

Comment identifier un signal en addictovigilance ?

Emilie Jouanjus¹, Valérie Gibaja², Jean-Pierre Kahn^{2,3,4}, Françoise Haramburu⁵ et Amélie Daveluy⁵

1 Centre d'Addictovigilance, Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, CHU, Faculté de Médecine, Toulouse, France

2 Centre d'Addictovigilance, Hôpital Central, CHU de Nancy, Nancy, France

3 Service de Psychiatrie et Psychologie Clinique, Unité 6, Centre Psychothérapique de Nancy, Université de Lorraine, Laxou, France

4 Faculté de Médecine, Université Henri Poincaré Nancy 1, Nancy, France

5 Centre d'Addictovigilance, Service de Pharmacologie Médicale, CHU de Bordeaux, INSERM U657, Bordeaux, France

Texte reçu le 11 septembre 2014 ; accepté le 23 septembre 2014

Mots clés :

addictovigilance ;
signal ; abus ;
pharmacodépendance ;
substances psychoactives

Résumé – Le réseau français d'addictovigilance, constitué de 13 Centres d'Addictovigilance, a été créé en 1990 dans le but de surveiller les cas graves d'abus et de pharmacodépendance aux substances ayant des propriétés psychoactives chez l'homme, en dehors de l'alcool et du tabac. Repérer et identifier des signaux est un des problèmes centraux des (addicto)vigilants : il leur faut, à un moment donné, attacher à une information qu'ils reçoivent, la valeur d'un signal. Celui-ci est défini comme une information sur un phénomène de santé ou une exposition à un danger, qui nécessite une investigation afin de le valider et de le considérer ou non comme une alerte. Les signaux observés en addictovigilance peuvent être liés à des cas humains (décès, symptômes, etc.), à des produits (substances psychoactives présentant un caractère atypique ou dangereux, etc.), ou à des pratiques (nouvelles voies d'administration, nouveaux contextes d'utilisation, etc.). Ces signaux peuvent provenir de multiples partenaires que le réseau d'addictovigilance doit sensibiliser à l'écoute d'informations pouvant éventuellement constituer des signaux d'alerte. C'est précisément l'attitude vigilante de l'ensemble des partenaires qui fera que les informations, qui seront éventuellement des signaux, circulent et puissent être analysées par le réseau des Centres d'Addictovigilance comme étant véritablement des signaux. Le réseau d'addictovigilance qui recueille, analyse et transmet les informations utiles à ses tutelles, constitue une aide précieuse à la décision publique en matière sanitaire, que ce soit pour des programmes de prévention et de réduction des risques, pour des décisions de classement de substances et de médicaments psychoactifs mais aussi pour des alertes sanitaires.

Abréviations : voir en fin d'article.

1. Introduction

Le signal est défini de façon générale comme un « *signe convenu par lequel quelqu'un donne une information, un avertissement à quelqu'un, indique à quelqu'un le moment de faire quelque chose* ». [1] La notion de signal fait par ailleurs appel aux théories de la communication. Depuis les travaux de Shannon et Wiener, complétés par ceux de Weaver, nous disposons d'une théorie générale de la communication qui permet de comprendre les différentes étapes qui, depuis une source d'information jusqu'à son destinataire, permettent à un élément d'information de devenir un signal. Dans cette théorie, un émetteur envoie un signalement à partir d'informations qu'il a pu repérer comme éventuellement importantes, et c'est le récepteur qui en fait l'analyse et donne un sens à cette information. Repérer et identifier des signaux est un des problèmes centraux des (addicto)vigilants : il leur faut, à un

moment donné, attacher à une information qu'ils reçoivent, la valeur d'un signal. [2,3] Les signaux évoquant un risque pour la santé publique sont collectés et analysés en continu, selon le système de veille sanitaire, par les structures de veille et/ou de santé publique, dans une perspective d'alerte, d'anticipation et d'action précoce. Dans ce cadre, le signal est défini comme une information sur un phénomène de santé ou une exposition à un danger, qui nécessite une investigation afin de le valider et de le considérer ou non comme une alerte. [4]

En pharmacoépidémiologie, on parle de signal quand la valeur d'un paramètre (nombre de cas d'un événement, taux d'incidence, etc.) s'écarte de ce qui est attendu ou admis. Un signal, après validation, constitue une alerte devant entraîner une prise de décision ou la mise en place d'une étude adaptée. [5] Dans le domaine de l'addictovigilance, la notion de seuil est très souvent absente et c'est le plus souvent le signalement d'un événement dont la gravité

est inhabituelle ou d'un cluster de cas inattendus qui peuvent lancer un signal.

Les signaux observés en addictovigilance peuvent concerner :

- des signaux liés à des cas humains : décès, symptômes, syndromes ou pathologies inhabituels, regroupés dans le temps et l'espace, ayant un lien évident ou suspecté avec l'administration ponctuelle ou répétée d'un produit ou d'une association de produits psychoactifs ;
- des signaux liés à des produits : substances psychoactives ou association de substances psychoactives en circulation, saisies ou déjà consommées, présentant un caractère atypique ou dangereux susceptible d'entraîner un risque vital ou des conséquences sanitaires graves (présence d'adjuvants, degré de pureté, nouveauté du produit ou de l'usage, etc.) ;
- des signaux liés à des pratiques : nouvelles voies d'administration, nouveaux contextes d'utilisation.

La problématique rencontrée en addictovigilance est le risque de passer à côté d'un signal dans le sens où ce domaine concerne des phénomènes très rares voire même rarissimes, pour lesquels la sous-notification est importante. Les signaux peuvent provenir de différents et multiples partenaires qui doivent être sensibilisés à l'écoute d'informations pouvant possiblement constituer des signaux d'alerte.

