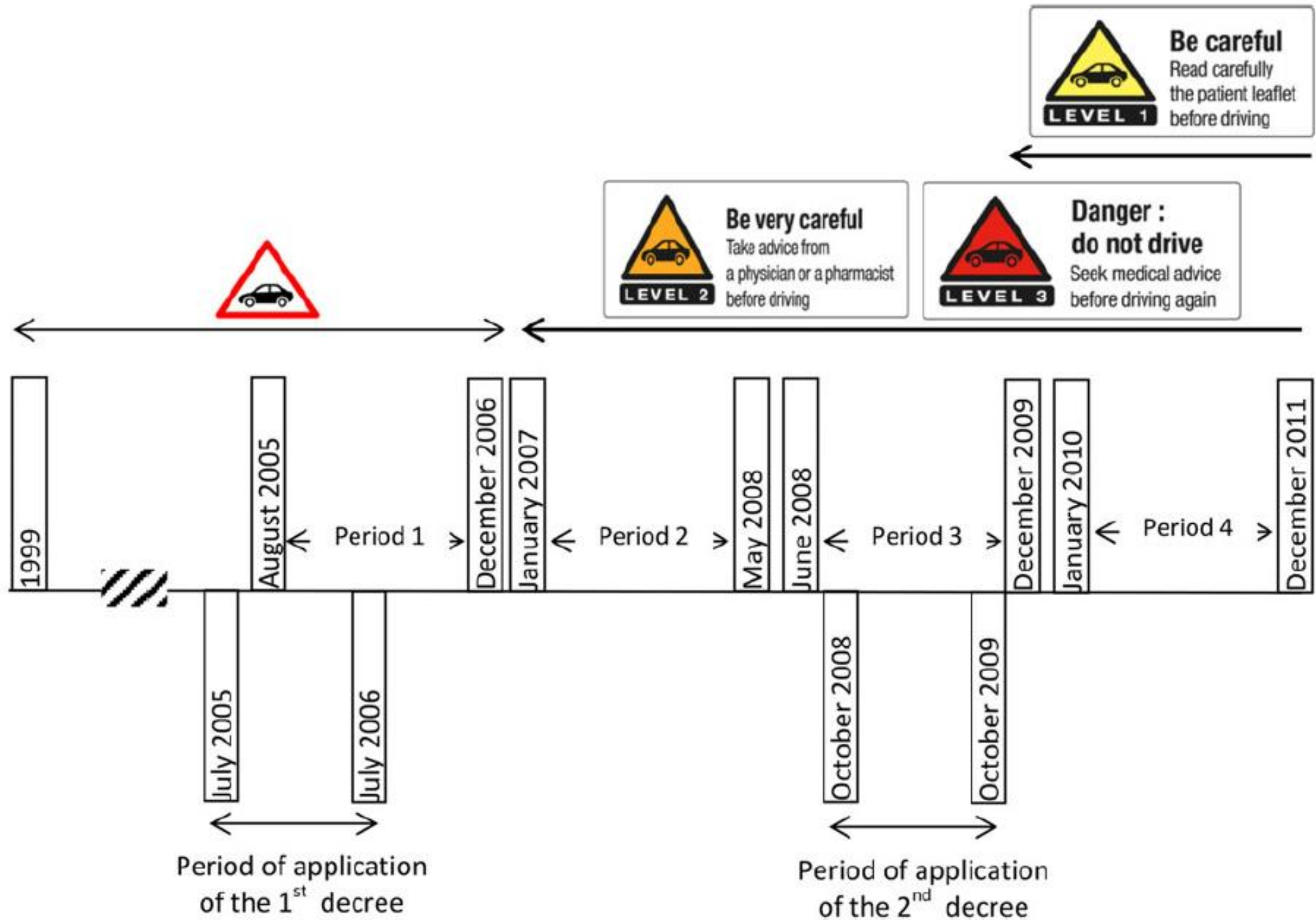
Ludivine Orriols^{1,2}, Audrey Luxcey^{1,2}, Benjamin Contrand^{1,2}, Blandine Gadegbeku^{3,4,5}, Bernard Delorme⁶, Aurore Tricotel⁷, Nicholas Moore⁸, Louis-Rachid Salmi^{1,2,9} and Emmanuel Lagarde^{1,2}

¹Centre INSERM U1219-Epidemiologie-Biostatistique, Université de Bordeaux, ISPED, F-33000 Bordeaux, France, ²INSERM, IETO team, ISPED, Centre INSERM U1219-Epidemiologie-Biostatistique, F-33000 Bordeaux, France, ³Université de Lyon, F-69000 Lyon, France, ⁴IFSTTAR, UMR T 9405, UMRESTTE, F-69500 Bron, France, ⁵UMRESTTE, Université Lyon 1, F-69000 Lyon, France, ⁶External expert of the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), France, ⁷Department of Epidemiology of Health Products, French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), 93385 Saint-Denis Cedex, France, ⁸INSERM U1219, Université de Bordeaux, CIC1410 Bordeaux, France, and ⁹Service d'information médicale, CHU de Bordeaux, Pôle de santé publique, Bordeaux, France

Keywords anxiolytics, benzodiazepines, hypnotics, pictogram, road traffic crash

Introduction

- ▶ Benzodiazépines et hypnotiques Z (zolpidem et zopiclone)
 - ▶ Association avec le risque d'accident routier
 - ▶ En France: le risque attribuable à la survenue d'un accident routier est le plus important par rapport aux autres médicaments
- ▶ 2005-2006: un pictogramme graduée sur les emballages des médicaments des toutes les niveaux (1-3) de risque, adaptés à la conduite
- ▶ Attendu :
 - ▶ Une baisse dans l'utilisation globale de ces traitements
 - ▶ Une baisse dans l'association avec le risque de l'accident routier car utilisation plus adaptée



