

Direction : Surveillance
Pôle : Pilotage processus et réseaux
Personne en charge : Emilie ALLIEZ

Comité scientifique permanent «interface avec le réseau de toxicovigilance »

Séance du 03/10/2022 de 14h00 à 17h00

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	
1.2	Adoption du compte-rendu du CSP TOX du 30.05.2022	
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Protoxyde d'azote	Information / discussion
2.2	Substances volatiles autres que protoxyde d'azote	Information / discussion
2.3	Divers	Information / discussion

Participants

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur,, membre, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Johana BENE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
David BOELS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie DEGUIGNE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luc DE HARO	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie FOUILHE SAM-LAÏ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence LAGARCE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maryse LAPEYRE-MESTRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bruno MEGARBANE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Marie PATAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fanny PELISSIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie ROBERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine TOURNOUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique VODOVAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Charlotte THERY	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline MOUNIER	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie ALLIEZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Benjamin BURRUS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ingrid BRISSET	CAP Bordeaux	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécilia SOLAL	ANSES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chloé GREILLET	ANSES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécile CHEVALLIER	CAP Lyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline VIGNEAU	CEIP Nantes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

X Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

1.1. Adoption de l'ordre du jour

1.2. Adoption du compte-rendu du CSP TOX du 30.05.2022

Le compte-rendu du CSP du 30 mai 2022 a été adopté par l'ensemble des membres du CSP.

Dossiers

Protoxyde d'azote

Numéro/type/nom du dossier	Protoxyde d'azote
Laboratoire(s)	NA
Direction concernée	Direction de la surveillance
Expert(s)	C.Chevallier (CAP Lyon) / C.Vigneau (CEIP-A Nantes)

Présentation du dossier

Les données 2021 de toxicovigilance et d'addictovigilance concernant le protoxyde d'azote (N2O) ont été respectivement présentées par les CAP de Lyon et CEIP-A de Nantes.

Les données de toxicovigilance montrent qu'en 2021, le nombre d'appels traités par les CAP a plus que doublé (134 en 2020 vs 303 en 2021). Ce rapport confirme donc la persistance de la consommation détournée de protoxyde d'azote, chez des sujets toujours aussi jeunes.

Les complications les plus rapportées sont des atteintes neurologiques (65% des symptômes) puis des troubles digestifs, psychiatriques et cardiovasculaires notamment.

Les complications sont distinguables selon la consommation aiguë ou chronique de N2O.

La proportion de cas graves semble stable (12%) mais les atteintes médullaires augmentent : 4 scléroses combinées de la moelle en 2020 vs 17 en 2021.

Des complications thromboemboliques : thrombophlébite cérébrale, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, ont été identifiées dans 4 cas en prise aiguë et chronique.

Enfin, le protoxyde d'azote semble toujours aussi accessible puisque les mineurs représentent 50% des appels après juin 2021.

Certains jeunes usagers utilisent en automédication de la vitamine B12 comme antidote.

La difficulté à suivre les patients jusqu'au diagnostic définitif, pour des raisons multiples, ainsi que la difficulté d'identification des dossiers doublons entre addictovigilance et toxicovigilance a été soulevée. Concernant ce dernier point, l'ANSM a prévu de travailler sur cette problématique.

Les données d'addictovigilance portant sur l'année 2021 montrent à la fois une augmentation du nombre de cas de complications déjà identifiées comme des troubles de l'usage et critères associés (90%), des troubles neurologiques (80%), des troubles psychiatriques et également l'apparition de nouvelles complications rapportées notamment des troubles cardiovasculaires (thromboemboliques). Une augmentation quantitative est remarquée malgré une sous notification évidente notamment de l'accidentologie et des complications moins sévères difficiles à identifier.