2. D'où proviennent les signaux en addictovigilance ?

Le réseau français d'addictovigilance, constitué de 13 Centres d'Addictovigilance, a été créé en 1990 sous l'impulsion de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) -devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)- dans le but de surveiller les cas graves d'abus et de pharmacodépendance aux substances psychoactives (plantes et substances médicamenteuses ou illicites ayant des propriétés psychoactives chez l'homme, en dehors de l'alcool et du tabac).^[6] Au moment de la création de ce réseau, les données disponibles pour l'évaluation de l'abus, la dépendance et le détournement de ces substances reposaient sur des données assez succinctes, provenant des études animales, d'essais cliniques et de la déclaration spontanée par les professionnels de santé des cas d'abus et de dépendance en relation avec les substances psychoactives. Or le signalement est insuffisant et le système souffre d'une sous-notification conséquente. Ce phénomène est classiquement observé dans les systèmes de vigilance^[7] mais d'autant plus aggravé dans le champ de l'addictovigilance par les difficultés rencontrées pour identifier la frontière entre abus et mésusage ou encore pour repérer un comportement d'abus. De plus, le lien entre le tableau clinique et la prise de substances psychoactives est d'autant plus difficile à établir que, même lorsqu'il sait que l'effet qu'il observe peut être dû à une ou des substances, le professionnel de santé n'est pas forcément informé de l'exposition de son patient à ces substances.

2.1. Des programmes pharmacoépidémiologiques spécifiques permanents

Pour pallier les limites de la notification spontanée des professionnels de santé, pourtant essentielle pour détecter des signaux et générer des alertes,^[8] plusieurs programmes pharmacoépidémiologiques ont été mis en place afin de compléter les informations apportées par la notification spontanée et améliorer l'évaluation du détournement des médicaments psychotropes.^[9] Ces programmes ont l'avantage de s'appuyer sur des partenaires très variés (tableau I) et permettent d'explorer des populations différentes susceptibles de présenter un trouble de l'usage de substances licites ou une utilisation de substances illicites à potentiel addictif. Ils permettent ainsi à la fois, d'identifier de façon précoce des phénomènes émergents et des signaux, mais également, comme nous le verrons dans les divers exemples ci-après, d'apporter des éléments de confirmation du signal. En dehors des programmes « ordonnances suspectes indicateur d'abus possible » (OSIAP) et « antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées » (ASOS), qui sont menés auprès de pharmaciens d'officine spécifiquement sur le médicament, tous ces programmes permettent l'évaluation de substances psychoactives, qu'elles soient médicamenteuses ou non.

Ces programmes, particulièrement complémentaires pour explorer le potentiel d'abus et de dépendance d'une substance sont reconduits chaque année, permettant ainsi d'observer l'évolution de ce potentiel d'abus et de dépendance dans le temps, avec un recul variant, pour certains, d'une dizaine à une vingtaine d'années !^[10,11]

Ainsi, la France dispose de programmes d'observation et de veille uniques en Europe. Alors que les autres pays européens dissocient la surveillance des médicaments psychotropes (suivis par les systèmes nationaux de pharmacovigilance) de celle des substances illicites, le dispositif français d'addictovigilance permet une approche à la fois quantitative et qualitative de l'usage et de l'abus de l'ensemble des substances psychoactives.^[12]

2.2. Autres sources de données

Pour compléter ces programmes permanents, d'autres systèmes ont été mis en place. Ils sont utilisés de façon plus ponctuelle afin de répondre à des questions spécifiques et s'appuient sur les données de consommation ou sur les bases de données médico-administratives telles que celles du système national d'informations inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIR-AM) ou le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).^[13,14]

2.2.1. Données de vente et de remboursement

Les données de l'Assurance maladie sont largement utilisées pour améliorer la connaissance de l'utilisation de médicaments psychoactifs et contribuer à l'évaluation de l'abus, de la pharmacodépendance et du détournement.^[15-18]

Tableau I. Enquêtes pharmaco-épidémiologiques d'addictovigilance.

	Programmes	Objectifs	MED	NON MED	Interlocuteurs	Période	Date de mise en place
NOTS	NOTifications Spontanées	Recueil des notifications spontanées de pharmacodépendance ou d'abus.	x	x	Tous professionnels de santé	En continu	1990
OPPIDUM	Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse	Surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes, alerter sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration, et sur les associations de substances potentiellement dangereuses	x	x	CSAPA, CAARUD, ELSA, services d'urgences, milieu pénitentiaire, addictologie hospitalière	Octobre	1995
OPEMA	Observatoire des pharmacodépendances en médecine ambulatoire	Améliorer les connaissances et le suivi des caractéristiques sociodémographiques des patients consommant des drogues illicites ou des médicaments détournés de leur usage thérapeutique et qui sont pris en charge en médecine ambulatoire	x	x	Médecins généralistes	Novembre	2008
OSIAP	Ordonnances suspectes indicateurs d'abus possible	Identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie, classer les médicaments les plus détournés sur les plans régional et national par rapport aux chiffres de vente	x		Pharmacies d'officine	Mai et novembre	2001
ASOS	Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées	Décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants, leurs modalités d'utilisation, évaluer le respect des règles de prescription	x		Pharmacies d'officine	Juin	2001
SOUSSION CHIMIQUE		Recenser les cas d'administration de substances psychoactives à l'insu de la victime, à des fins criminelles ou délictuelles.	x	x	Services d'urgences médicales ou médicojudiciaires, services de médecine légale, laboratoires d'analyses toxicologiques, tous professionnels de santé	En continu	1998
DRAMES	Décès en relation à l'abus de médicaments et de substances	Recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, identifier les substances impliquées (médicament ou drogue illicite), évaluer leur dangerosité et estimer l'évolution du nombre de décès	x	x	Laboratoires d'analyses toxicologiques	En continu	2002

CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction pour Usagers de Drogues ; **CSAPA** : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie ; **ELSA** : équipe de liaison et de soutien en addictologie ; **MED** : médicament ; **NON MED** : substance non médicamenteuse.

