

Mise au point

Médicaments et conduite automobile

Actualisation – Mars 2009

Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé



Par extension, la présente mise au point concerne également les effets des médicaments sur les capacités à conduire tous types de véhicules (motorisés ou non), à utiliser des machines (y compris lors d'usage domestique ou des loisirs) et à exécuter des tâches potentiellement dangereuses nécessitant attention et précision.

Introduction

La lutte contre les accidents de la route constitue un enjeu majeur de sécurité des populations et une priorité des autorités gouvernementales. Constatant qu'il y avait, chaque année, environ 40 000 morts et 1 700 000 blessés sur les routes européennes, la Commission Européenne, dans son programme d'actions 2003-2010, a proposé l'objectif ambitieux de réduire de moitié le nombre de tués à l'horizon 2010¹. En France, cette réduction s'est amorcée depuis plusieurs années ; le niveau le plus bas a été atteint en 2008, septième année de baisse consécutive². Cependant, plus de 4 000 morts et 90 000 blessés sont encore dénombrés sur les routes françaises, montrant que la mobilisation doit être maintenue, en agissant sur l'ensemble des facteurs d'insécurité routière.

Hormis le risque lié aux infrastructures et à l'équipement des véhicules, la plupart des facteurs d'insécurité sont imputables à des comportements : vitesse excessive, consommation d'alcool, conduite en état de fatigue, utilisation de substances psycho-actives et de médicaments. De nombreux médicaments ont, en effet, un retentissement avéré sur les capacités de conduite d'un véhicule. D'après les données de la littérature, une exposition à un médicament potentiellement dangereux est retrouvée chez environ 10 % des accidentés de la route. La part des accidents attribuables à la prise de médicaments est toutefois difficile à déterminer précisément. Les hypnotiques et les anxiolytiques (en particulier les benzodiazépines) sont les substances les plus fréquemment retrouvées. Cependant, peu d'autres classes pharmacothérapeutiques ont été étudiées^{3,4}.

Dans le cadre du programme d'actions défini par le Comité interministériel de la sécurité routière (CISR), le Directeur Général de la Santé a chargé l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), en 2003, d'élaborer une classification, en trois niveaux de risque, des médicaments susceptibles d'altérer les capacités de conduite, rejoignant en cela les recommandations de l'Académie nationale de médecine⁵. Pour ce faire, l'Afssaps s'est appuyée sur les travaux d'un groupe d'experts (cf. p. 22), comprenant à la fois des spécialistes des différents domaines de la pharmacologie (pharmacocinétique, toxicologie, pharmacovigilance) et des disciplines cliniques directement concernées par l'accidentologie (neurologie, ophtalmologie, cardiologie, expertise judiciaire...).

¹ Résolution du Parlement européen sur la proposition de communication de la Commission au Conseil, au Parlement européen, au Comité économique et social et au Comité des régions intitulée « Les priorités de la sécurité routière dans l'Union européenne – Rapport d'avancement et hiérarchisation des actions » (COM(2000)125 - C5-0248/2000 - 2000/2136(COS))

² Communiqué du 13 janvier 2009, site de la Sécurité routière (<http://www.securiteroutiere.gouv.fr>)

³ De Gier JJ. Estimation of psychotropic drug secondary effects on vigilance. *Vigilance et Transports, aspects fondamentaux, dégradation et prévention*. Presses Universitaires de Lyon ed, 1995.

⁴ Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, MacDonald TM. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet*. 1998 ; 352 (9137) : 1331-6.

⁵ Académie Nationale de Médecine. Rapport sur la Médecine face aux accidents de la route. 17 juin 2003.

Ces travaux ont permis de mettre au point un dispositif simple, compréhensible de tous : un pictogramme décliné en trois couleurs (jaune, orange, rouge), apposé sur le conditionnement extérieur des médicaments concernés. Le dispositif a pour objectif de délivrer des messages pratiques de prévention et, ainsi, d'apporter une aide concrète aux patients comme aux professionnels de santé (médecins prescripteurs et pharmaciens d'officine principalement). Il est à noter que la classification de l'Afssaps évalue la dangerosité intrinsèque des médicaments, mais que les pathologies pour lesquelles ils sont prescrits constituent souvent des éléments déterminants de l'aptitude à conduire, qu'il convient de prendre en compte par ailleurs.

Les médicaments susceptibles de retentir sur les capacités de conduite sont identifiés sous une rubrique spécifique (effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines) du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Dans un premier temps, le groupe expert a déterminé le niveau de risque des médicaments du système nerveux central et des organes sensoriels, substances considérées, *a priori*, comme les plus dangereuses pour la conduite. Le pictogramme gradé en trois niveaux a ainsi pu être progressivement apposé sur les spécialités correspondantes depuis l'année 2005. À ce jour, l'Afssaps a achevé la gradation de tous les autres médicaments à risque.

Toutefois, ce classement des médicaments en fonction de leur retentissement sur les capacités de conduite est susceptible d'évoluer du fait, soit de la mise sur le marché de nouveaux principes actifs, soit de nouvelles données de pharmacovigilance, soit encore de nouvelles données issues d'études sur le risque accidentogène.

Dans cette perspective, l'Afssaps contribue à un programme de recherche visant à mieux identifier et à quantifier l'impact des consommations de médicaments sur le risque d'accidents de la circulation. Ce programme, intitulé CESIR (Combinaison d'Études sur la Santé et l'Insécurité Routière), est basé sur des études épidémiologiques et pharmaco-épidémiologiques, menées en partenariat avec l'Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), l'Inrets (Institut National de Recherche sur les Transports et leur Sécurité) et la Cnamts (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés). Il devrait permettre, dans un délai de un à deux ans, de mieux cerner le contexte de l'accidentologie liée aux médicaments en France et la pertinence des actions entreprises par l'Afssaps.

Parallèlement, ce travail est porté à la connaissance des autres États Membres de l'Union Européenne, afin d'initier la réflexion sur un référentiel commun.

La prévention du risque pour la conduite automobile lié au médicament reposant plus sur des mesures pédagogiques que répressives ou réglementaires, l'Afssaps s'est également attachée à fournir des recommandations de bon usage, notamment au travers d'une mise au point destinée aux professionnels de santé. Le groupe expert ayant achevé la réévaluation de l'ensemble des substances présentant un risque pour la conduite, le présent document constitue une actualisation de la mise au point publiée en 2005.

Rappels du contexte réglementaire

Notions de responsabilité

» *L'information du patient*

Une information sur les traitements et leurs conséquences doit être donnée au patient (Loi du 4 mars 2002). Dans le cas d'un traitement médicamenteux, on note que le patient est souvent doublement informé des risques : lors de la prescription par le médecin et lors de la délivrance par le pharmacien. On sait que le professionnel de santé n'est pas tenu à une obligation de résultats, mais dans le cas de l'information délivrée sur les risques du traitement, on peut lui demander de faire la preuve qu'elle a bien été faite et comprise. Pour se prémunir de ce type de contestation, il est conseillé de noter, dans le dossier médical du patient, qu'un avis concernant les capacités de conduite d'un véhicule a été donné et d'indiquer sur l'ordonnance le niveau de risque du ou des médicaments concernés. Dans tous les cas, le conducteur, indépendamment de l'information qui lui est due, a une responsabilité directe qui l'engage, lui et lui seul, à suivre l'avis médical reçu.

» *L'aptitude physique*

La liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire (selon la catégorie de véhicules concernée) est fixée par un arrêté en date du 21 décembre 2005. Bien que les effets d'un médicament sur les capacités de conduite et le retentissement de la pathologie prise en charge soient généralement différents, il existe de nombreux cas où ils sont interdépendants. Dans l'état actuel de la législation, aucune dérogation au secret médical n'est possible, pas même vis-à-vis des membres de la famille. En pratique, si un patient conteste l'avis médical qui lui a été donné, il peut s'adresser à la Commission départementale pour disposer d'un avis « officiel » sur son aptitude⁶.

L'information concernant le médicament

Les données de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) font mention du danger que représentent les médicaments susceptibles d'altérer les capacités de conduite. Le risque est identifié :

- dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), dans la rubrique spécifique 4.7 : « effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines »,
- dans la notice, sous la rubrique « conducteurs et utilisateurs de machines », où il fait l'objet d'une mise en garde spéciale,
- sur le conditionnement extérieur des médicaments concernés, où il se traduit, depuis 1999, par la présence d'un pictogramme, qui, depuis 2006, est décliné en fonction du niveau de risque du médicament concerné.

⁶ Conduire malgré une inaptitude médicale. Concours Med. 2007 ; 129 : 1015-7.