Il est noté par ailleurs une évolution péjorative de la gravité, un nombre de plus en plus important de femmes impliquées, une utilisation majoritaire de bonbonnes/tanks, l'identification d'effets autothérapeutiques recherchés, avec consommation quotidienne de protoxyde d'azote. L'automédication en vitamine B 12 et l'impact sur la prise en charge est rapportée. Enfin, la prise en charge de ces patients reste compliquée dans certains cas (fugues, sortie contre avis médical, inobservance, récurrence avec plusieurs hospitalisations pour des effets différents, etc..)

Les propositions des rapporteurs sont de :

- Continuer d'explorer les conséquences cliniques liées à la consommation de protoxyde d'azote ;
- Mettre en œuvre une réflexion sur le recueil des conséquences (des données d'accidentologie, des conséquences a priori moins graves, de la récupération à moyen et long terme des personnes exposées) ;
- Informer : même si la mobilisation de l'ensemble du réseau a été exemplaire, il est indispensable d'informer d'un point de vue pratique sur l'identification des cas de sujets consommateurs de protoxyde d'azote et sur la conduite à tenir en cas d'intoxication . Les aspects biologiques (bilans à faire) et les aspects thérapeutiques (vit B12, quelle dose, quelle voie) doivent être protocolisés pour

limiter la perte de chance et tenir compte de la possible automédication par vitamine B12 dans l'interprétation des résultats ;

- Evaluer des propositions réglementaires. Il faudra évaluer l'impact du texte de loi adopté en juin 2021, notamment de la limitation de la quantité destinée à la vente aux particuliers quand celle-ci sera validée réglementairement.

A l'issue des présentations, il apparaît que les conclusions des rapporteurs sont les mêmes pour les 2 vigilances, ce qui confirme l'importance de cette problématique.

Le format du rapport combinant les données d'addictovigilance et de toxicovigilance a été discuté. Lors de prochains travaux communs impliquant plusieurs vigilances, l'ANSM veillera à définir précisément en amont l'attendu avec les différents rapporteurs (CAP/CEIP-A ou CAP/CRPV ou CRPV/CEIP-A).

Par ailleurs, l'ANSM a constitué un groupe d'experts (incluant notamment les rapporteurs CAP et CEIP-A) qui a élaboré une fiche permettant d'informer les professionnels de santé sur les signes d'appel qui doivent leur faire penser à une intoxication au protoxyde d'azote. Cette fiche a été présentée aux membres en séance pour commentaires.

L'ANSM précise qu'il n'est pas de sa compétence de s'engager sur les modalités précises de prise en charge médicale. Le document présenté vise à aider le praticien dans la détection d'une intoxication au protoxyde d'azote.

Au cours de la discussion, la mention lors du bilan de la recherche systématique de vitamine B12 et de l'homocystéine est abordée. Plusieurs membres estiment que la prise en charge est trop peu détaillée et il leur semble nécessaire que cette fiche puisse indiquer au praticien ce qu'il doit faire en pratique.

L'ANSM précise qu'elle souhaite intervenir uniquement sur la détection au niveau des entrées (urgences, médecine de ville). Concernant la prise en charge qui s'en suit, un travail doit être poursuivi en lien avec le ministère et les instances compétentes.

En conclusion, la fiche sera revue en fonction des commentaires émis en séance et lors du CSP Psychotropes, Stupéfiants et addictions du 04/10/22.

L'ANSM prévoit un point d'information pour accompagner la mise à disposition des principales données issues de ce rapport.

Dossier présenté pour information

Question posée :

Votes	
Nombre de votants	NA
Nombre d'avis favorables	NA
Nombre d'avis défavorables	NA
Nombre d'abstention	NA
Explication des votes	
Avis majoritaires	NA
Avis minoritaires	NA

Substances volatiles autres que protoxyde d'azote

Numéro/type/nom du dossier	Substances volatiles autres que protoxyde d'azote
Laboratoire(s)	NA
Direction concernée	Direction de la Surveillance
Expert(s)	I.Brisset (CAP Bordeaux)

Présentation du dossier

L'étude des cas rapportés aux Centres antipoison et de toxicovigilance entre le 1er janvier 2020 et le 31 mai 2022 concernant les substances volatiles (hors protoxyde d'azote) a été présentée par le CAP-TV de Bordeaux.