Des indicateurs ont par exemple été développés pour mieux documenter et estimer la polyprescription (également appelée nomadisme médical ou « *doctor-shopping* »),^[17] qui consiste à avoir recours à plusieurs médecins simultanément pour obtenir le même médicament et disposer de doses plus élevées, hors du contrôle des prescripteurs, pour la consommation propre du patient et/ou pour la revente. Toujours à partir de ces données, une approche originale utilisant la méthode des analyses factorielles des correspondances multiples et des méthodes de classifications appelées « nuées dynamiques » a été développée à partir des bases de données de l'Assurance maladie, permettant de confirmer l'identification de molécules « émergentes » et de déterminer les caractéristiques des sujets exposés.^[19] Les données médico-administratives, en particulier de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB), échantillon représentatif de la population française couverte par l'Assurance maladie, sont également utiles pour identifier des populations exposées à certains médicaments, ayant recours à certains services (médecins spécialistes, services hospitaliers), ou encore décrire des profils de prescriptions, comme cela a récemment été fait pour le baclofène dans l'alcool-dépendance.^[20]

Enfin, à partir des données groupe pour la production et l'élaboration de statistiques (GERS) reprenant les chiffres de ventes de médicaments dans les pharmacies d'officine, un programme a été mis au point pour localiser des zones géographiques dans lesquelles le détournement d'un médicament est observé ou suspecté.^[21]

2.2.2. Données de morbidité

Les données d'information hospitalières issues du PMSI constituent une autre source de données potentiellement très utile pour identifier les cas graves d'abus ou de pharmacodépendance liés à l'utilisation de substances psychoactives, pouvant éventuellement générer des signaux en addictovigilance. En effet, l'article R.5132-97 du code de la Santé publique définit une pharmacodépendance grave comme étant « *létale, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale* ». Le PMSI est une base de données médico-administrative qui décrit l'activité des établissements de santé en enregistrant sous la forme de résumés de sortie standardisés (RSS) les informations relatives au patient, à l'établissement d'accueil et au séjour hospitalier, avec notamment l'ensemble des diagnostics posés. Le PMSI regroupe ainsi les informations relatives à l'ensemble des séjours hospitaliers des services médicaux, chirurgicaux et obstétricaux survenus dans tous les établissements de santé publics et privés français. L'exploitation de ces données a été mise à profit par le réseau des Centres d'Addictovigilance pour identifier des cas liés à l'abus ou à la pharmacodépendance de substances à potentiel d'abus et donc pallier (du moins en partie) le problème de la sous-notification.^[22,23] Le PMSI apparaît donc

comme un nouvel outil pharmaco-épidémiologique potentiel du système d'addictovigilance français. Par ailleurs, la mise en œuvre d'une modélisation de capture-recapture à trois sources de données (PMSI, données de toxicologie et notifications spontanées) a permis de quantifier la fréquence des complications associées aux substances à potentiel d'abus dans la zone géographique couverte par le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse.^[24]

Ces différents travaux soulignent le rôle fondamental des bases de données médico-administratives en tant qu'outils complémentaires et d'investigation dans le champ de l'addictovigilance pour identifier ou confirmer un signal.

2.2.3. Données de la littérature scientifique et Internet

En plus des données médico-économiques, pour confirmer un éventuel signal, les Centres d'Addictovigilance s'appuient sur les données de la littérature scientifique internationale, grâce à une veille bibliographique active ainsi que sur les données issues d'Internet. En effet, ce dernier est consulté pour obtenir les documents ou les rapports officiels (Organisation Mondiale de la Santé [OMS], *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* [EMCDDA], etc.) mais également pour s'informer sur les tendances actuelles en termes de modalités de consommation ou de substances *via* les données de sites de vente, les forums, blogs, etc. Ce type de veille Internet est notamment réalisé ailleurs en Europe, par exemple dans le cadre du projet de recherche Psychonaut.^[25]

2.3. Un réseau dynamique de partenaires

Tous les travaux des Centres d'Addictovigilance reposent sur la force du réseau que chaque Centre d'Addictovigilance a pu constituer dans sa région. Ce réseau se doit d'être régulièrement dynamisé par le biais de retour d'informations sur les enquêtes menées, par la diffusion de bulletins d'information ou l'organisation de journées scientifiques d'addictovigilance régionales.

Les échanges sont ainsi multipliés avec tous les acteurs, qui de près ou d'un peu plus loin, travaillent dans le champ de l'addictologie (figure 1). Notamment, les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD) et les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) constituent un milieu d'observation privilégié de phénomènes émergents (nouvelles substances, nouveaux comportements) dans l'abus, la pharmacodépendance ou le détournement de médicaments.^[26] Les services hospitaliers, que ce soient les services d'addictologie, de psychiatrie, des urgences, ou de médecine interne, constituent également un milieu privilégié d'émergence de signaux. Les acteurs de ces différentes structures jouent donc un rôle fondamental dans l'identification des signaux d'addictovigilance.

Ces réseaux permettent ainsi la remontée éventuelle de signaux émanant de sources variées et indépendantes.