Objectif

- ▶ Évaluer un changement potentiel dans l'exposition et l'association avec un risque d'accident routier dans une période qui a commencé avant la mise en place du pictogramme graduée

Matériels et méthodes

- ▶ 3 bases nationales françaises:
 - ▶ SNIIRAM
 - ▶ Rapports de police
 - ▶ Base nationale d'accidents routiers (de la police)
- ▶ Liaison entre les rapports de police et le numéro de sécurité sociale (procédure automatique)
- ▶ Liaison entre les rapports de police et la base d'accidents routiers (méthode probabiliste de liaison)
- ▶ Responsabilité dans un accident évaluée:
 - ▶ Chauffeurs responsables – cas
 - ▶ Chauffeurs non-responsables – témoins

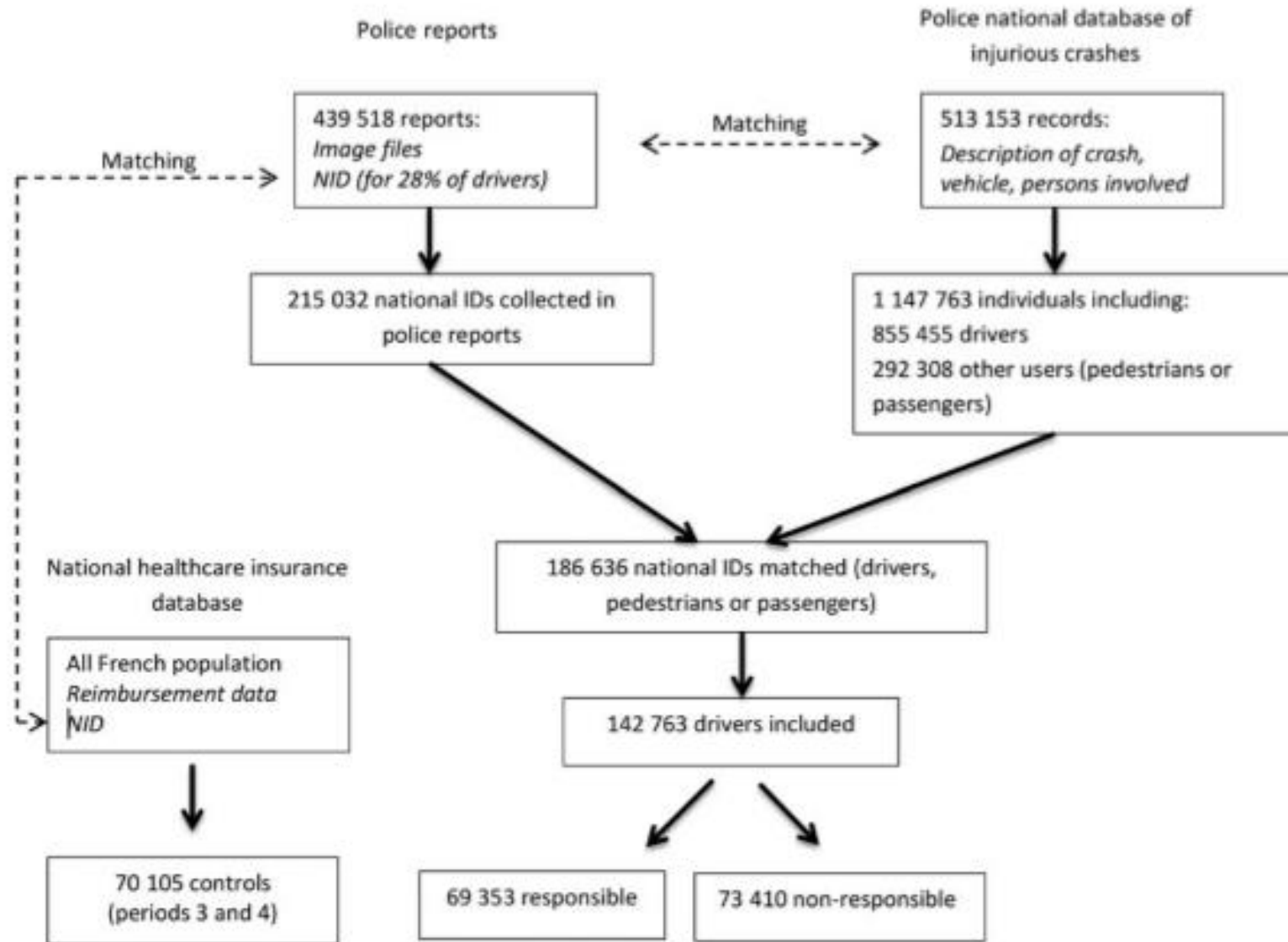
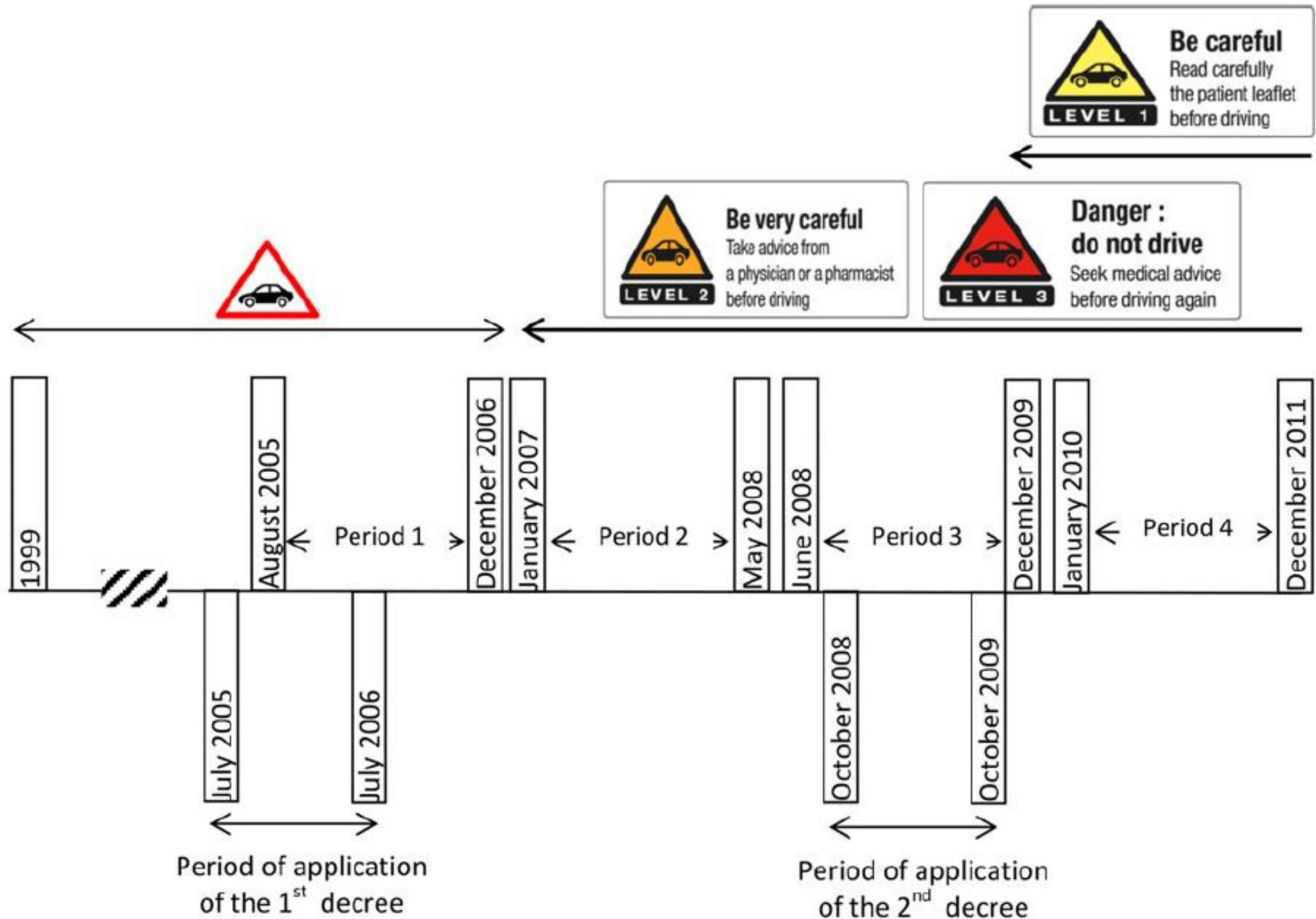