La gradation du pictogramme en fonction du niveau de risque

La classification des différents médicaments, en fonction de leur risque pour la conduite, se heurte à plusieurs difficultés :

- l'importance des effets d'un médicament sur les capacités de conduite augmente généralement en fonction de la dose, sans qu'il soit possible de définir précisément des seuils de risque ;
- il n'existe pas de méthode d'évaluation standardisée du risque pour la conduite automobile, qui ait été appliquée à l'ensemble des médicaments concernés, notamment lors des procédures d'enregistrement,
- les données épidémiologiques et accidentologiques sont rares au regard du grand nombre de classes pharmacothérapeutiques concernées,
- la susceptibilité individuelle et le terrain entraînent une grande variabilité des effets (une même dose d'un même principe actif pouvant avoir des effets très différents selon les sujets).

La classification qualitative des médicaments en trois niveaux de risque, adoptée par l'Afssaps, est définie par les attitudes pratiques sur lesquelles elle débouche.

► **Niveau 1** Le risque est faible et dépend largement de la susceptibilité individuelle ; le patient trouvera dans la notice du médicament les mises en garde lui indiquant les cas où il devra s'abstenir de conduire (en particulier lorsqu'il aura précédemment ressenti des effets indésirables potentiellement dangereux).

→ *La prise du médicament ne remet généralement pas en cause la conduite de véhicules, mais nécessite que les patients soient informés avant de prendre le volant.*

► **Niveau 2** Les effets pharmacodynamiques délétères pour la conduite automobile sont prédominants par rapport à la susceptibilité individuelle : il convient d'examiner, cas par cas, si la prise du médicament est compatible avec la conduite. La plupart du temps, le médicament n'est disponible que sur ordonnance et c'est le prescripteur qui appréciera l'état du patient et/ou sa réponse au médicament. Plus rarement, il s'agit d'un médicament disponible sans ordonnance et le conseil du pharmacien prend alors toute son importance.

→ *La prise du médicament peut, dans certains cas, remettre en cause les capacités de conduite de véhicules et nécessite l'avis d'un professionnel de santé (médecin, pharmacien).*

» **Niveau 3** Les effets pharmacodynamiques du médicament rendent la conduite automobile dangereuse. Avec des médicaments de ce type (anesthésiques généraux, hypnotiques, collyres mydriatiques...), l'incapacité est généralement temporaire, mais majeure.

→ *Lors de l'utilisation du médicament, la conduite de véhicules est formellement déconseillée. Compte tenu d'un éventuel effet résiduel, il est conseillé au médecin prescripteur d'indiquer à son patient dans quel délai il pourra à nouveau conduire (par exemple, après une période de sommeil induite par un hypnotique).*

En fonction de cette classification, le pictogramme comporte :

- 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 lors de l'utilisation du médicament.

Ces trois éléments sont systématiquement associés sur le conditionnement extérieur des médicaments concernés.



Comment aborder le problème avec le patient ?

Chaque fois qu'un médicament porteur du pictogramme est prescrit ou délivré à un patient, il faut lui signaler que la prise du médicament concerné peut altérer les capacités de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines. Cet avertissement doit être accompagné de deux types de conseils :

Des conseils d'ordre général

Ils relèvent généralement du simple bon sens, mais méritent d'être rappelés :

- Arrêter de conduire si le patient ressent des signes d'alerte : somnolence, difficultés de concentration, difficultés à suivre la trajectoire, troubles visuels.
- Ne pas prendre un médicament avec lequel le patient a déjà ressenti ce type de symptômes.
- Ne pas consommer d'alcool, dont les effets potentialisent fréquemment ceux des médicaments.
- Prendre de préférence au coucher les médicaments qui sont susceptibles d'avoir un retentissement.

En cas de traitement médicamenteux au long cours, il convient de mettre en garde le patient contre toute initiative de modification de la posologie ou de prise concomitante d'un nouveau médicament. En particulier, il faut lui déconseiller de l'interrompre, s'il reçoit un médicament pour une pathologie qui présente par elle-même un risque pour la conduite automobile (épilepsie, arythmie, dépression...). Il faut également être attentif au dépistage d'un mésusage, voire d'un abus de médicaments, et veiller à ce que les quantités prescrites et les durées de traitement ne puissent pas le favoriser.

Des conseils spécifiques

Le choix thérapeutique est effectué (dans la mesure du possible) en fonction du retentissement propre à chaque classe pharmacothérapeutique (cf. chapitre suivant), mais aussi des facteurs de risque individuels :

- Âge.
- État physique (fatigue, acuité visuelle).
- État psychique (stress, état émotionnel).
- Pathologies concomitantes et/ou insuffisances fonctionnelles (rénale, hépatique).
- Polymédication.
- Addiction, en particulier au cannabis, dont la dangerosité au volant est démontrée⁷.

⁷ Mura P, Kintz P, Ludes B, et al. 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.

LES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS POUVANT RETENTIR SUR LES CAPACITÉS DE CONDUITE

Prescripteur ou dispensateur, vous trouverez, ci-dessous, la description des effets des principales classes pharmacothérapeutiques susceptibles d'altérer les capacités de conduite. L'expertise de l'Afssaps a été réalisée en suivant la classification des substances médicamenteuses de l'OMS : Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification.

ATTENTION : cette description est donnée à titre indicatif et ne se substitue, en aucun cas, aux informations contenues dans la rubrique « effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines » du RCP des spécialités concernées. De plus, des cas particuliers peuvent exister au sein d'une même classe pharmacothérapeutique (la liste complète figurant en annexe de l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du Code de la santé publique permet de connaître le niveau de risque exact, attribué à chaque substance).

INDEX	Page
Voies digestives et métabolisme	8
Système cardiovasculaire	9
Système génito-urinaire	10
Anti-infectieux à usage systémique	11
Antinéoplasiques et immunomodulateurs	12
Muscle et squelette	13
Système nerveux	14
Système respiratoire	18
Médicaments ophtalmologiques	19
Annexe (liste alphabétique des substances actives)	23

MÉDICAMENTS DES VOIES DIGESTIVES ET DU MÉTABOLISME

1° antispasmodiques



La dihexyvérine et les alcaloïdes de la belladone, de par leurs effets anticholinergiques, peuvent entraîner des troubles de l'accommodation et des troubles du comportement (irritabilité, état confusionnel).



Dans certaines spécialités, l'antispasmodique est associé à un neuroleptique. Il convient alors de toujours prendre en compte le risque de survenue d'effets indésirables centraux, notamment de somnolence.



Le patient doit être informé du risque de somnolence attaché à l'emploi de la papavérine.

2° antiémétiques et antinauséux



Les **antiémétiques** de la famille des sétrons posent peu de problèmes pour la conduite automobile malgré la survenue possible de somnolence ou de vertiges, car ils sont uniquement délivrés sur ordonnance et essentiellement utilisés à l'hôpital dans le cadre des traitements anticancéreux.



Les **antinauséux** sont généralement utilisés dans la prévention du mal des transports. Ce sont :

- la métopimazine, qui peut notamment induire une somnolence, des vertiges et une hypotension orthostatique. A noter qu'il existe une présentation en vente libre, ce qui justifie de prévenir l'utilisateur ;
- les antihistaminiques H1, dont le mécanisme d'action est à l'origine d'effets sédatifs plus marqués. La plupart sont en vente libre et il est important que leur dispensation s'accompagne d'un conseil pharmaceutique ;
- la scopolamine, par voie transdermique, qui est probablement l'antinauséux présentant le plus d'effets altérant les capacités de conduite. Du fait de ses propriétés anticholinergiques, la scopolamine est susceptible d'entraîner des troubles visuels importants (troubles et paralysie de l'accommodation, mydriase).

3° antidiarrhéiques



Les spécialités contenant de l'opium (élixir parégorique) sont susceptibles d'induire les effets indésirables caractéristiques des morphiniques, notamment des somnolences. Un potentiel d'abus est décrit avec la forme buvable.



Le loperamide, dérivé opiacé franchissant peu la barrière hémato-méningée, n'est pas exempt des effets indésirables de cette famille ; ces derniers sont cependant rares et transitoires. La cotation de niveau 1 est d'autant plus justifiée que certaines spécialités sont en vente libre et nécessitent, a minima, une information du patient.