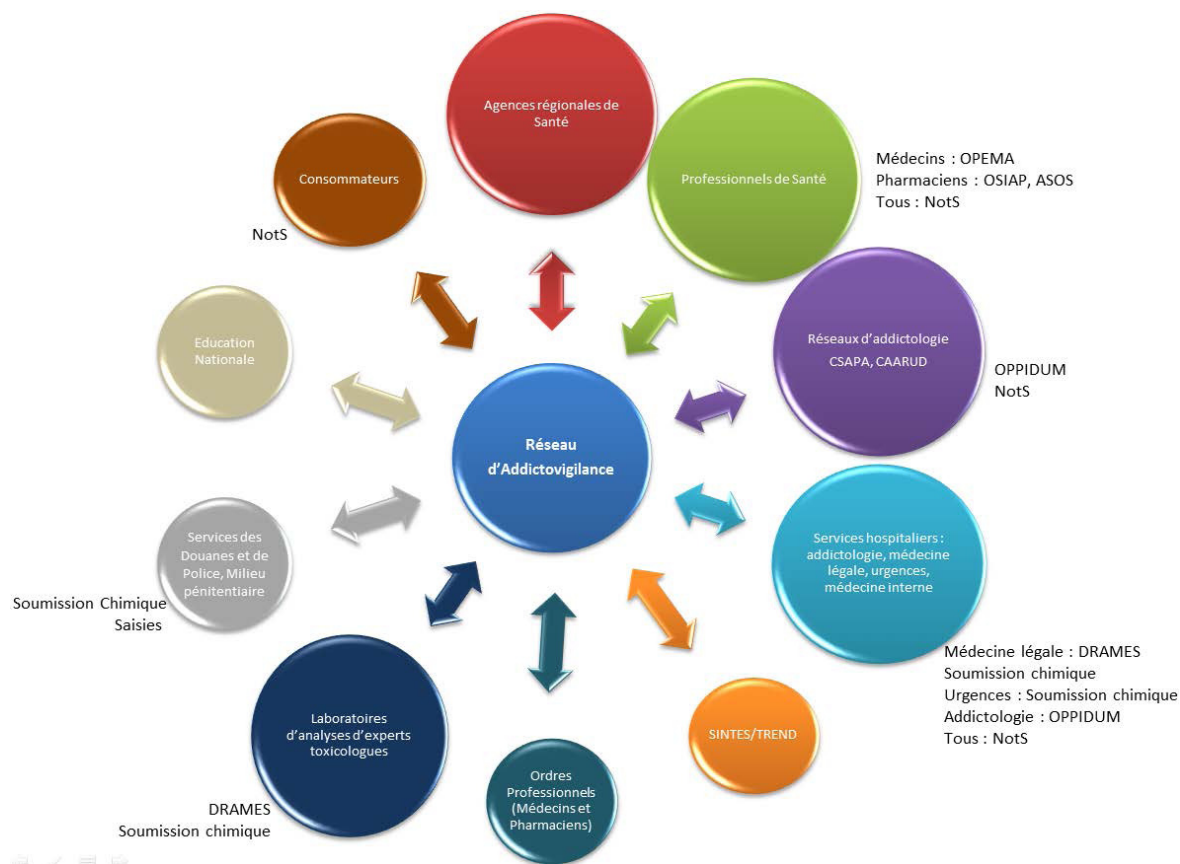


Fig. 1. Les partenaires du réseau des centres d'addictovigilance.

ASOS : antalgiques, stupéfiants et ordonnances sécurisées ; **DRAMES** : décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances ; **NotS** : notification spontanée ; **OPEMA** : observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire ; **OPPIDUM** : observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse ; **OSIAP** : ordonnances suspectes indicateur d'abus possible ; **SINTES** : système national d'identification des toxiques et substances ; **TRENDS** : tendances récentes et nouvelles drogues.

3. Comment passer du signalement au signal à travers quelques exemples

C'est précisément l'attitude vigilante de l'ensemble des partenaires qui fera que les informations, qui seront possiblement des signaux, circulent et puissent être analysées par le réseau des centres d'addictovigilance comme étant véritablement des signaux (figure 2).

3.1. Une mobilisation nationale face à un signal régional

En pratique, lorsqu'un Centre d'Addictovigilance est alerté localement de la survenue d'un effet nouveau après l'utilisation d'une substance connue ou nouvelle, ou après l'utilisation d'une voie d'administration particulière, celui-ci va mettre en œuvre un processus rigoureux d'évaluation du signal. Une description de

ces notifications initiales ainsi qu'une analyse de la littérature sur le sujet, vont être présentées au comité technique des Centres d'Addictovigilance qui réunit l'ensemble des 13 Centres d'Addictovigilance. En cas d'urgence, le réseau peut également être interrogé par e-mail. La décision de qualifier et quantifier le signal pourra alors être actée. Dans un premier temps, tous les cas ayant potentiellement été notifiés à chaque Centre d'Addictovigilance vont être colligés et analysés. Ce partage d'informations permettra une première évaluation de l'étendue géographique du problème et de la nécessité d'informations complémentaires pour passer du signal à l'alerte. En illustration, nous pouvons citer le cas de la pratique du SLAM¹ : devant la notification de plusieurs cas de complications somatiques aux Centres d'Addictovigilance de Paris et Montpellier, il a été décidé d'évaluer cette pratique au

1. SLAM : mot anglais qui signifie « claquer ». Il désigne l'injection de produits divers de type psychostimulant dans un contexte sexuel.

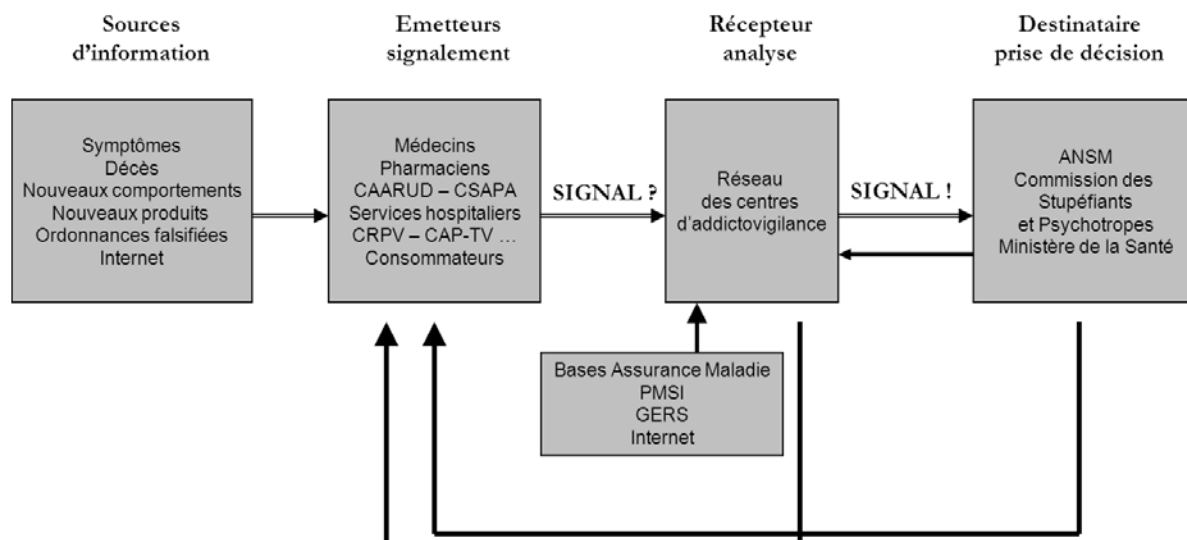


Fig. 2. Du signalement au signal. D'après le schéma de Shannon et Weaver.^[2]

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé ; **CAARUD** : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour les Usagers de Drogues ; **CAP-TV** : Centres Antipoison et de Toxicovigilance ; **CRPV** : Centre Régional de Pharmacovigilance ; **CSAPA** : Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie ; **GERS** : Groupe pour la production et l'élaboration de statistiques ; **PMSI** : programme de médicalisation des systèmes d'information.

niveau national et de déterminer ainsi s'il s'agissait de pratiques spécifiques à ces 2 régions ou si le phénomène était plus étendu au niveau national.