Figure 2

Flowchart of the inclusion procedure (from period 1 to period 4). Note that the discrepancy between the number of police reports and the number of records in the national police database of injurious crashes is explained by the fact that a small proportion of unavailable reports were being used for ongoing legal investigations. Note that the control group was available for period 3 and period 4 only

- ▶ Si un chauffeur était impliqué dans >1 accident, seulement le 1^{er} accident a été pris en compte (pour éliminer la possibilité d'une prescription suite à un accident antérieur)
- ▶ Exposition médicamenteuse comptée à partir du lendemain de la délivrance
- ▶ Les médicaments délivrés le jour même de l'accident n'était pas inclus (car très probable prescrits suite à l'accident)
- ▶ La durée d'exposition: estimée à partir des valeurs médianes rapportés dans une étude sur la façon de prescrire par les médecins en France (échantillon représentatif)

- ▶ Classification des médicaments:
 - ▶ Benzodiazépines anxiolytiques: niveau 2 et 3
 - ▶ Benzodiazépines hypnotiques: niveau 3
 - ▶ Hypnotiques Z: niveau 3
- ▶ Les comparaisons ont été ajustées sur les autres traitements concomitants classifiés comme niveau 2 et 3: antiépileptiques, psycholeptiques, antidépresseurs, opioïdes analgésiques





► L'étude divisée en 4 périodes:

► Juillet 2005 - Décembre 2006: le pictogramme gradué n'était pas encore mise en place

► Janvier 2007 - Mai 2008: estimer l'impact de l'introduction du pictogramme gradué

► Juin 2008 - Décembre 2009 et Janvier 2010 - Décembre 2011: pour déterminer une potentielle rechute dans l'impact du pictogramme

- ▶ La responsabilité: méthode adaptée de Robertson et Drummer (déjà validée en France)
 - ▶ Prise en considération des facteurs qui peuvent réduire la responsabilité du chauffeur: la route, le véhicule et les conditions de conduite, le type d'accident, le respect du code routier et la difficulté de la tâche en cause
 - ▶ Chaque chauffeur a eu un score: 1 (favorable pour la conduite) – 4 (défavorable)
 - ▶ Chauffeur responsable de l'accident <15 points
 - ▶ Chauffeur pas responsable de l'accident >15 points

Témoins

- ▶ Pris au hasard dans la base SNIIRAM, appareillés sur le sexe et l'âge qui n 'étaient pas à priori dans un accident routier
- ▶ Il y a une possibilité qu'une petite partie des témoins ait eu un accident routier pendant la période de l'étude
- ▶ Étaient recueillis que pour la 3^{ème} et la 4^{ème} périodes de l'étude car les données auparavant étaient archivées

► Analyse statistique:

► SAS 9.3

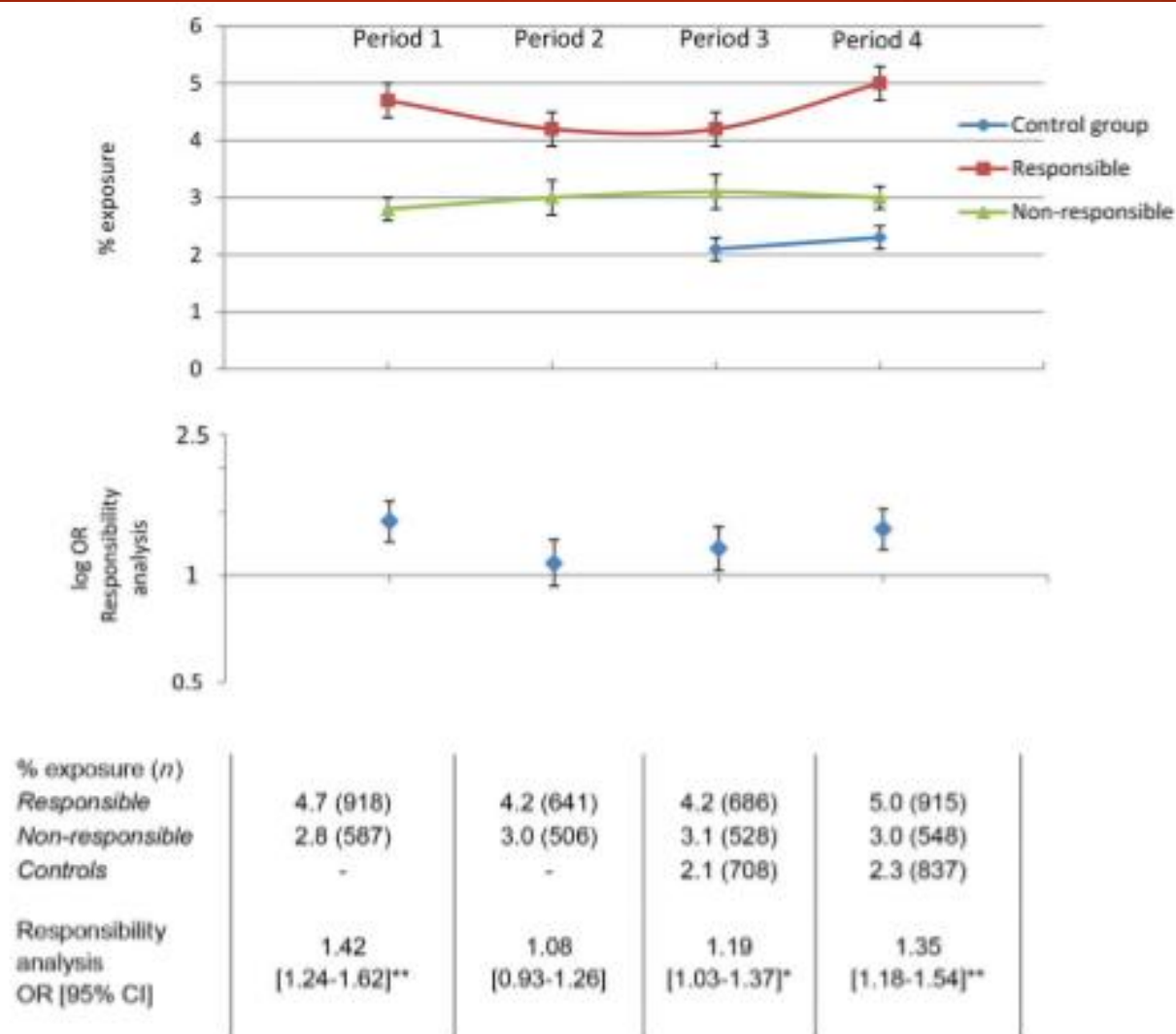
- Comparaison en utilisant une régression logistique l'âge, sexe, sévérité de l'accident, type de véhicule, la localisation de l'accident, le type de policier qui a rempli le rapport de police, niveau d'alcool, le statut de responsabilité entre ceux inclus et exclus
- Les caractéristiques des chauffeurs étaient comparées entre les périodes en analyse bivariée, en utilisant le test du khi-deux
- Les fréquences de l'exposition aux médicaments étudiés étaient comparés en tenant compte des caractéristiques individuels et de l'accident dans une analyse multivariée et régression logistique
- La prévalence de l'exposition chez les chauffeurs responsable, non-responsable et chez les témoins
- Analyse de responsabilité: cas-témoins: utile pour évaluer les risques au long cours associés à la prise de médicaments