Cette mise à jour du rapport précédent, qui portait sur une période allant du 01/07/2013 au 31/12/19, a mis en évidence une confirmation du profil épidémiologique des patients concernés et une faible variation des substances mises en cause. Une différence notable peut être observée sur les modes d'inhalation, qui délaissent la préparation pour favoriser l'exposition directe ne nécessitant pas d'accessoires supplémentaires ou de techniques spécifiques. Cette évolution, ainsi que l'évolution du nombre de cas recensés, devraient donner lieu à une vigilance accrue quant à la popularité de cette pratique dangereuse.

La tendance de l'évolution était à la baisse depuis 2015, mais les chiffres de l'année 2021 (+13 par rapport à l'année précédente) et du début de l'année 2022 (projection à 40 cas si le début d'année est représentatif) pourraient augurer d'une augmentation ? du phénomène. Il est également nécessaire de noter que les chiffres présentés dans ce rapport sous-estiment certainement son étendue puisqu'ils ne comptabilisent que les situations d'inhalation récréative ayant donné lieu à une prise en charge par les CAP-TV. Cette problématique de sous-déclaration concerne toutes les vigilances mais est majorée quand il s'agit de ce type de substances.

Un autre constat peut aussi être tiré : la recrudescence des cas liés à l'inhalation de chloro-éthyle relevée dans le rapport des CEIP-A n'est pas retrouvée dans les chiffres obtenus à l'extraction des dossiers des CAP-TV. Cela reste une substance rare (1 seul cas enregistré) face par exemple à la fréquence d'utilisation du BIP (Butane-isobutane-propane). Il est noté qu'il s'agit d'un rapport multi-produit et que les CAP-TV ont traité un nombre beaucoup plus important de produits que les CEIP. Cela peut expliquer les conclusions différentes entre les deux vigilances.

En conclusion, cette problématique reste un point d'intérêt. Une coordination entre CEIP-A/CAP-TV sera mise en place pour la suite à donner.

Dossier présenté pour information

Question posée :

Votes	
Nombre de votants	NA
Nombre d'avis favorables	NA
Nombre d'avis défavorables	NA
Nombre d'abstention	NA
Explication des votes	
Avis majoritaires	NA
Avis minoritaires	NA

Divers

Numéro/type/nom du dossier	Point d'actualité concernant la pholcodine
Laboratoire(s)	NA
Direction concernée	Direction Médicale
Expert(s)	B.Burrus

Présentation du dossier

Un point d'actualité concernant la pholcodine a été présenté par l'ANSM.

Les AMM des médicaments contenant de la pholcodine ont été suspendues, et une réévaluation du bénéfice/risque au niveau européen a été enclenchée. Ceci est lié à un risque de sensibilisation croisée avec les curares.

Un arbitrage européen a déjà été réalisé en 2011 sans dégager suffisamment d'éléments pour confirmer ce lien. A l'issue de cet arbitrage, le CHMP a demandé aux titulaires d'AMM de réaliser une étude épidémiologique ayant pour objectif d'investiguer l'association entre l'exposition à la pholcodine et les réactions anaphylactiques. Ceux-ci n'ont pas réalisé l'étude eux même mais ont financé une étude avec le CHU de Nancy comme promoteur (étude ALPHO), Le rapport final, disponible en septembre 2022, a montré une association statistiquement significative entre les patients exposés à la pholcodine et le risque de réactions anaphylactiques aux curares. A noter qu'une étude australienne avait préalablement déjà montré la même association.

La France a donc déclenché un arbitrage européen demandant la réévaluation du bénéfice/risque de la pholcodine. Dans l'attente du résultat de cet arbitrage, toutes les AMM ont été suspendues.

Conclusions du CSP

Dossier présenté pour information

Question posée :

Votes	
Nombre de votants	NA
Nombre d'avis favorables	NA
Nombre d'avis défavorables	NA
Nombre d'abstention	NA

Explication des votes	
Avis majoritaires	NA
Avis minoritaires	NA