En l'absence de cas similaires, notifiés aux autres Centres d'Addictovigilance, un recueil national peut être mis en place avec la création d'une fiche de recueil *ad hoc* en vue d'une éventuelle diffusion au niveau national. Un exemple pourrait être celui du détournement du méthylphénidate, identifié dans la région Provence Alpes Côte d'Azur (PACA)-Corse :^[27] la question de reproduire cette enquête dans d'autres régions peut se poser en cas de généralisation du phénomène.

3.2. Des pharmaciens en alerte : dextrométhorphanne, pseudoéphédrine (Sudafed®)

Les pharmaciens d'officine, du fait de leur proximité avec les patients et leur rôle dans la délivrance des spécialités médicamenteuses psychoactives, sont en première ligne pour être informés, voire alertés, par des comportements déviants à visée abusive ou addictive. Nous décrivons ci-dessous deux exemples de situations notifiées par des officinaux auprès du réseau d'addictovigilance et qui ont été identifiées comme signaux.

Dextrométhorphanne

Le premier exemple concerne le détournement de dextrométhorphanne pour des consommations à visée récréative et/ou abusive, principalement par des adolescents.

Cette substance, dérivé morphinique antitussif d'action centrale, est disponible en pharmacie, sans prescription médicale, sous forme liquide (sirop, solution buvable) mais aussi sous forme sèche (gélule, comprimé, capsule). Son potentiel d'abus et de pharmacodépendance est limité en comparaison à d'autres opiacés mais le dextrométhorphanne présente des effets proches de ceux de la kétamine, en particulier des effets hallucinogènes.

Fin 2011, le réseau des Centres d'Addictovigilance a constaté une augmentation des signalements par des pharmaciens, de demandes récurrentes de spécialités à base de dextrométhorphanne, le plus souvent de la forme comprimé ou capsule par des adolescents ou de jeunes adultes. Parallèlement, le réseau d'addictovigilance était également informé de quelques cas d'hospitalisations consécutives à la prise associée de dextrométhorphanne et d'alcool concernant là encore des adolescents.

Devant l'émergence de cette consommation récréative, des messages d'information ont été diffusés à plusieurs reprises tout au long de l'année 2012, visant à mettre en garde les officinaux sur ce comportement déviant tout en rappelant que le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger (article R.4235-61 du code de la Santé publique).^[28] Face à la persistance de signalements, le dextrométhorphanne reste aujourd'hui sous la surveillance du réseau d'addictovigilance.^[29]

Pseudoéphédrine (Sudafed®)

Le deuxième exemple décrivant comment les officinaux ont permis au réseau des Centres d'Addictovigilance d'identifier un

signal, celui du trafic de Sudafed[®]. Cette spécialité renferme de la pseudoéphédrine sous forme isolée. Elle est, comme l'éphédrine, un précurseur de la méthamphétamine et est, de même que l'éphédrine, inscrite au tableau I de la convention des Nations Unies de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants et de psychotropes. Ces deux molécules ont elles-mêmes un effet β -adrénergique par actions directe et indirecte : elles entraînent une stimulation centrale de type « amphétaminique », de plus faible puissance cependant que la méthamphétamine. Depuis plusieurs années, l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) a constaté une progression du trafic de méthamphétamine fabriquée par des laboratoires clandestins à partir de pseudoéphédrine et d'éphédrine. À la suite de signalements des officinaux de demandes suspectes de gros volumes de Sudafed[®] au réseau d'addictovigilance, l'ANSM, a appelé à plusieurs reprises les pharmaciens d'officine ainsi que les pharmaciens répartiteurs à être vigilants quant aux demandes suspectes de ce médicament et pour les répartiteurs, quant aux ventes destinées à l'exportation.^[30] Les formes destinées à la voie nasale de pseudoéphédrine étaient déjà classées sur liste II (médicaments soumis à prescription médicale obligatoire). Depuis mars 2014, les spécialités par voie orale contenant uniquement de la pseudoéphédrine sont elles aussi classées sur liste II. Les laboratoires fabricants avaient décidé en juillet et septembre 2013 d'arrêter la commercialisation de ces spécialités, qui ne sont donc désormais plus disponibles.^[31,32]

Les déclarations des officinaux sont donc précieuses pour permettre d'alerter le réseau d'addictovigilance et prendre des mesures d'information et de contrôle.

3.3. Une vigilance accrue sur les nouvelles substances

Force est de constater, depuis la fin des années 2000, en Europe, une évolution dans les pratiques et les produits consommés dans un contexte d'addiction. Depuis quelques années sont apparus les « nouveaux produits de synthèse » ou NPS, dont la structure chimique s'apparente à des substances connues mais ne bénéficiant, pour la plupart, d'aucune réglementation et/ou interdiction. Ces nouvelles drogues sont donc des copies, sans toutefois être totalement identiques aux drogues connues, et les effets cliniques observés sont donc proches de tableaux déjà connus mais différent, en particulier dans leur durée ou encore leur intensité. Très peu d'informations sont aujourd'hui disponibles pour ces NPS concernant notamment les effets spécifiques, les effets-doses, etc.^[33]