Résultats

	Period 1		Period 2		Period 3		Period 4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total	40 657		32 028		33 395		36 683	
Gender								
Men	27 904	(68.6)	21 866	(68.3)	23 581	(70.6)	25 463	(69.4)
Women	12 753	(31.4)	10 162	(31.7)	9 814	(29.4)	11 220	(30.6)
Age								
<24 years	10 113	(24.9)	7 756	(24.2)	7 360	(22.0)	8 008	(21.8)
25–44 years	17 921	(44.1)	14 233	(44.4)	15 186	(45.5)	16 093	(43.9)
45–64 years	9 929	(24.4)	7 857	(24.5)	8 614	(25.8)	9 856	(26.9)
≥65 years	2 694	(6.6)	2 182	(6.8)	2 235	(6.7)	2 726	(7.4)
Socioeconomic category								
Professional driver	1 383	(3.4)	900	(2.8)	984	(3.0)	1 134	(3.1)
Farmer	212	(0.5)	174	(0.5)	166	(0.5)	224	(0.6)
Craftsman, shopkeeper, independent profession	1 290	(3.2)	1 150	(3.6)	1 380	(4.1)	1 668	(4.6)
Higher managerial and professional occupations	1 518	(3.7)	1 266	(4.0)	1 789	(5.4)	1 801	(4.9)
Middle manager, employee	10 954	(26.9)	8 921	(27.9)	9 709	(29.1)	10 425	(28.4)
Worker	6 463	(15.9)	5 424	(16.9)	5 011	(15.0)	5 365	(14.6)
Retired	3 437	(8.5)	3 012	(9.4)	3 077	(9.2)	3 624	(9.9)
Unemployed	1 808	(4.5)	1 213	(3.8)	1 476	(4.4)	1 692	(4.6)
Other/missing	9 215	(22.7)	6 799	(21.2)	7 402	(22.0)	8 125	(22.1)
Student	4 377	(10.8)	3 169	(9.9)	2 401	(7.2)	2 625	(7.2)
Injury severity								
Unhurt	10 365	(25.5)	8 728	(27.3)	10 122	(30.3)	11 643	(31.7)
Killed	861	(2.1)	540	(1.7)	485	(1.5)	529	(1.4)
Seriously injured	14 856	(36.5)	11 008	(34.4)	9 909	(29.7)	11 217	(30.6)
Slightly injured	14 575	(35.9)	11 752	(36.7)	12 879	(38.6)	13 294	(36.2)
Alcohol (g l⁻¹)								
<0.5	32 207	(79.2)	26 275	(82.0)	27 096	(81.1)	30 133	(82.1)
[0.5–0.8]	281	(0.7)	193	(0.6)	213	(0.6)	225	(0.6)
[0.8–1.2]	379	(0.9)	332	(1.0)	323	(1.0)	413	(1.1)
[1.2–2.0]	946	(2.3)	710	(2.2)	772	(2.3)	926	(2.5)
>2.0	767	(1.9)	676	(2.1)	665	(2.0)	698	(1.9)
Missing	6 077	(14.9)	3 842	(12.0)	4 326	(13.0)	4 288	(11.7)
Responsible								
Yes	19 580	(48.2)	15 316	(47.8)	16 182	(48.5)	18 275	(49.8)
Long-term chronic disease								
Yes	3 407	(8.4)	2 826	(8.8)	3 048	(9.1)	3 656	(10.0)
Level 2 medicines								
Yes	4 655	(11.5)	3 613	(11.3)	3 816	(11.4)	4 486	(12.2)
Level 3 medicines								
Yes	1 116	(2.7)	866	(2.7)	850	(2.6)	1 024	(2.8)

Résultats (2)

- ▶ Exposition plus importante chez les femmes de >45 ans
- ▶ Association entre l'exposition médicamenteuse étudiée et la conduite sous alcool
- ▶ Plus de consommation d'alcool chez ceux qui prenaient des médicaments de niveau 2 ou 3

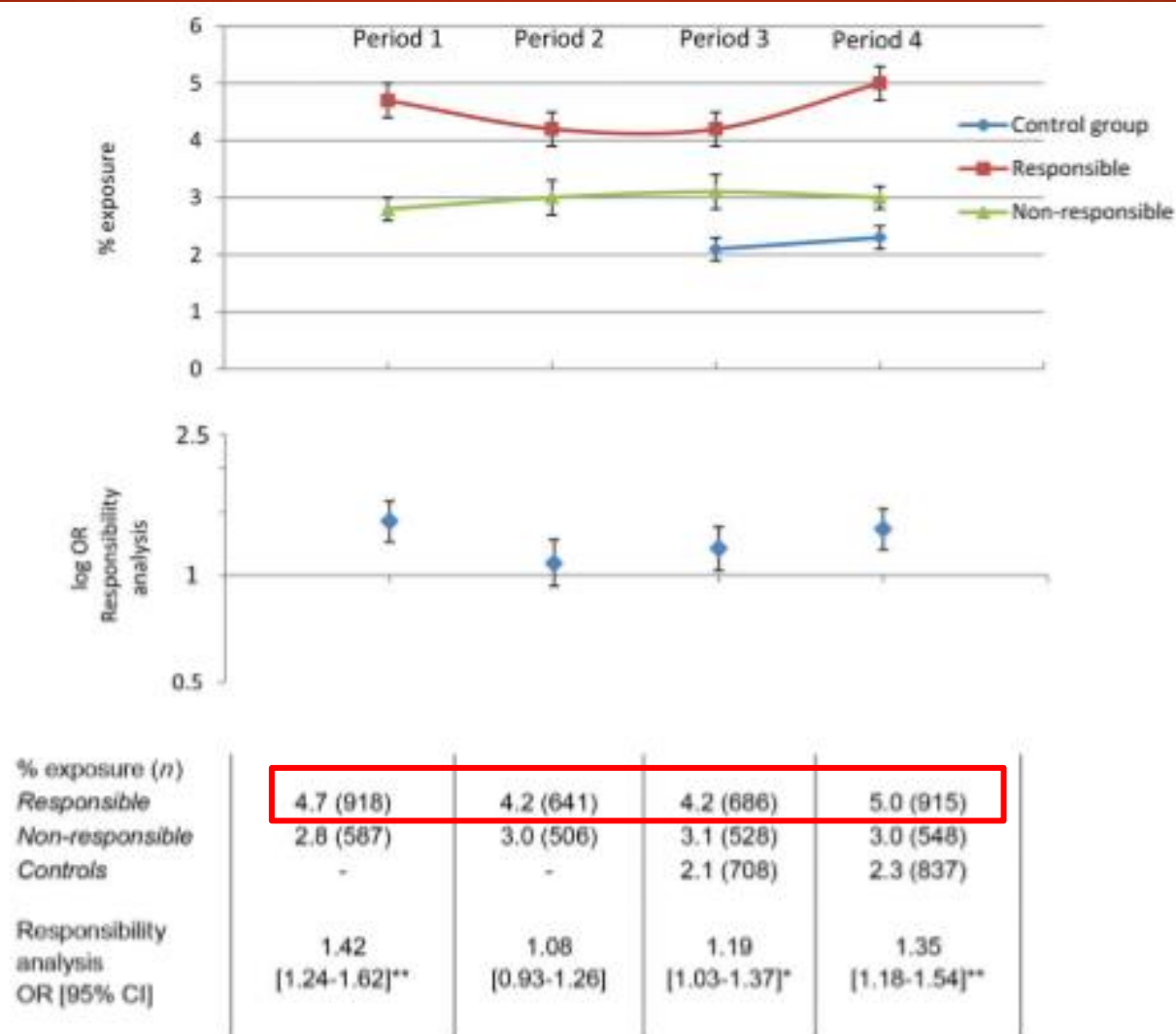


* $p < 0.01$. ** $p < 0.0001$

Responsibility analysis. Reference group: drivers not exposed to medicines considered. ORs adjusted for age, gender, socioeconomic category, month, day of the week, time of day, location, vehicle type, alcohol level, injury severity, long-term chronic diseases and other level 2 and 3 medicines.