4° médicaments du diabète



La survenue d'un épisode hypoglycémique représente un risque majeur pour la conduite automobile. En général, le risque est moins lié aux effets propres du médicament qu'à une posologie non adaptée, à une diminution de la ration alimentaire ou à la réalisation d'un exercice physique important sans adaptation du traitement médicamenteux. L'hypoglycémie est plus fréquente sous insulinothérapie (formes de diabète plus sévères), mais peut aussi survenir avec les sulfamides hypoglycémisants oraux (elle est plus exceptionnelle avec les thiazolidinediones, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et les biguanides). Il convient donc d'évaluer le bon équilibre du traitement du patient, de le mettre en garde contre les facteurs favorisant l'hypoglycémie, de lui indiquer les signes annonciateurs de la crise, ainsi que les mesures correctrices à suivre (arrêt du véhicule, prise de sucre).

MÉDICAMENTS DU SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

1° médicaments antiarythmiques



Les antiarythmiques, notamment ceux appartenant à la classe I de la classification de Vaughan-Williams, peuvent être à l'origine de la survenue de troubles cardiaques ou de l'aggravation de troubles préexistants. Le risque, lié à la faible marge thérapeutique, conduit le prescripteur à exercer une surveillance étroite. Par ailleurs, les médicaments de cette classe peuvent également induire des effets neurologiques à type de vertiges, de tremblements, d'asthénie, de somnolence et des troubles de la vision (vision floue, diplopie). Ces effets nécessitent que le patient en soit informé.

2° dérivés nitrés



Les dérivés nitrés, de par leurs propriétés vasodilatatrices, sont tous susceptibles d'induire une hypotension orthostatique, pouvant être associée à des vertiges, des troubles visuels, des lipothymies ou des syncopes, notamment en début de traitement. Il convient d'en avertir les patients.

3° médicaments antihypertenseurs



Tous les antihypertenseurs sont susceptibles d'avoir un retentissement sur la conduite automobile, notamment de par leurs effets vasomoteurs. Des hypotensions et des vertiges peuvent survenir, surtout en début de traitement, mais sont généralement bénins et transitoires. Passée la phase d'instauration ou de modification du traitement, la prise d'un antihypertenseur ne pose que peu de problèmes au long cours. Le patient devra néanmoins être informé de ces effets et de leur potentialisation éventuelle par la prise concomitante d'autres médicaments hypotenseurs ou d'alcool.



Toutefois, la prescription des antihypertenseurs d'action centrale doit faire l'objet d'une attention particulière. En inhibant les centres nerveux responsables de l'éveil et de la vigilance, ils peuvent induire une sédation, constituant un risque pour la conduite automobile. Il est donc nécessaire d'évaluer la tolérance au médicament des patients qui souhaitent conduire.

MÉDICAMENTS DU SYSTÈME GÉNITO-URINAIRE

1° inhibiteurs de la prolactine



Les agonistes dopaminergiques, indiqués dans le traitement des hyperprolactinémies, conservent un profil de risque identique à celui des antiparkinsoniens de cette famille, bien que les doses utilisées soient plus faibles. Le médecin devra donc mettre en garde le patient de la possibilité d'un endormissement d'apparition soudaine.

2° médicaments gynécologiques hormonaux



Certains composés hormonaux (progestérone, clomifène, acétate de cyproterone) peuvent avoir des effets sur la conduite (troubles du système nerveux central, somnolence, troubles visuels, troubles de la concentration), qui, bien que mineurs, nécessitent que la patiente en soit avertie.

3° antispasmodiques urinaires



De par leurs effets anticholinergiques, ces médicaments peuvent entraîner des troubles de l'accommodation (mydriase et cycloplégie).

4° médicaments utilisés dans les troubles de l'érection



- Les médicaments utilisés dans la dysfonction érectile (alprostadil, sildénafil, tadalafil, vardénafil) peuvent avoir un retentissement sur les capacités de conduite du fait de leurs effets neurosensoriels, voire cardiovasculaires (sensations vertigineuses, céphalées...). Ces effets sont largement dépendants de la dose utilisée et de la susceptibilité individuelle du patient.



- L'apomorphine, de par ses propriétés dopaminergiques, est susceptible d'entraîner des endormissements.

5° alpha-bloquants



Un pictogramme de niveau 1 est attribué à tous les alpha-bloquants, principalement en raison de leurs effets vasomoteurs (hypotension, vertiges).

ANTI-INFECTIEUX À USAGE SYSTÉMIQUE

1° tétracyclines



Dans ce groupe, seule la minocycline est susceptible d'avoir un retentissement sur les capacités de conduire un véhicule du fait de ses nombreux effets indésirables : troubles vestibulaires, visuels, confusion et somnolence. La réponse des patients au traitement doit être évaluée.

2° bêtalactamines



Les conducteurs doivent être avertis des risques de vertiges et, plus rarement, de somnolence, avec certaines bêtalactamines (ceftazidime, cefpodoxime, locarbacef, famille des carbapénèmes).

3° macrolides



La télichromycine requiert une surveillance médicale attentive, compte tenu de la somnolence et du syndrome myasthénique qu'elle est susceptible d'induire.

4° aminosides



La toxicité cochléo-vestibulaire (troubles de l'équilibre, vertiges, céphalées, acouphènes), inhérente aux aminosides, constitue le principal risque pour la conduite automobile. Favorisée notamment par une posologie élevée, une longue durée du traitement ou une insuffisance rénale pré-existante, cette toxicité nécessite que les capacités de conduire soient évaluées.

5° quinolones



L'utilisation des fluoroquinolones représente un risque pour la conduite automobile en raison de leurs effets indésirables sur le système nerveux central (notamment vertiges, acouphènes, confusion, myoclonie, réactions psychotiques, troubles de la vigilance et troubles de la coordination motrice). Par extension, toutes les quinolones ont été classées au niveau 2, à l'exception de l'acide pipémidique (niveau 1), pour lequel on dispose d'un recul thérapeutique important et de données rassurantes.

ANTINÉOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS

1° antinéoplasiques



De par leurs propriétés cytotoxiques, ils possèdent de nombreux effets indésirables, les plus manifestes étant les nausées, les vomissements, les céphalées et l'asthénie. Ils peuvent également induire des troubles neurologiques, des troubles neurosensoriels et/ou des troubles du comportement, variant considérablement en fonction des posologies, voire des doses cumulatives employées. Bien que les effets indésirables surviennent principalement au cours de l'hospitalisation, l'évaluation individuelle de chaque patient par le médecin est indispensable pour pouvoir apprécier le retentissement non seulement du traitement médicamenteux, mais aussi de la pathologie, sur les capacités de conduite.

2° thérapeutique endocrine



- Les traitements par les analogues de la GnRH et les antihormones, sont associés à quelques effets indésirables susceptibles d'altérer les capacités de conduite, tels que somnolence et troubles visuels mineurs. Une information adéquate du patient concernant les effets indésirables éventuels de ces médicaments est nécessaire.



- Seul le nilutamide, qui peut entraîner des troubles visuels plus marqués et des troubles du comportement, requiert un suivi attentif du patient.

3° immunomodulateurs



Les interférons présentent un ensemble d'effets indésirables, qui peut être assimilé à un effet de classe. Les troubles psychiques (dépression, confusion, agressivité et tentatives de suicide), notamment, constituent un danger potentiel important pour la conduite, justifiant une surveillance clinique attentive des patients et une évaluation de leurs capacités de conduite.

Pour mémoire, rappelons que le retentissement de la pathologie traitée par les interférons peut, dans certains cas, être important (sclérose en plaques, notamment).

MÉDICAMENTS DU MUSCLE ET DU SQUELETTE

1° anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), coxibs compris



De leur mode d'action commun (inhibition de la synthèse des prostaglandines), découlent les mêmes propriétés anti-inflammatoires, antalgiques, antiagrégantes plaquettaires et antipyrétiques, ainsi que le même profil d'effets indésirables. Parmi ces derniers, les plus susceptibles de perturber les capacités de conduite ou d'utilisation de machines sont des troubles sensoriels, des troubles de la vigilance ou du comportement ; ils s'avèrent peu fréquents voire rares. Il convient cependant d'attirer l'attention du patient sur la survenue éventuelle de ces troubles.

2° antirhumatismaux spécifiques



L'hydroxychloroquine, comme tous les dérivés de la quinine, peut être à l'origine de neuropathies motrices, de vertiges et de troubles visuels. Du fait de sa toxicité oculaire, un risque de rétinopathie existe chez les patients traités au long cours. Chez ces derniers, une surveillance étroite, en particulier ophtalmique, et une évaluation régulière doivent être effectuées.

3° myorelaxants



- Les myorelaxants d'action périphérique sont, pour la plupart, des agents de blocage neuromusculaire (curares) utilisés comme adjuvants de l'anesthésie générale ou de la sédation en unités de soins intensifs. Bien que les conditions dans lesquelles ils sont administrés ne donnent pas lieu à la conduite d'un véhicule, celle-ci est à déconseiller au minimum pendant 24 heures.