D'ores et déjà des cas cliniques, y compris de décès, liés à la prise de ces substances, encore trop souvent perçues par les usagers comme « sûres » et légales, commencent également à être rapportés au réseau d'addictovigilance français, alors que la consommation semble être encore « confidentielle » sur notre territoire. Grâce à ces signalements, le réseau des Centres d'Addictovigilance a pu expertiser plus particulièrement certains cannabinoïdes de synthèse à la suite de déclarations d'utilisation de mélanges de plantes

comme substituts du cannabis mais aussi plusieurs stimulants synthétiques, après avoir été alerté sur leur dangerosité et leur potentiel d'abus et de dépendance. Ces expertises ont ainsi permis le classement comme stupéfiants de certains cannabinoïdes (JWH-018, CP 47,497 et ses homologues [C6, C8 et C9], HU-210),^[34,35] le classement générique des cathinones sur la liste des stupéfiants^[36] mais aussi le classement stupéfiant de la 4-fluoroamphétamine.^[37] Plus récemment la méthoxétamine,^[38] analogue de la kétamine, a été classée après le signalement de plus d'une dizaine de cas dont un décès, impliquant cette molécule, auprès du réseau d'addictovigilance.^[39] Des intoxications graves sont donc possibles et doivent absolument être signalées. En effet, devant une symptomatologie clinique, la notification du cas permet de pouvoir faire un diagnostic différentiel mais aussi étiologique. Devant la multiplicité des produits pouvant être en cause, l'évaluation clinique devrait nécessairement être confirmée par l'analyse pharmaco-toxicologique. Eu égard à la carence d'informations concernant ces nouvelles drogues, la notification de tout cas suspect est donc indispensable, pour permettre l'amélioration de la connaissance des effets de ces nouveaux produits mais aussi pour élaborer une prise en charge thérapeutique adaptée.

3.4. Cannabis et complications cardiovasculaires

Dans un premier travail qui portait sur l'identification des hospitalisations en lien avec la prise de cannabis survenues au CHU de Toulouse entre 2004 et 2007 à partir de l'exploitation des données du PMSI, plusieurs cas de complications cardiovasculaires graves avaient été mis en évidence.^[23] Il s'agissait de 7 infarctus du myocarde, de 4 accidents vasculaires cérébraux et de 3 cas de thrombose artérielle survenus chez 11 hommes et 3 femmes. À l'exception d'un homme de 49 ans, ces patients étaient tous âgés de moins de 40 ans ($32,6 \pm 6,5$ ans en moyenne). Ces cas avaient particulièrement retenu notre attention du fait de leur gravité et parce que la majorité d'entre eux avait eu, devant l'absence de facteurs de risques cardiovasculaires connus, un bilan étiologique complet. Ils étaient tous des consommateurs réguliers à quotidiens de cannabis.

Plusieurs cas assez similaires de troubles cardiovasculaires associés au cannabis ayant été rapportés au réseau des centres d'addictovigilance à la même période, l'ensemble des notifications spontanées (NotS) correspondant à des complications cardiovasculaires survenues dans un contexte de prise de cannabis ont été analysées afin d'estimer l'importance de ces événements à l'échelle nationale, mettant en évidence des complications cardiaques (syndromes coronaires aigus principalement) et extra-cardiaques (complications cérébro-vasculaires et artériopathies périphériques).^[40] Ces résultats doivent alerter les cliniciens sur la nécessité de rechercher une exposition au cannabis chez les patients se présentant pour motifs cardiovasculaires. De plus, alors que le Sativex[®], médicament à base de dérivés cannabinoïdes, a récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) et sera prochainement

commercialisé en France, ils incitent à la prudence et à une surveillance étroite des malades qui seront exposés ultérieurement à ce médicament.

L'identification des complications cardiovasculaires en lien avec la prise de cannabis constitue un bel exemple de travail collaboratif réalisé au sein du réseau d'addictovigilance. Ensemble, ces deux travaux illustrent comment un signal d'addictovigilance, identifié d'abord localement par l'exploitation des données du PMSI, a été confirmé à l'échelle nationale grâce à l'analyse des NotS.

4. Comment optimiser cette identification de signaux ?

La France est le seul pays européen disposant d'un réseau organisé et spécialisé concernant les problématiques d'abus et de pharmacodépendance. Ce réseau, doté d'une capacité d'expertise en matière de pharmacodépendance et d'addictovigilance, constitue une aide à la décision publique en matière sanitaire, que ce soit pour des programmes de prévention et de réduction des risques, pour des décisions de classement de substances et de médicaments psychoactifs mais aussi pour des alertes sanitaires.

L'évaluation qui est faite du potentiel d'abus et de dépendance des produits psychoactifs se fait grâce à une approche combinant plusieurs sources d'informations complémentaires. Les données recueillies constituent en effet un faisceau de présomptions ou de preuves permettant d'émettre des conclusions quant au potentiel d'abus/dépendance mais aussi quant au repérage d'un signal. Le dispositif d'addictovigilance ne peut exister efficacement que grâce aux échanges circulaires entre les professionnels de terrain, en particulier locaux. Cette collaboration privilégiée permet la diffusion rapide des informations et des alertes après l'identification de signaux par certains des partenaires.

L'addictovigilance assure certes une mission de surveillance appliquée à la détection d'effets particuliers liés à l'utilisation des produits psychoactifs qui repose plus particulièrement sur la collecte d'indicateurs (par exemple les ordonnances falsifiées) mais elle assure également une mission de veille quant à des phénomènes inhabituels pouvant présenter un risque sanitaire (notifications spontanées en particulier), ceci dans une perspective d'anticipation ou d'alerte.^[9,41] À noter qu'en addictovigilance la mesure de l'exposition à un médicament ou une substance psychoactive dans un contexte de conduite addictive ou récréative avec recherche d'effets toxicomanogènes est loin d'être aisée. En effet il s'agit d'un comportement bien souvent dissimulé, concernant généralement un nombre de sujets peu important par rapport à l'exposition dans des conditions normales d'utilisation. Il est donc nécessaire de tout mettre en œuvre pour que les déclarations des situations qui intéressent l'addictovigilance soient les plus exhaustives possible, afin de ne pas passer à côté de données pouvant être considérées comme un signal.