Figure 3

Exposure to benzodiazepine anxiolytics: prevalence in control group, responsible and non-responsible drivers and odds ratios for association with responsibility for road traffic crashes in the four time periods of the study

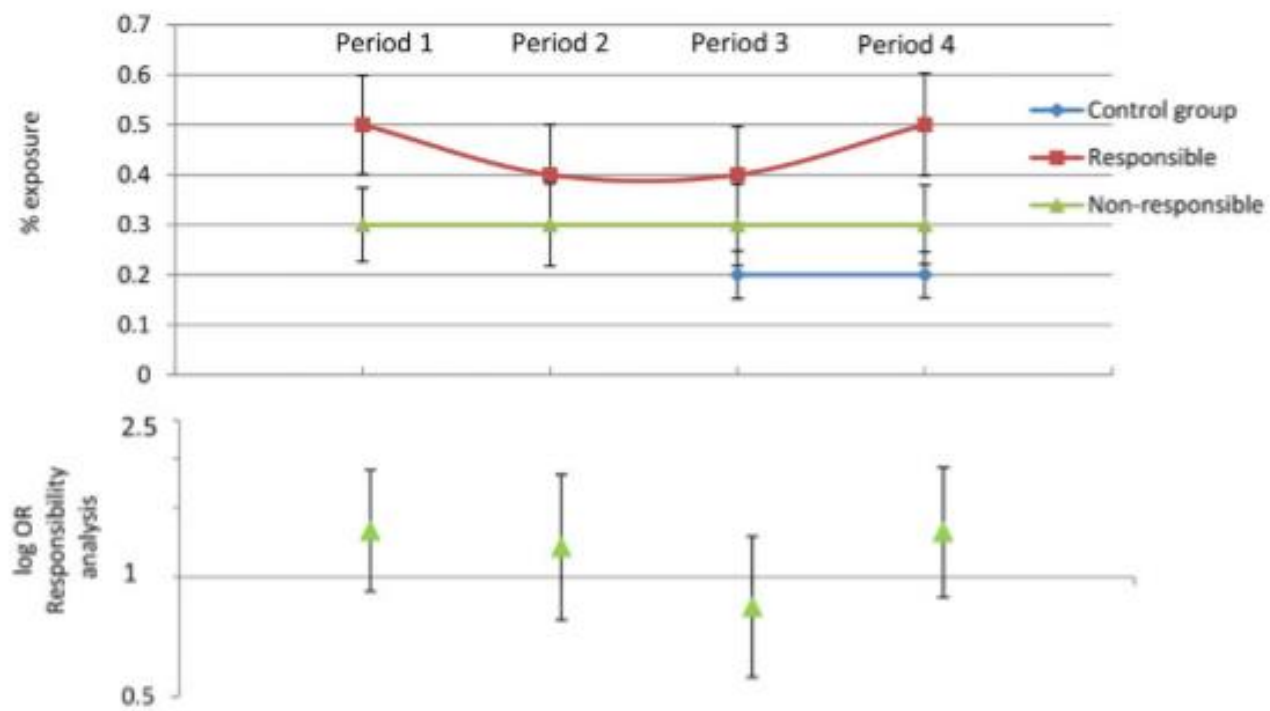


* $p < 0.01$. ** $p < 0.0001$

Responsibility analysis. Reference group: drivers not exposed to medicines considered. ORs adjusted for age, gender, socioeconomic category, month, day of the week, time of day, location, vehicle type, alcohol level, injury severity, long-term chronic diseases and other level 2 and 3 medicines.

Figure 3

Exposure to benzodiazepine anxiolytics: prevalence in control group, responsible and non-responsible drivers and odds ratios for association with responsibility for road traffic crashes in the four time periods of the study