- La toxine botulique, utilisée dans la prise en charge de diverses pathologies oculaires et motrices et le comblement des rides du visage, peut entraîner notamment des troubles visuels, une faiblesse musculaire, des vertiges ainsi que certains effets cardiovasculaires (arythmie, hypertension, syncope), potentiellement préjudiciables pour la conduite automobile. Son administration ne doit pas être banalisée. Après administration, une surveillance attentive du patient est de rigueur.



- Les myorelaxants d'action centrale ou d'action directe sur les fibres musculaires (benzodiazépines, dantrolène) sont principalement associés à des troubles visuels (diplopie, vision floue...), neurologiques (sommolence, vertiges, convulsions...) et du comportement (irritabilité, nervosité...). Leur retentissement sur les capacités de conduite, bien qu'il ne soit pas toujours important, doit faire l'objet d'une évaluation et d'une surveillance attentive, certaines spécialités étant en vente libre (méphénésine).

MÉDICAMENTS DU SYSTÈME NERVEUX

1° anesthésiques



- Le retentissement des anesthésiques locaux est variable selon leur mode d'administration. Ainsi, l'utilisation des anesthésiques locaux pour la réalisation de bloc sensitif en anesthésie loco-régionale contre-indique la conduite, ne serait-ce que par les troubles sensitivo-moteurs occasionnés, et nécessite une évaluation de la récupération des capacités de conduite (niveau 3). Plus généralement, leur utilisation en pratique courante (en odontologie, notamment) ne fait pas systématiquement déconseiller la conduite, mais nécessite une évaluation individuelle du retentissement par le praticien.



- Après anesthésie générale, la conduite de véhicule est à déconseiller au minimum la journée de l'intervention. La récupération des capacités de conduite doit être systématiquement appréciée par un médecin, qui s'aidera pour cela des échelles d'évaluation.

2° antalgiques

Deux classes pharmacologiques sont concernées :



- les antalgiques non-opiacés. Il s'agit des AINS utilisés à doses antalgiques ou antipyrétiques ; ils peuvent présenter des risques pour la conduite, toutefois peu importants et peu fréquents (vertiges et troubles visuels).



- les antalgiques opiacés, y compris des substances comme le dextropropoxyphène. Ils induisent une sédation et des troubles du comportement notoires, qui peuvent empêcher le patient de percevoir l'altération de ses capacités de conduite et lui faire prendre des risques inconsidérés. De plus, il existe une



grande variabilité interindividuelle dans la sensibilité à ce type de médicament. La capacité de conduire doit donc faire l'objet d'une évaluation médicale soignée, en particulier en phase de mise en place du traitement.

La codéine, à faibles doses (doses de codéine-base inférieures à 20 mg par unité de prise), présente néanmoins des effets nettement moins marqués et relève d'une simple information du patient.

3° antimigraineux



Tous les agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT₁ (triptans), de même que certains autres antimigraineux (pizotifène, oxétorone, flunarizine et métoclopramide en association à l'aspirine) induisent fréquemment une sédation et des vertiges, ce qui nécessite une évaluation individuelle de la réponse du patient.

4° anticonvulsivants



Le risque principal de ces médicaments réside dans la sédation, les sensations ébrieuses et le ralentissement psychomoteur. Mais d'autres effets, potentiellement dangereux pour la conduite, sont également fréquents : troubles visuels, vertiges, ataxie, troubles du comportement (irritabilité, agitation, amnésie, apathie, dépression, confusion mentale). L'évaluation médicale, au cas par cas, est indispensable ; elle doit tenir compte à la fois du risque lié à la pathologie elle-même (survenue d'une crise d'épilepsie) et du risque imputable au médicament. La conduite automobile n'est généralement pas possible au début du traitement, mais peut le redevenir lorsque le patient est correctement équilibré.

De même, toute modification du traitement médicamenteux doit être particulièrement surveillée, en particulier l'adjonction d'un second antiépileptique (du fait du risque d'interaction existant entre la plupart des médicaments de cette classe).

5° antiparkinsoniens



Les effets délétères pour la conduite automobile, communs à tous les antiparkinsoniens sont une sédation et des troubles du comportement (troubles du sommeil, hallucinations, agitation, confusion mentale, délire, épisode psychotique, excitation psychomotrice), qui justifient une évaluation, au cas par cas, notamment en phase d'instauration du traitement. Cette évaluation est d'autant plus importante que la maladie de Parkinson peut avoir, elle-même, un retentissement sur les capacités psychomotrices et cognitives du patient. Si l'amantadine et la sélégiline ont des effets moins marqués, il faut surtout distinguer la lévodopa et tous les agonistes dopaminergiques, qui peuvent

induire des crises d'endormissement d'apparition brutale, sans signes annonciateurs et, donc, extrêmement dangereuses pour la conduite automobile. La fréquence de ces effets indésirables semble plus importante avec certains agonistes récents, comme le ropinirole et le pramipexole.

Il convient donc de mettre en garde les patients lors de l'instauration du traitement médicamenteux. En cas de somnolence, on réduira, si possible, la posologie ; sinon, il faudra déconseiller formellement la conduite aux patients ayant déjà présenté ces symptômes.

6° neuroleptiques et antipsychotiques



Formes orales

Les effets des neuroleptiques qui peuvent affecter les capacités de conduite sont :

- une sédation marquée, en particulier en début de traitement,
- des troubles de la vision (vision floue, troubles de l'accommodation, crises oculogyres...),
- des troubles comportementaux (agressivité, confusion),
- une détérioration des fonctions cognitives,
- un syndrome extrapyramidal,
- des troubles moteurs (essentiellement dyskinésies tardives).



Formes parentérales sauf formes à libération prolongée

Toutefois, il convient de garder à l'esprit que l'arrêt ou la réduction des posologies du médicament peut entraîner une altération des performances qui peut être bien plus préjudiciable que celle due aux effets indésirables.

D'une manière générale, la plus grande prudence est recommandée lors de l'utilisation de neuroleptiques, d'autant plus que les effets délétères pour la conduite automobile varient en fonction de la classe chimique, des posologies utilisées et de la voie d'administration.

7° anxiolytiques

Tout traitement anxiolytique peut représenter un danger pour la conduite automobile ; on sera particulièrement attentif aux médicaments de la classe des benzodiazépines, les plus fréquemment utilisés et les plus souvent retrouvés chez les responsables d'accidents.

Leur retentissement sur les capacités de conduite est principalement dû :

- à la somnolence,
- au ralentissement psychomoteur (diminution des capacités à répondre à des situations d'urgence, augmentation des temps de réaction aux stimuli visuels et auditifs, altération de la coordination et du contrôle des mouvements...).



Formes orales

Tous ces effets sont majorés par la prise concomitante d'alcool ou de substances entraînant une dépression du système nerveux central : morphiniques, neuroleptiques, antihistaminiques, antidépresseurs sédatifs, autres benzodiazépines (hypnotiques, anticonvulsivantes ou myorelaxantes), phénobarbital, anti-hypertenseurs centraux.



Formes parentérales ou formes fortement dosées

De plus, avec les benzodiazépines et substances apparentées, peuvent survenir des effets (troubles de l'humeur, désinhibition) pouvant induire des comportements à risque ; elles présentent par ailleurs un potentiel de pharmacodépendance et d'abus.

La décision de prescrire un anxiolytique à un patient susceptible de conduire doit donc être soigneusement pesée, l'utilisation des formes injectables ou de doses élevées étant incompatible avec la conduite.

8° hypnotiques



Comme pour les anxiolytiques, les substances les plus couramment utilisées appartiennent à la famille des benzodiazépines ou assimilés. L'objectif de ces médicaments étant d'obtenir l'endormissement, il est évident que la conduite de véhicules est formellement déconseillée après la prise. De plus, une somnolence peut encore être présente le lendemain de la prise et retentir sur les capacités de conduite ou d'exécuter des tâches précises au cours de la journée. Cet effet résiduel dépend des propriétés pharmacocinétiques de la substance, mais aussi de la susceptibilité individuelle du patient et de la qualité du sommeil dont il a bénéficié (bien s'assurer qu'il a dormi assez longtemps) ; il faut donc lui déconseiller de conduire tant qu'il persiste une somnolence. Une évaluation de la réponse, dès les premières prises, est indispensable (la prescription ne devant normalement pas excéder une durée de traitement de 4 semaines). Les hypnotiques peuvent induire les mêmes effets (troubles de l'humeur, désinhibition) que les anxiolytiques. Ils présentent un potentiel de pharmacodépendance et d'abus.