L'existence de ce réseau spécifiquement dédié à l'addictovigilance, unique en Europe, a plusieurs avantages. Le premier en est un champ de compétence extrêmement bien défini avec un nombre de molécules restreint en comparaison d'autres vigilances (substances psychoactives hors alcool et tabac) permettant l'identification de situations cliniques également restreintes. Le second avantage réside dans les interactions permanentes au sein du réseau d'addictovigilance permettant de vérifier à un niveau national un signal identifié localement. Une base de données nationale unique dédiée spécifiquement à l'addictovigilance serait un outil précieux pour améliorer la détection de signal. Enfin, le dernier avantage, mais non le moindre, en est que les partenaires régionaux sont désormais bien identifiés et que les nombreux exemples que nous avons détaillés ci-dessus font la preuve de l'efficacité de leur participation pour l'identification des signaux. Pour tendre dès aujourd'hui vers l'exhaustivité des déclarations des situations cliniques de pharmacodépendance il faut assurer des retours d'informations vers les partenaires, ces rétroactions permettant l'éducation des professionnels de terrain et le renforcement de leur attitude vigilante indispensable au bon fonctionnement de la veille sanitaire en matière de conduites addictives (figure 2). En effet, une sous-notification expose à une sous-estimation du risque d'autant que certains phénomènes ayant un intérêt pour l'addictovigilance peuvent être rares. La surveillance et la veille permanente par le réseau des Centres d'Addictovigilance visent à pallier le risque de passer à côté d'un signal si tant est que le réseau soit destinataire, par ses partenaires, des informations utiles à son évaluation du risque. Par ailleurs, en complément de l'amélioration des notifications, il semble également nécessaire de renforcer la veille Internet, elle aussi source de nombreuses données en matière de consommation de produits psychoactifs. À l'heure où les systèmes de vigilance s'organisent pour une déclaration d'événements indésirables possible par les consommateurs eux-mêmes, ceux-ci partagent volontiers leurs expériences sur des forums et blogs réservés aux initiés. Des situations cliniques critiques y sont aussi décrites et doivent être collectées. Enfin, si le réseau d'addictovigilance montre une complémentarité de ses membres, notamment pour l'expertise analytique, des essais cliniques spécifiques ou encore certaines études animales, il semble utile de réfléchir aujourd'hui à la création de nouveaux « outils » (par exemple pour explorer les consommations en milieu privé). Parallèlement au développement de nouveaux dispositifs d'étude des pratiques et des consommations, il apparaît tout aussi nécessaire de renforcer les liens avec les autres systèmes de veille disposant également d'un maillage loco-régional (en particulier les Agences Régionales de Santé [ARS], Cellule de l'Institut de Veille Sanitaire en Région [CIRE], etc.).

La quantité et la qualité des informations reçues seront gage de l'identification et de l'évaluation des signaux ainsi que de la qualité des mesures prises ultérieurement.

Que retenir ? Que pour qu'une vigilance soit efficace, il faut pouvoir recueillir, identifier, filtrer et donner un sens à un ensemble d'informations, leur conférer la valeur d'une information

signifiante, d'un signal. C'est là la fonction d'un réseau comme le réseau d'addictovigilance qui à la fois recueille, analyse, transmet des informations utiles à ses tutelles mais en fait aussi retour à ses partenaires, pouvant ainsi influencer les pratiques et les comportements. L'addictovigilance est donc d'une importance fondamentale pour l'évolution de notre système médical vers une médecine préventive et de santé publique où chaque acteur, des consommateurs aux professionnels de terrain et aux décideurs ont un rôle à jouer.

Conflits d'intérêt. Aucun.

Abréviations. Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ; ARS : Agence Régionale de Santé ; ASOS : antalgiques, stupéfiants et ordonnances sécurisées ; CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour les Usagers de Drogues ; CIRE : Cellule de l'Institut de Veille Sanitaire en Région ; CHU : Centre Hospitalo-Universitaire ; CSAPA : Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie ; DRAMES : décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances ; EGB : échantillon généraliste de bénéficiaires ; EMCDDA : *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* ; GERS : groupe pour la production et l'élaboration de statistiques ; NotS : notification spontanée ; NPS : nouveaux produits de synthèse ; OICS : Organe International de Contrôle des Stupéfiants ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; OPEMA : observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire ; OPPIDUM : observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur usage médicamenteux ; OSIAP : ordonnances suspectes indicateur d'abus possible ; PACA : Provence-Alpes-Côte d'Azur ; PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information ; RSS : résumé de sortie standardisé ; SINTES : système national d'identification des toxiques et substances ; SNIIR-AM : système d'informations inter-régimes de l'Assurance maladie ; TRENDS : tendances récentes et nouvelles drogues.