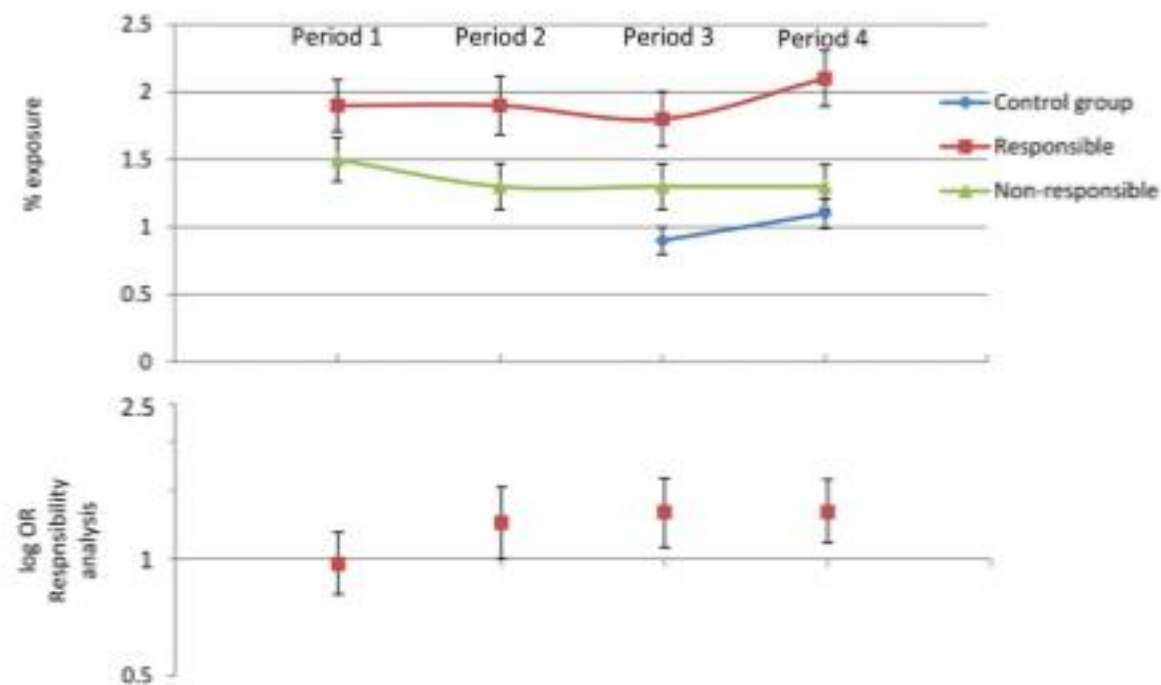


% exposure (n)				
Responsible	0.5 (104)	0.4 (68)	0.4 (66)	0.5 (94)
Non-responsible	0.3 (68)	0.3 (49)	0.3 (52)	0.3 (53)
Controls	-	-	0.2 (53)	0.2 (70)
Responsibility analysis OR [95% CI]	1.31 [0.92-1.87]	1.19 [0.78-1.82]	0.84 [0.56-1.27]	1.30 [0.89-1.89]

Responsibility analysis. Reference group: drivers not exposed to medicines considered. ORs adjusted for age, gender, socioeconomic category, month, day of the week, time of day, location, vehicle type, alcohol level, injury severity, long-term chronic diseases and other level 2 and 3 medicines.

Figure 4

Exposure to **benzodiazepine hypnotics**: prevalence in control group, responsible and non-responsible drivers and odds ratios for association with responsibility for road traffic crashes in the four time periods of the study



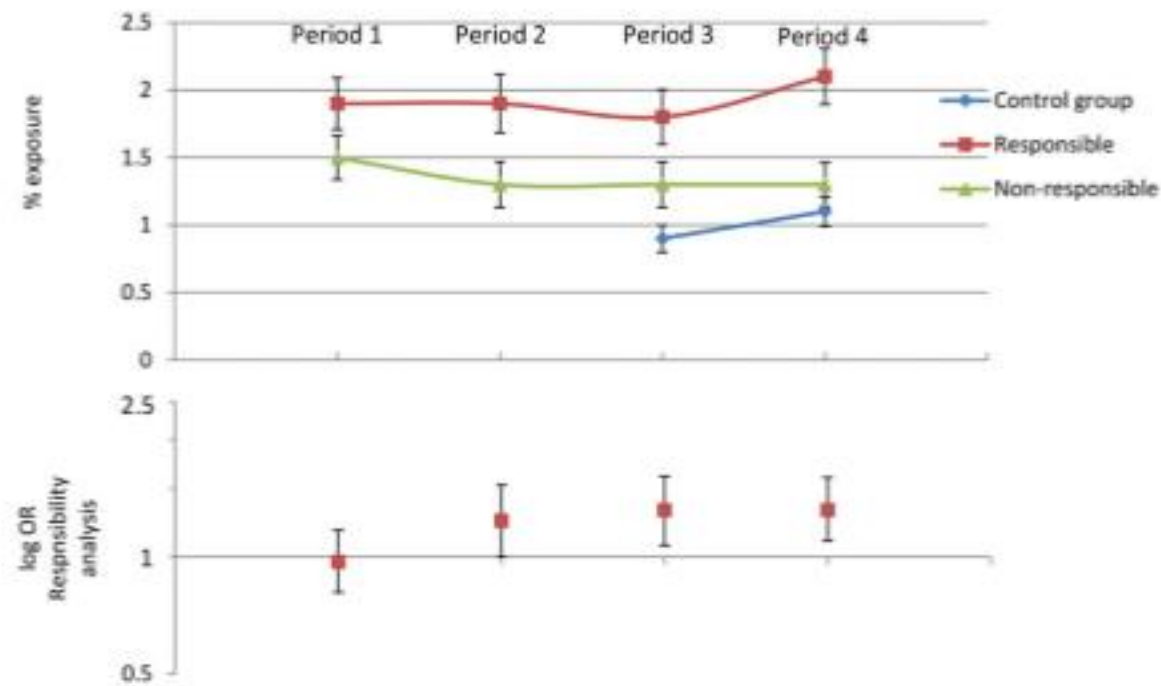
% exposure (n)				
Responsible	1.9 (362)	1.9 (296)	1.8 (295)	2.1 (376)
Non-responsible	1.5 (306)	1.3 (217)	1.3 (217)	1.3 (234)
Controls	-	-	0.9 (310)	1.1 (386)
Responsibility analysis	0.97	1.24	1.32	1.32
OR [95% CI]	[0.81-1.17]	[1.00-1.53]*	[1.07-1.61]**	[1.10-1.60]**

* $p < 0.01$, ** $p < 0.0001$

Responsibility analysis. Reference group: drivers not exposed to medicines considered. ORs adjusted for age, gender, socioeconomic category, month, day of the week, time of day, location, vehicle type, alcohol level, injury severity, long-term chronic diseases and other level 2 and 3 medicines.