9° antidépresseurs



Quelle que soit leur nature, tous les antidépresseurs peuvent induire des effets délétères pour la conduite : somnolence, troubles du comportement (anxiété, agitation, hallucinations, confusion, accès maniaques, risque suicidaire, réactivation d'un délire...). La somnolence est nettement moins importante avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et de la monoamine oxydase (IMAO), mais les antidépresseurs imipraminiques peuvent, en outre, entraîner des troubles liés à leur effet anticholinergique (troubles visuels, troubles cardiaques). Au sein d'une même famille chimique, il existe parfois des différences importantes ; à titre d'exemple, parmi les imipraminiques, la clomipramine provoque significativement moins de somnolence que l'amitriptyline.

Classiquement, les effets indésirables sont plus marqués en début de traitement et, dans bien des cas, le patient peut recouvrer ses capacités de conduite après une ou deux semaines de traitement. L'évaluation, au cas par cas, de la réponse au traitement et de ses éventuels effets indésirables est donc primordiale. Il faut également être attentif aux situations d'échec du traitement, car la dépression peut avoir, par elle-même, un retentissement sur les capacités de conduite (confusion, ralentissement psychomoteur, déficit cognitif, comportement suicidaire...).

10° autres médicaments du système nerveux central



Divers médicaments peuvent aussi avoir un retentissement sur les capacités de conduite et relèvent généralement d'une évaluation individuelle :

- médicaments éveillants et psychostimulants,
- médicaments de la maladie d'Alzheimer,
- sevrage de la dépendance tabagique, alcoolique ou opioïde,
- antivertigineux.

MÉDICAMENTS DU SYSTÈME RESPIRATOIRE

1° décongestionnants nasaux



Les produits destinés à l'usage local ont une faible résorption systémique, mais la possibilité de survenue d'un effet sédatif susceptible d'altérer les capacités de conduite ne doit pas être écartée.

Les médicaments destinés à l'usage systémique contiennent souvent un antihistaminique, un antiseptique ou un anti-inflammatoire. Le niveau 1 est attribué à toutes ces associations, excepté celles contenant un antihistaminique de 1^{re} génération (niveau 2) ou un hypnotique (niveau 3).

2° médicaments du rhume et de la toux

Le risque pour la conduite automobile peut être attribuable à leur principe actif, mais aussi à l'alcool, qui entre souvent dans la composition de leur excipient. Ainsi, les patients doivent être informés des risques pour la conduite qu'entraînent tous les médicaments qui, à posologie maximale, apportent plus de 3 g d'alcool par jour (niveau 1). Certains médicaments, outre cette teneur en alcool, possèdent un principe actif susceptible d'altérer les capacités de conduite : ils sont alors classés en niveau 2, voire 3.



Si l'on se réfère uniquement à la dangerosité propre des principes actifs :
– la plupart des antitussifs ne présentent qu'un risque relativement faible pour la conduite. Les alcaloïdes de l'opium (tels que codéine, pholcodine ou

dextrométhorphan) et autres principes actifs peuvent provoquer une sédation et des vertiges sans toutefois remettre en cause la conduite. Ces manifestations sont rares aux posologies antitussives usuelles.



– Les antitussifs, les expectorants et les médicaments du rhume qui, parmi leurs principes actifs, contiennent un antihistaminique H1, sont les médicaments les plus susceptibles d'altérer la conduite par de nombreux effets sur le système nerveux central, tels que : somnolence, troubles visuels (vision floue, mydriase, troubles de l'accommodation), tachycardie, irritabilité... Ces effets sont d'autant plus marqués que les substances utilisées dans ce type de préparation appartiennent à la première génération d'antihistaminiques. Le fait que nombre de ces spécialités soient disponibles sans ordonnance justifie le conseil pharmaceutique.

Rappelons que ces divers médicaments peuvent faire l'objet de consommation excessive.

3° antihistaminiques H1 systémiques utilisés comme antiallergiques



– Les antihistaminiques de seconde génération peuvent entraîner une somnolence ainsi qu'un ralentissement psychomoteur. Ces effets sont généralement peu intenses et peu fréquents, toutefois il convient de les prendre en compte lors de la première prescription.



– Les antihistaminiques de première génération se caractérisent par un effet sédatif nettement plus marqué aux posologies usuelles. Le risque de somnolence peut être plus ou moins important selon les patients et peut s'accompagner de troubles de la vision (vision floue, mydriase, troubles de l'accommodation), de troubles du comportement (hallucinations), de vertiges, de paresthésies et éventuellement d'hypotension orthostatique. Ces effets préjudiciables pour la conduite automobile peuvent persister pendant une durée plus ou moins prolongée. Ces produits étant majoritairement disponibles en vente libre, il est nécessaire que tout patient désireux de prendre le volant pendant son traitement antiallergique reçoive au moins le conseil d'un pharmacien.

MÉDICAMENTS OPHTALMOLOGIQUES

D'une façon générale, il est utile de rappeler au patient que les modalités d'administration locale de ces médicaments (en particulier lorsqu'ils se présentent sous forme de pommade) peuvent entraîner un flou visuel gênant momentanément la conduite.

Par ordre de dangerosité croissante, on distingue :



– les anti-infectieux et les anti-inflammatoires, qui, bien que susceptibles de provoquer une irritation oculaire transitoire, ne perturbent que peu la vision ;



– il en est de même pour les antiallergiques, qui, par un éventuel passage systémique peuvent retentir sur le système nerveux central, par le biais d'interactions médicamenteuses, et provoquer une somnolence ;



– l'instillation des antiglaucmateux peut induire des troubles visuels plus ou moins gênants (mydriase, à l'exception des parasymphomimétiques qui induisent un myosis), ainsi que des troubles cardiaques ou de la vigilance (sommolence). Une surveillance est donc vivement conseillée, particulièrement chez les personnes âgées, plus souvent polymédiquées ;



– les parasymphomimétiques, utilisés comme antiglaucmateux (pilocarpine, carbachol, acétylcholine...), peuvent induire un spasme de l'accommodation. De durée d'action variable, le myosis peut remettre en cause la conduite, et plus particulièrement la conduite de nuit ;



– le principal risque des symphomimétiques, utilisés comme décongestionnants (faibles doses), concerne leur mésusage : utilisés à des doses excessives, ils entraînent une mydriase, mais également une élévation de la pression artérielle et des troubles du rythme cardiaque. Ces risques sont d'autant plus à prendre en considération que la plupart sont disponibles sans ordonnance ;



– les mydriatiques et cycloplégiques entraînent respectivement une mydriase et une paralysie de l'accommodation, dont la durée peut varier de quelques heures à plusieurs jours. Des troubles du comportement peuvent également survenir. La conduite doit être formellement déconseillée pendant toute la durée de la mydriase, d'autant plus que celle-ci s'accompagne, la plupart du temps, d'une photophobie.

CONCLUSION

Sur plus de 9 000 spécialités pharmaceutiques actuellement commercialisées en France, environ 3 000 présentent des effets susceptibles de retentir sur les capacités de conduite automobile. Face à ce grand nombre et à la diversité des molécules concernées, il est donc important que le professionnel de santé, que ce soit lorsqu'il prescrit un médicament, qu'il le délivre ou qu'il l'administre à un patient, puisse identifier rapidement les substances les plus dangereuses.

Au total, on constate que les médicaments dont la prise est incompatible avec la conduite d'un véhicule ne représentent qu'environ un médicament sur cinquante. De plus, il est relativement facile de focaliser l'attention sur les principales classes pharmacothérapeutiques concernées, puisqu'il s'agit essentiellement des hypnotiques, des anxiolytiques, des neuroleptiques, des anesthésiques, des curares et des collyres mydriatiques (cf. annexe 1).

Le pictogramme, décliné en trois niveaux de risque selon la classification de l'Afssaps, devrait donc, à l'avenir, constituer un outil d'alerte du patient tout en l'incitant au dialogue avec le professionnel de santé ; ceci, à propos de spécialités d'utilisation courante, telles que les antalgiques, les antiallergiques systémiques, les médicaments du rhume et du mal des transports.

Ce dialogue doit aussi pouvoir s'instaurer lors de la mise en route de tout traitement médicamenteux au long cours susceptible de retentir sur les capacités de conduite, comme les traitements antidépresseurs, antiépileptiques, antiparkinsoniens, antidiabétiques, antihypertenseurs, antiglaucomateux. L'objectif in fine est d'éviter un facteur potentiel d'insécurité, pour le patient comme pour les autres usagers de la route, tout en limitant l'exclusion des malades astreints à la prise quotidienne de ce type de médicaments.