Références

- Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales (CNRTL) <http://www.cnrtl.fr/lexicographie/signal> Consulté le 29 décembre 2014
- Shannon CE, Weaver W. La théorie mathématique de la communication (trad) Paris: Retz, CEPL, 1975
- Wiener N. Cybernetics or control and communication in the animal and the machine. The MIT Press, London, 1965
- Weber F. Veille, alerte, surveillance. Application au champ du médicament. Les assises du médicament, 2011
- Bégaud B. Dictionnaire de pharmacoépidémiologie. 3e ed. Bordeaux: ARME-Pharmacovigilance, 1998
- Baumeville M, Miremont G, Haramburu F, *et al.* Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance et de l'abus : consécration juridique. *Thérapie* 2001; 56: 15-22
- Bégaud B, Martin K, Haramburu F, *et al.* Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA* 2002; 288: 1588
- Baumeville M, Daveluy A, Maurain C, *et al.* Medicines submitted to narcotics regulations in France, 1992-2007. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23: 345-9
- Micallef J, Joliet P, Victorri-Vigneau C, *et al.* Premières journées nationales de pharmacodépendance (CEIP). Place de la pharmacodépendance dans l'évaluation du médicament. *Thérapie* 2008; 63: 55-65
- Boeuf O, Lapeyre-Mestre M, French Network of CEIP. Survey of forged prescriptions to investigate risk of psychoactive medications abuse in France: results of OSIAP survey. *Drug Saf* 2007; 30: 265-76
- Frauger E, Moracchini C, Le Boisselier R, *et al.* OPPIDUM surveillance program: 20 years of information on drug abuse in France. *Fund Clin Pharmacol* 2013; 27: 672-82
- Rhodes T, Hedrich D. Harm reduction: evidence, impacts and challenges. Avril 2010 <http://www.emcdda.europa.eu/publications/monographs/harm-reduction> Consulté le 29 décembre 2014
- CSP. Arrêté du 30 juin 2011 relatif au recueil et au traitement des données d'activité médicale des établissements de santé publics ou privés ayant une activité en soins de suite et de réadaptation et à la transmission d'informations issues de ce traitement, dans les conditions définies aux articles L. 6113-7 et L. 6113-8 du code de la santé publique. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024290191&dateTexte=&categorieLien=id> Consulté le 29 décembre 2014
- DeRoquefeuil L, Studer A, Neumann A, *et al.* L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites. *Prat Organ Soins* 2009; 40: 213-23 http://www.iresp.net/iresp/files/2013/04/091020182511_pos093_echantillon_g.pdf Consulté le 29 décembre 2014 (12 pages)
- Boczek C, Frauger E, Micallef J, *et al.* National and regional market penetration rates of generic's high dosage buprenorphine: its evolution from 2006 to 2008, using reimbursed drug database. *Thérapie* 2012; 67: 129-36
- Nordmann S, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, *et al.* Doctor shopping reveals geographical variations in opioid abuse. *Pain physician* 2013; 16: 89-100
- Pradel V, Thirion X, Ronfle E, *et al.* Assessment of doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in a French region: development of a new method for prescription database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 473-81
- Victorri-Vigneau C, Feuillet F, Wainstein L, *et al.* Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1965-72
- Frauger E, Pradel V, Natali F, *et al.* Détournement d'usage du clonazépam (Rivotril®) : tendances récentes. *Thérapie* 2006; 61: 49-55
- Dupouy J, Fournier JP, Jouanjs E, *et al.* Baclofen for alcohol dependence in France: incidence of treated patients and prescription patterns--a cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 192-9
- Blayac JP, Pinzani V, Hillaire-Buys D, *et al.* An original method for estimating a possible geographic abuse or misuse of a drug: application to morphine sulfate (Skenan®). 21^e journées de Pharmacovigilance. Rouen, 2000
- Daveluy A, Miremont-Salame G, Kostrzewa A, *et al.* Identification of abuse and dependence cases through a hospital database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1344-9
- Jouanjs E, Leymarie F, Tubery M, *et al.* Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 758-65

24. Jouanjus E, Pourcel L, Saivin S, *et al.* Use of multiple sources and capture-recapture method to estimate the frequency of hospitalizations related to drug abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 Jul; 21(7): 733-41
25. Schifano F, D'Offizi S, Piccione M, *et al.* Is there a recreational misuse potential for pregabalin? Analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data. *Psychother Psychosom* 2011; 80: 118-22
26. Moracchini C, Frauger E, Pauly V, *et al.* Harm reduction centers ("CAARUD"): privileged places for warning signal detection in addictovigilance. *Thérapie* 2012; 67: 437-45
27. Micallef J, Frauger E, Palmaro A, *et al.* Un exemple d'investigation d'un phénomène "émergent" en addictovigilance : à propos du méthylphénidate. *Thérapie* 2015 DOI: 10.2515/therapie/2015012
28. Ordre National des Pharmaciens. Dextrométhorphane : alerte face aux usages détournés. La lettre n°18. Avril 2012
<http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/accueil-lettre-18/C-est-utile-pour-votre-pratique-professionnelle>
Consulté le 29 décembre 2014
29. ANSM. Comité technique des CEIP. Compte-rendu de la séance du 19 décembre 2013.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/240cb0ac457dbf87b4143de46d8b22b4.pdf
Consulté le 29 décembre 2014 (14 pages)
30. Ordre National des Pharmaciens. Sudafed® : l'ANSM appelle à la surveillance des ventes à l'exportation. La lettre n°31.
<http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/accueil-lettre-13/Ce-qu-il-faut-savoir-ce-mois-ci-pour-vos-dispensations>
Consulté le 29 décembre 2014
31. Arrêté du 6 février 2014 portant classement sur la liste des substances vénéneuses. JORF du 14 février 2014.
<http://www.legifrance.gouv.fr/>
Consulté le 29 décembre 2014
32. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes.
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
Consulté le 29 décembre 2014
33. Papaseit E, Farre M, Schifano F, *et al.* Emerging drugs in Europe. *Curr Opin Psychiatry* 2014; 27: 243-50
34. Arrêté du 24 février 2009 portant classement sur la liste des substances vénéneuses. JORF du 27 février 2009.
<http://www.legifrance.gouv.fr/>
Consulté le 29 décembre 2014
35. ANSM. Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes. Compte-rendu de la 82^e réunion du 19 février 2009.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cd1d2f893a221733e629d0109256798a.pdf
Consulté le 29 décembre 2014 (16 pages)
36. Arrêté du 27 juillet 2012 portant classement sur la liste des substances vénéneuses. JORF du 2 août 2012
<http://www.legifrance.gouv.fr/>
Consulté le 29 décembre 2014
37. Arrêté du 7 mars 2011 portant classement sur la liste des substances vénéneuses. JORF du 16 mars 2011
<http://www.legifrance.gouv.fr/>
Consulté le 29 décembre 2014
38. Arrêté du 5 août 2013 portant classement sur la liste des substances vénéneuses. JORF du 9 août 2014
<http://www.legifrance.gouv.fr/>
Consulté le 29 décembre 2014
39. ANSM. Commission des Stupéfiants et Psychotropes n°1. Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la méthoxétamine en vue du classement comme stupéfiant. 21 mars 2013
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c8dc712e050f9aa116e3466a202d18b4.pdf
Consulté le 29 décembre 2014 (22 pages)
40. Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000638
41. Lapeyre-Mestre M. Addiction médicamenteuse : quelles données pour évaluer et prévenir ? *Psychotropes* 2013; 19: 65-80

Correspondance et offprints : Amélie Daveluy, Centre d'Addictovigilance, Service de Pharmacologie Médicale, Hôpital Pellegrin, CHU, 33076 Bordeaux cedex, France.
E-mail : amelie.daveluy@u-bordeaux.fr