Figure 5

Exposure to z-hypnotics: prevalence in control group, responsible and non-responsible drivers and odds ratios for association with responsibility for road traffic crashes in the four time periods of the study



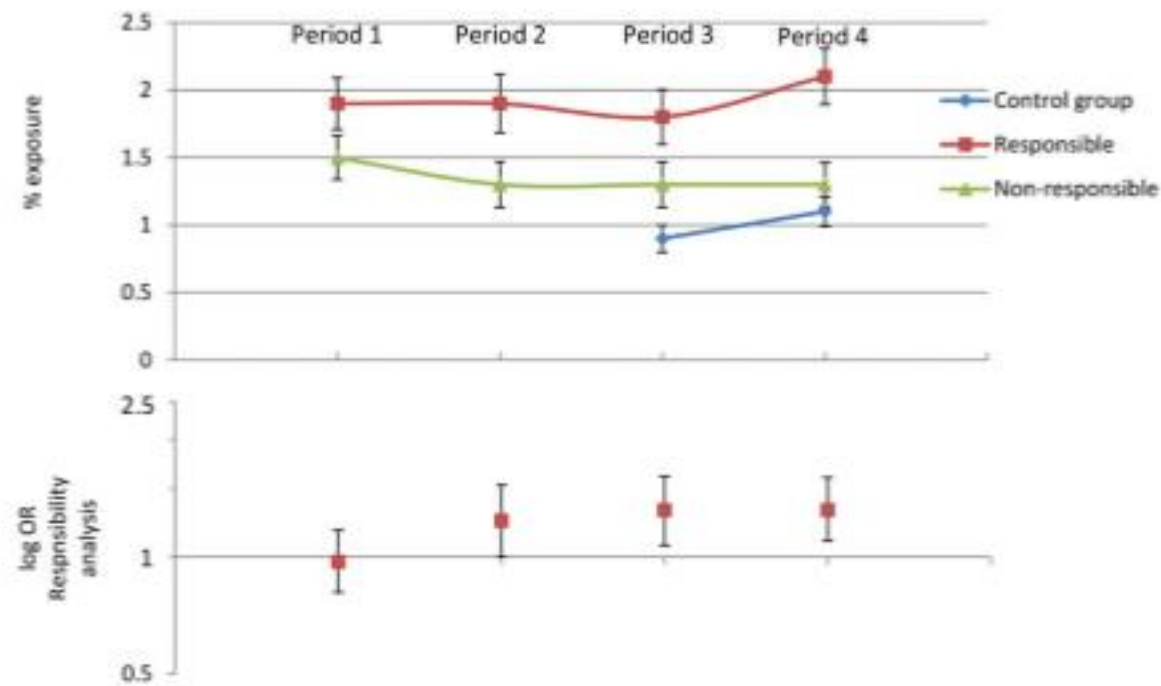
% exposure (n)				
Responsible	1.9 (362)	1.9 (296)	1.8 (295)	2.1 (376)
Non-responsible	1.5 (306)	1.3 (217)	1.3 (217)	1.3 (234)
Controls	-	-	0.9 (310)	1.1 (386)
Responsibility analysis OR [95% CI]	0.97 [0.81-1.17]	1.24 [1.00-1.53]*	1.32 [1.07-1.61]**	1.32 [1.10-1.60]**

* $p < 0.01$, ** $p < 0.0001$

Responsibility analysis. Reference group: drivers not exposed to medicines considered. ORs adjusted for age, gender, socioeconomic category, month, day of the week, time of day, location, vehicle type, alcohol level, injury severity, long-term chronic diseases and other level 2 and 3 medicines.

Figure 5

Exposure to z-hypnotics: prevalence in control group, responsible and non-responsible drivers and odds ratios for association with responsibility for road traffic crashes in the four time periods of the study



% exposure (n)				
Responsible	1.9 (362)	1.9 (296)	1.8 (295)	2.1 (376)
Non-responsible	1.5 (306)	1.3 (217)	1.3 (217)	1.3 (234)
Controls	-	-	0.9 (310)	1.1 (386)
Responsibility analysis OR [95% CI]	0.97 [0.81-1.17]	1.24 [1.00-1.53]*	1.32 [1.07-1.61]**	1.32 [1.10-1.60]**

* $p < 0.01$, ** $p < 0.0001$

Responsibility analysis. Reference group: drivers not exposed to medicines considered. ORs adjusted for age, gender, socioeconomic category, month, day of the week, time of day, location, vehicle type, alcohol level, injury severity, long-term chronic diseases and other level 2 and 3 medicines.

Figure 5

Exposure to z-hypnotics: prevalence in control group, responsible and non-responsible drivers and odds ratios for association with responsibility for road traffic crashes in the four time periods of the study

Discussion

- ▶ Le risque de responsabilité associé aux benzodiazépines anxiolytiques diminue immédiatement après l'introduction du pictogramme gradué mais augmente avec le temps
- ▶ Le risque d'être responsable pour un accident a augmenté graduellement chez ceux qui prenaient des hypnotiques Z
- ▶ En France, une prescription des hypnotiques doit être <4 semaines et non renouvelable
- ▶ Rapport: 4 mois/an et encore plus chez les personnes âgées
- ▶ En France, anxiolytiques: <12 semaines
- ▶ Rapport: 5mois/an

Limites

- ▶ Pas de notion sur l'observance du traitement délivré
- ▶ La sévérité des blessures a été associée à la probabilité de faire partie de l'étude
- ▶ Les chauffeurs décédés ou sans blessures n'étaient pas hospitalisés, donc leur numéro de sécurité sociale n'apparaissait pas dans le rapport de police -> surreprésentation des chauffeurs impliqués dans des accidents plus sévères
- ▶ Les chauffeurs plus âgés sont probablement surreprésentés (prédisposés à plus des accidents et avec une sévérité plus importante)
- ▶ Pas de témoins pour la période 1 et 2

Points forts

- ▶ L'analyse de la responsabilité
- ▶ L'appareillage aux témoins qui étaient des chauffeurs
- ▶ 1^{ère} étude qui évalue l'impact des pictogrammes sur le risque sur la sécurité routière

Conclusion

- ▶ Promotion du pictogramme gradué que via les pharmaciens au moment de la délivrance



- ▶ Les méthodes de prévention doivent être élargies via d'autres acteurs et sur des périodes de temps plus longues