L’Afsaps a élaboré cette mise au point en s’appuyant sur les avis d’un groupe multi-disciplinaire d’experts, présidé par M. Christian RICHE (Centre hospitalier régional universitaire de Brest) et M. Charles CAULIN (Hôpital Lariboisière, Paris) et composé de : M. Jacques CARON (Centre hospitalier universitaire de Lille), M^{me} Anne CHIFFOLEAU, Hôtel-Dieu, Nantes), M. Christian CORBE (Institut national des Invalides, Paris), M. Bertrand DIQUET (Centre hospitalier régional universitaire d’Angers), M. Alain ESCHALIER (Faculté de médecine de Clermont-Ferrand), M^{me} Françoise HARAMBURU (Centre hospitalier universitaire de Bordeaux), M. Georges LAGIER (Hôpital Fernand-Widal, Paris), M. Jean-Pierre LEPINE (Hôpital Lariboisière, Paris), M. Michel MALLARET (Centre hospitalier régional universitaire de Grenoble), M. Charles MERCIER-GUYON (Centre d’études et de recherches en médecine du trafic, Annecy), M. Louis MERLE (Centre hospitalier régional universitaire de Limoges), M. Jean-Louis MONTASTRUC (Faculté de médecine de Toulouse), M. Pierre PHILIP (Hôpital Pellegrin, Bordeaux), M. Francis RODOR (Hôpital Salvator, Marseille).

Ont participé à la réalisation du document les experts de pharmacovigilance suivants : M^{me} Haleh BAGHERI (Toulouse), M^{me} Colette BONNET (Nice), M^{me} Dominique CARLHANT-KOWALSKI (Brest), M^{me} Nadège DAUDET (Paris – Hôpital européen Georges-Pompidou), M^{me} Laurence LAGARCE (Angers), M. Reynald LE BOISSELIER (Caen), M. Hervé LE LOUET (Paris – Hôpital Henri-Mondor), M^{me} Agnès LILOT-LE LOUET (Paris – Hôpital européen Georges-Pompidou), M^{me} Pascale OLIVIER (Toulouse), M. Michel OLLAGNIER (Saint-Étienne), M^{me} Laure THOMAS (Paris – Hôpital Henri-Mondor), M^{me} Gwénaëlle VEYRAC (Nantes), M^{me} Caroline VIGNEAU (Nantes), M^{me} Dominique WAROT (Paris – Hôpital de la Pitié-Salpêtrière), M^{me} Marie ZENUT (Clermont-Ferrand) ; ainsi, que le président du Groupe de travail sur les médicaments du système cardiovasculaire et les médicaments indiqués dans la thrombose : M. Michel LIEVRE (Lyon).

La coordination scientifique et rédactionnelle a été assurée par le Service de l’évaluation et de la surveillance du risque, et de l’information sur les médicaments de l’Afsaps : M^{me} Anne CASTOT, M. Bernard DELORME, M^{lle} Aurore TRICOTEL.

Ont également contribué à l’évaluation du risque des médicaments concernés, les autres unités de la Direction de l’évaluation des médicaments et des produits biologiques de l’Afsaps, notamment : M^{lle} Maria BOULOS (Stupéfiants et psychotropes), M^{me} Carmen KREFT-JAÏS (Pharmacovigilance), M^{me} Nancy SAMY-EL TAWIL (REX).

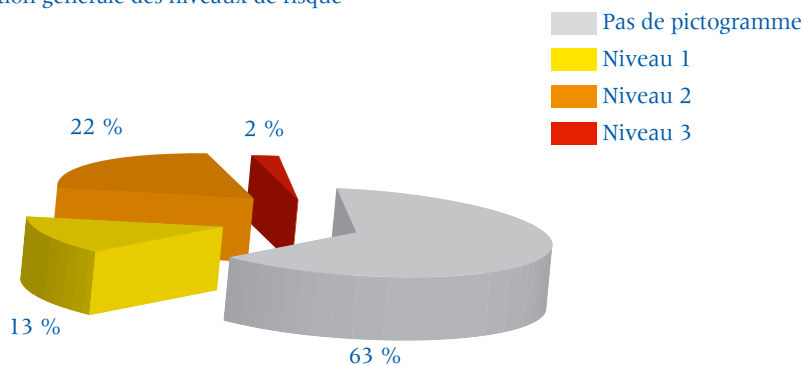
Ce document a été validé par la commission d’AMM du 27 septembre 2007, présidée M. Daniel VITTECOQ.

ANNEXE 1

D'un point de vue quantitatif, la gradation du risque effectuée par l'Afssaps se traduit de la manière suivante :

Classes thérapeutiques (ATC)	Médicaments de niveau 1	Médicaments de niveau 2	Médicaments de niveau 3
Voies digestives et métabolisme (A)	80	196	1
Système cardiovasculaire (C)	348	28	0
Système génito-urinaire (G)	80	21	0
Anti-infectieux à usage systémique (J)	82	159	0
Antinéoplasiques et immunostimulants (L)	39	120	0
Muscle et squelette (M)	153	43	14
Système nerveux (N)	90	902	157
Système respiratoire (R)	128	75	1
Médicaments ophtalmologiques (S)	120	29	14

Répartition générale des niveaux de risque



ANNEXE 2

La liste ci-dessous est donnée à titre indicatif. Elle ne se substitue pas à l'annexe de l'arrêté du 8 août 2008, pris pour l'application de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique, qui donne la liste complète de toutes les substances actives possédant des effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines, selon la classification ATC, et le niveau de risque qui leur est associé.

Lorsqu'une spécialité contient plusieurs substances actives auxquelles sont associés des niveaux de risque différents, s'applique le modèle de pictogramme du niveau le plus élevé.

Cas particulier : lorsqu'une spécialité contient dans sa composition de l'alcool comme excipient :

– la présence du pictogramme de niveau 1 est justifiée pour les spécialités pour lesquelles la quantité d'alcool contenue dans la dose maximale journalière dépasse 3 g,

– la présence du pictogramme de niveau 2 est justifiée pour les spécialités pour lesquelles la quantité d'alcool contenue dans la dose maximale journalière dépasse 3 g et qui contiennent une autre substance susceptible d'avoir des effets sur la conduite.

– A –			
Acéclofénac	Niveau 1	Alminoprophène	Niveau 1
Acépromazine (en association)	Niveau 3	Almotriptan	Niveau 2
Acéprométazine (en association)	Niveau 3	Alprazolam	Niveau 2
Acétylcholine	Niveau 2	Alprostadil	Niveau 1
Acide cromoglicique	Niveau 1	Amantadine	Niveau 1
Acide méfénamique	Niveau 1	Amikacine	Niveau 2
Acide nalidixique	Niveau 2	Amisulpride (formes orales)	Niveau 2
Acide niflumique	Niveau 1	Amisulpride (formes parentérales)	Niveau 3
Acide pamidronique	Niveau 2	Amitriptyline	Niveau 2
Acide pipémidique	Niveau 1	Amlodipine	Niveau 1
Acide tiaprofénique	Niveau 1	Amodiaquine	Niveau 1
Acide tranexamique	Niveau 1	Amoxapine	Niveau 2
Acide valproïque	Niveau 2	Anastrozole	Niveau 1
Acitrétine	Niveau 1	Apomorphine	Niveau 2
Aldesleukine	Niveau 2	Apraclonidine	Niveau 1
Alemtuzumab	Niveau 2	Aprindine	Niveau 1
Alfentanil	Niveau 3	Articaïne	Niveau 2
Alfuzosine	Niveau 1	Atracurium	Niveau 3
Alimémazine	Niveau 2	Atropine (utilisée comme antispasmodique)	Niveau 2
		Atropine (utilisée comme mydriatique)	Niveau 3

Azélastine	Niveau 1	Cartéolol (utilisé en ophtalmologie)	Niveau 1
– B –		Cefpodoxime	Niveau 1
Baclofène	Niveau 2	Ceftazidime	Niveau 1
Bénazépril	Niveau 1	Célécoxib	Niveau 1
Benfluorex	Niveau 1	Cétirizine	Niveau 1
Bexarotène	Niveau 2	Chloramphénicol (utilisé en ophtalmologie)	Niveau 1
Bimatoprost	Niveau 1	Chloroquine	Niveau 1
Bipéridène	Niveau 2	Chlorphénamine	Niveau 2
Bortezomid	Niveau 2	Chlorphénoxamine	Niveau 2
Bosentan	Niveau 1	Chlorpromazine (formes orales)	Niveau 2
Brimonidine	Niveau 1	Chlorpromazine (formes parentérales)	Niveau 3
Brinzolamide	Niveau 1	Chlortétracycline	Niveau 1
Bromazépam	Niveau 2	Cibenzoline	Niveau 1
Bromocriptine	Niveau 2	Cilazapril	Niveau 1
Bromolactobionate	Niveau 1	Ciprofloxacine (usage systémique)	Niveau 2
Bromphéniramine	Niveau 2	Ciprofloxacine (utilisée en ophtalmologie)	Niveau 1
Bromure	Niveau 1	Cisatracurium	Niveau 3
Brotizolam	Niveau 3	Cisplatine	Niveau 2
Buclicine	Niveau 2	Citalopram	Niveau 2
Bupivacaïne (en anesthésie dentaire)	Niveau 2	Cladribine	Niveau 2
Bupivacaïne (en anesthésie loco-régionale)	Niveau 3	Clobazam	Niveau 2
Buprénorphine	Niveau 2	Clofazimine	Niveau 2
Bupropion	Niveau 2	Clomifène	Niveau 1
Buséreléline	Niveau 1	Clomipramine	Niveau 2
Buspirone	Niveau 1	Clonazépam (formes orales)	Niveau 2
Butobarbital	Niveau 3	Clonazépam (formes parentérales)	Niveau 3
Butylscopolamine	Niveau 2	Clonidine	Niveau 2
– C –		Clorazépate (en association)	Niveau 3
Cabergoline	Niveau 2	Clorazépate (formes orales)	Niveau 2
Calcitonine de saumon	Niveau 1	Clorazépate (formes parentérales et formes orales dosées à 20 mg et plus)	Niveau 3
Candésartan	Niveau 1	Clordiazépoxyde	Niveau 2
Capécitabine	Niveau 2	Clotiazépam	Niveau 2
Captodiame	Niveau 1	Clozapine	Niveau 2
Captopril	Niveau 1	Codéine (doses de codéine-base supérieures ou égales à 20 mg par unité de prise)	Niveau 2
Carbachol	Niveau 2	Codéine 1 (doses de codéine-base inférieures à 20 mg par unité de prise)	Niveau 1
Carbamazépine	Niveau 2	Cyamémazine (formes orales)	Niveau 2
Carbinoxamine	Niveau 2	Cyamémazine (formes parentérales)	Niveau 3
Carbutamide	Niveau 2		
Carpipramine	Niveau 2		

Cyclopentolate	Niveau 3	Doxépine	Niveau 2
Cyproheptadine	Niveau 2	Doxorubicine	Niveau 2
Cyprotérone	Niveau 1	Doxylamine	Niveau 3
Cytarabine	Niveau 2	Dropéridol	Niveau 3
– D –		– E –	
Dacarbazine	Niveau 2	Efavirenz	Niveau 2
Dactinomycine	Niveau 2	Elétriptan	Niveau 2
Dalfopristine	Niveau 1	Enalapril	Niveau 1
Dantrolène	Niveau 2	Enflurane	Niveau 3
Daunorubicine	Niveau 2	Enoxacine	Niveau 2
Déférasirox	Niveau 2	Entacapone	Niveau 2
Déféroxamine	Niveau 2	Eprosartan	Niveau 1
Desflurane	Niveau 3	Ergotamine	Niveau 1
Désipramine	Niveau 2	Ertapénem	Niveau 1
Desloratadine	Niveau 1	Escitalopram	Niveau 2
Dexaméthasone (utilisé en ophtalmologie)	Niveau 1	Estazolam	Niveau 3
Dexchlorphéniramine	Niveau 2	Ethambutol	Niveau 2
Dexibuprofène	Niveau 1	Ethanol	Niveau 3
Dexkétoprofène	Niveau 1	Ethosuximide	Niveau 2
Dextrométhorphan	Niveau 1	Ethylmorphine	Niveau 1
Dextromoramide	Niveau 2	Étifoquine	Niveau 1
Dextropropoxyphène	Niveau 2	Etodolac	Niveau 1
Diazépam (formes orales)	Niveau 2	Étomidate	Niveau 3
Diazépam (formes parentérales et formes orales dosées à 10 mg)	Niveau 3	Etoposide	Niveau 2
Diclofénac (usage systémique)	Niveau 1	Exemestane	Niveau 1
Diéthylcarbamazine	Niveau 1	– F –	
Dihexyvérine	Niveau 2	Felbamate	Niveau 2
Dihydrocodéine	Niveau 2	Félodipine	Niveau 1
Diménhydrinate	Niveau 2	Fénoprofène	Niveau 1
Diphénhydramine	Niveau 2	Fentanyl (comme antalgique transdermique)	Niveau 2
Dipivéfrine	Niveau 1	Fentanyl (comme antalgique transmuqueux et iontophorétique)	Niveau 3
Disopyramide	Niveau 1	Fentanyl (en anesthésie)	Niveau 3
Disulfirame	Niveau 2	Flécaïnide	Niveau 1
Dolasétron	Niveau 1	Floctafénine	Niveau 1
Donépézil	Niveau 2	Fluanisone (formes orales)	Niveau 2
Dorzolamide	Niveau 1	Fluanisone (formes parentérales)	Niveau 3
Dosulépine	Niveau 2	Fludarabine	Niveau 2
Doxazosine	Niveau 1	Flumazénil	Niveau 3

Fluméquine	Niveau 2	Hydroxyzine	Niveau 2
Flunarizine	Niveau 2	– I –	
Flunitrazépam	Niveau 3	Ibuprofène	Niveau 1
Fluorescéine (formes injectables)	Niveau 1	Ifosfamide	Niveau 2
Fluoxétine	Niveau 2	Imatinib	Niveau 2
Flupentixol (formes orales)	Niveau 2	Imidapril	Niveau 1
Flupentixol (formes parentérales sauf formes LP)	Niveau 3	Imipramine	Niveau 2
Fluphénazine (formes orales)	Niveau 2	Indocyanine	Niveau 1
Fluphénazine (formes parentérales)	Niveau 3	Indométacine	Niveau 1
Flurazépam	Niveau 3	Insuline	Niveau 2
Flurbiprofène	Niveau 1	Interféron	Niveau 2
Fluvoxamine	Niveau 2	Iodixanol	Niveau 1
Fomépipizole	Niveau 2	Iproniazide	Niveau 2
Fosinopril	Niveau 1	Irbésartan	Niveau 1
Fosphénytoïne	Niveau 2	Irinotécan	Niveau 2
Framycétine (utilisée en ophtalmologie)	Niveau 1	Isoflurane	Niveau 3
Frovatriptan	Niveau 2	Isosorbide dinitrate	Niveau 1
– G –		Isosorbide mononitrate	Niveau 1
Gabapentine	Niveau 2	Isothipendyl	Niveau 2
Galantamine	Niveau 2	Isotrétinoïne	Niveau 1
Ganciclovir	Niveau 2	Isradipine	Niveau 1
Gemcitabine	Niveau 2	Ivabradine	Niveau 2
Gentamicine (en usage systémique)	Niveau 2	– K –	
Gentamicine (utilisée en ophtalmologie)	Niveau 1	Kétamine	Niveau 3
Glibenclamide	Niveau 2	Kétoprofène	Niveau 1
Glibornuride	Niveau 2	Kétotifène (formes orales)	Niveau 2
Gliclazide	Niveau 2	Kétotifène (utilisé en ophtalmologie)	Niveau 1
Glimépiride	Niveau 2	– L –	
Glipizide	Niveau 2	Lamotrigine	Niveau 2
Granisétron	Niveau 1	Latanoprost	Niveau 1
Guanfacine	Niveau 2	Lénalidomide	Niveau 2
– H –		Létrozole	Niveau 1
Halopéridol (formes orales)	Niveau 2	Leuproréline	Niveau 1
Halopéridol (formes parentérales sauf formes LP)	Niveau 3	Lévétiracétam	Niveau 2
Halothane	Niveau 3	Lévobunolol	Niveau 1
Homatropine	Niveau 3	Lévocétirizine	Niveau 1
Hydromorphone	Niveau 2	Lévodopa	Niveau 2
Hydroxychloroquine	Niveau 2	Lévofoxacine	Niveau 2
Hydroxyquinidine	Niveau 1	Lévomépromazine (formes orales)	Niveau 2

Lévomépromazine (formes parentérales)	Niveau 3	Métipranolol	Niveau 1
Lidocaïne (formes injectables)	Niveau 2	Métoclopramide	Niveau 2
Linézolide	Niveau 2	Métopimazine	Niveau 2
Lisinopril	Niveau 1	Métronidazole	Niveau 1
Lisuride	Niveau 2	Métyrapone	Niveau 1
Lithium	Niveau 2	Mexilétine	Niveau 1
Loflazépat	Niveau 2	Miansérine	Niveau 2
Loméfloxacine	Niveau 2	Midazolam	Niveau 3
Lopéramide	Niveau 1	Midodrine	Niveau 1
Loprazolam	Niveau 3	Milnacipran	Niveau 2
Loracarbef	Niveau 1	Minocycline	Niveau 2
Loratadine	Niveau 1	Mirtazapine	Niveau 2
Lorazépam	Niveau 2	Mitotane	Niveau 2
Lorazépam (formes à 2,5 mg)	Niveau 3	Mivacurium	Niveau 3
Lormétazépam	Niveau 3	Mizolastine	Niveau 2
Loxapine (formes orales)	Niveau 2	Moclobémide	Niveau 2
Loxapine (formes parentérales)	Niveau 3	Moexipril	Niveau 1
– M –		Morniflumate	Niveau 1
Manidipine	Niveau 1	Morphine	Niveau 2
Maprotiline	Niveau 2	Moxifloxacine	Niveau 2
Méclozine	Niveau 2	Moxonidine	Niveau 2
Médazépam	Niveau 2	– N –	
Méfloquine	Niveau 1	Nabumétone	Niveau 1
Méloxican	Niveau 1	Nalbuphine	Niveau 2
Mémantine	Niveau 2	Nalorphine	Niveau 3
Méphénésine	Niveau 2	Naltrexone	Niveau 2
Mépipacaïne	Niveau 2	Naphazoline (utilisée en ophtalmologie)	Niveau 2
Méprobamate (en association avec l'acéprométazine)	Niveau 3	Naproxène	Niveau 1
Méprobamate (en association avec d'autres substances)	Niveau 2	Naratriptan	Niveau 2
Méprobamate (formes orales)	Niveau 2	Natéglidine	Niveau 2
Méprobamate (formes parentérales)	Niveau 3	Néfopam	Niveau 2
Mépyramine	Niveau 2	Néomycine (utilisée en ophtalmologie)	Niveau 1
Méquitazine	Niveau 2	Nétilmicine	Niveau 2
Méropénème	Niveau 1	Niaprazine	Niveau 3
Méthadone	Niveau 2	Nilutamide	Niveau 2
Méthocarbamol	Niveau 2	Nimésulide	Niveau 1
Méthylropa	Niveau 2	Nitrazépam	Niveau 3
Méthylphénidate	Niveau 2	Nitrendipine	Niveau 1
		Nordazépam	Niveau 2
		Nordazépam (formes à 15 mg)	Niveau 3

Norfloxacine	Niveau 2	Périciazine	Niveau 2
Noscapine	Niveau 1	Périndopril	Niveau 1
– 0 –		Perphénazine	Niveau 3
Ofloxacine	Niveau 2	Péthidine	Niveau 2
Olanzapine (formes orales)	Niveau 2	Phéniramine	Niveau 2
Olanzapine (formes parentérales)	Niveau 3	Phénobarbital	Niveau 2
Olmésartan medoxomil	Niveau 1	Phénylbutazone	Niveau 1
Olopatadine	Niveau 1	Phényléphrine (collyres mydriatiques)	Niveau 3
Ondansétron	Niveau 1	Phényléphrine (collyres décongestionnants)	Niveau 2
Opipramol	Niveau 2	Phényltoxamine	Niveau 1
Opium	Niveau 2	Phénytoïne	Niveau 2
Ornidazole	Niveau 1	Pholcodine	Niveau 1
Oxatamide	Niveau 2	Pilocarpine (utilisée en ophtalmologie)	Niveau 2
Oxazéпам	Niveau 2	Piméthixène	Niveau 2
Oxazéпам (formes à 50 mg)	Niveau 3	Pimozide	Niveau 2
Oxcarbazépine	Niveau 2	Pipampérone	Niveau 2
Oxédrine (synéphrine)	Niveau 2	Pipotiazine (formes orales)	Niveau 2
Oxétorone	Niveau 2	Pipotiazine (formes parentérales)	Niveau 3
Oxitriptan	Niveau 2	Piracétam	Niveau 2
Oxomémapine	Niveau 2	Piribédil	Niveau 2
Oxybutynine	Niveau 2	Piroxicam	Niveau 1
Oxycodone	Niveau 2	Pizotifène	Niveau 2
Oxytétracycline (utilisée en ophtalmologie)	Niveau 1	Polymyxine B (utilisée en ophtalmologie)	Niveau 1
– P –		Posaconazole	Niveau 2
Paclitaxel	Niveau 2	Pralidoxime	Niveau 1
Pancuronium	Niveau 3	Pramipexole	Niveau 2
Papavérine	Niveau 1	Prazéпам	Niveau 2
Parécocixib	Niveau 1	Prazéпам (formes à 40 mg)	Niveau 3
Paroxétine	Niveau 2	Praziquantel	Niveau 1
Péfloxacin	Niveau 2	Prazosine	Niveau 1
Peginterféron alfa-2a	Niveau 2	Prégabaline	Niveau 2
Peginterféron alfa-2b	Niveau 2	Primidone	Niveau 2
Pémétréxed	Niveau 2	Procaïne	Niveau 2
Penfluridol	Niveau 2	Progabide	Niveau 2
Pentaérrithrilyl tétranitrate	Niveau 1	Progestérone (formes orales ou vaginales)	Niveau 1
Pentazocine	Niveau 2	Prométhazine (usage systémique)	Niveau 2
Pentostatine	Niveau 2	Propafénone	Niveau 1
Pentoxylérine	Niveau 1	Propofol	Niveau 3
Pergolide	Niveau 2	Protoxyde d'azote	Niveau 2

– Q –			
Quinagolide	Niveau 2	Sumatriptan	Niveau 2
Quinapril	Niveau 1	Suxaméthonium	Niveau 3
Quinine	Niveau 1	Synéphrine (oxédrine)	Niveau 2
Quinupristine	Niveau 1	– T –	
– R –		Tacrolimus	Niveau 2
Raltitrexed	Niveau 2	Tadalafil	Niveau 1
Ramipril	Niveau 1	Tamoxifène	Niveau 1
Rémifentanyl	Niveau 3	Tamsulosine	Niveau 1
Répaglinide	Niveau 2	Tégafur	Niveau 2
Ribavirine	Niveau 1	Teicoplanine	Niveau 1
Rifamycine	Niveau 1	Télichromycine	Niveau 2
Rilménidine	Niveau 2	Telmisartan	Niveau 1
Riluzole	Niveau 1	Témazépam	Niveau 3
Rimexolone	Niveau 1	Témozolomide	Niveau 2
Rispéridone	Niveau 2	Ténoxycam	Niveau 1
Ritonavir	Niveau 1	Térazosine	Niveau 1
Rivastigmine	Niveau 2	Tériparatide	Niveau 1
Rizatriptan	Niveau 2	Tétrabénazine	Niveau 2
Rocuronium	Niveau 3	Tétrazépam	Niveau 2
Ropinirole	Niveau 2	Tétrazoline	Niveau 2
Ropivacaine	Niveau 2	Thiopental	Niveau 3
Roxithromycine	Niveau 1	Thiopropérazine	Niveau 2
– S –		Thioridazine	Niveau 2
Scopolamine	Niveau 2	Tiagabine	Niveau 2
Secnidazole	Niveau 1	Tianeptine	Niveau 2
Séfétiline	Niveau 1	Tiaprède (formes orales)	Niveau 2
Sertindole	Niveau 2	Tiaprède (formes parentérales)	Niveau 3
Sertraline	Niveau 2	Timolol (utilisée en ophtalmologie)	Niveau 1
Sévofurane	Niveau 3	Tinidazole	Niveau 1
Sibutramine	Niveau 2	Tobramycine (usage systémique)	Niveau 2
Sildénafil	Niveau 1	Tobramycine (utilisée en ophtalmologie)	Niveau 1
Solfénacine	Niveau 2	Tofisopam	Niveau 2
Sufentanyl	Niveau 3	Tolcapone	Niveau 2
Sulindac	Niveau 1	Toloxatone	Niveau 2
Sulpiride (formes orales)	Niveau 2	Toltérodine	Niveau 2
Sulpiride (formes parentérales)	Niveau 3	Topiramate	Niveau 2
Sultopride (formes orales)	Niveau 2	Toxine botulique	Niveau 2
Sultopride (formes parentérales)	Niveau 3	Tramadol	Niveau 2
		Trandolapril	Niveau 1



143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex
tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12
www.afssaps.fr