

Direction de la Surveillance  
Personne en charge : Nathalie RICHARD

## Comité scientifique permanent « psychotropes, stupéfiants et addictions » N°13

### Séance du 04 octobre 2022

#### Ordre du jour

	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption de l'ordre du jour de la séance	Pour adoption
1.2	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Pour information
1.3	Adoption du compte-rendu de la séance du 8 juillet 2022	Pour adoption
1.4	Point d'étape sur l'expérimentation du cannabis à usage médical	Pour information
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
2.1	Présentation des données des enquêtes d'addictovigilance et de toxicovigilance sur le protoxyde d'azote - Données 2021	Pour discussion
2.2	Présentation des données de l'enquête sur la prométhazine (en association ou non avec la codéine) - Données du 1er juillet 2018 au 30 juin 2021	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Points divers</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, etc.)	Présent sur site	Visio conférence	Absent /excusé
<b>Membres</b>				
ALARCON Frédérique	membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
AUTHIER Nicolas	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COPEL Laure	membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DEBRUS Marie	membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DE HARO Luc	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DELILE Jean Michel	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JAUFFRET-ROUSTIDE Marie	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAUGEZ Marianne	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MICHEL Laurent	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOREAU Cédric	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GILANTON Marie-Madeleine	Membre titulaire (asso. patients)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OLIVET Fabrice	Membre titulaire (asso. patients)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUCHER Alexandra	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DAVELUY Amélie	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEHEUL Sylvie	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DJEZZAR Samira	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FOUILHE SAM-LAI Nathalie	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GIBAJA Valérie	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAPEYRE-MESTRE Maryse	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE BOISSELIER Reynald	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MICALLEF-ROLL Joëlle	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PAIN Stéphanie	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PEYRIERE Hélène	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VICTORRI-VIGNEAU Caroline	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Experts invités</b>				
CARTON Louise	CEIP-A Lille	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHEVALLIER Cécile	CAP Lyon	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Autres invités</b>				
CAOUS Anne-Sylvie	CEIP-A Lille	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUERLAIS Marylène	CEIP-A Nantes	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GREILLET Chloé	ANSES	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SOLAL Cécilia	ANSES	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**ANSM****DIRECTION DE LA SURVEILLANCE**

MOUNIER Céline	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Nathalie	Modératrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THERY Anne-Charlotte	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLIEZ Emilie	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DOYEN Emmanuel	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PION Charlotte	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 1**

BURRUS Benjamin	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----------------	------------	--------------------------	-------------------------------------	--------------------------

## 1. Introduction

---

### 1.1. Adoption de l'ordre du jour de la séance

L'ordre du jour a été adopté.

### 1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 8 juillet 2022

Le compte-rendu à adopter sera envoyé aux membres par mail et l'adoption se fera par voie électronique.

*Note post-réunion* : la version finale du compte-rendu a été adoptée par voie électronique le 23 novembre à 12h.

### 1.3. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, il est précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

### 1.4. Retour d'information sur l'expérimentation du cannabis à usage médical

Le sujet est présenté par Nathalie RICHARD, directrice du projet.

2070 patients ont été inclus dans l'expérimentation depuis son démarrage le 26 mars 2020 ; la file active est actuellement de 1410 patients. Un peu plus de 300 centres de référence volontaires sont inscrits et la liste de ces centres va être prochainement actualisée et publiée sur le site internet de l'ANSM, avec une quinzaine de centres supplémentaires.

Comme cela était prévu, l'ANSM a transmis en septembre les rapports d'évaluation de l'expérimentation, réalisés par des prestataires indépendants et par les centres de pharmacovigilance et d'addictovigilance (CRPV et CEIP-A) pour la partie sécurité (effets indésirables et d'addictovigilance). Ces rapports seront ensuite transmis aux parlementaires par le Ministère de la santé.

A ce stade, le Ministre de la santé a d'ores et déjà indiqué que l'expérimentation sera prolongée d'un an car les données sont estimées insuffisantes pour conclure, le nombre de patients prévu (3000) n'ayant pas été atteint. Les discussions ont actuellement lieu au Parlement dans le cadre du PLFSS (Projet de loi de financement de la Sécurité Sociale) pour 2023.

Un membre craint que malgré une évaluation positive, l'expérimentation cannabis médical ne débouche pas sur une inscription dans la loi, avec inscription dans le droit commun comme pour toute expérimentation réussie.

La représentante d'une association de patients fait également part de son inquiétude et rappelle l'attente forte des patients et des centres antidouleurs sur le cannabis médical. Elle indique de plus que, chaque mois le comité scientifique temporaire (CST) de suivi de l'expérimentation rapporte des retours positifs de nombreux patients, médecins et pharmaciens. Elle précise par ailleurs qu'en termes de sécurité, à la lumière des bilans mensuels d'addictovigilance et de pharmacovigilance, aucun cas de mésusage ou détournement n'a été notifié.

Un autre membre rappelle que l'intérêt des patients doit être le principal critère retenu pour la généralisation du cannabis médical en France. Il souhaite également savoir où en sont les travaux sur de nouvelles indications possibles du cannabis médical.

L'ANSM rappelle que l'objectif principal de l'expérimentation cannabis est d'évaluer la faisabilité du circuit de prescription et de délivrance du cannabis utilisé dans un cadre médical. Le second objectif est de recueillir les premières données sur l'efficacité et la sécurité du cannabis chez les patients français. L'ANSM indique que des données d'évaluation montrent que le circuit est réalisable et sécurisé. Cependant, il est mis en évidence que le relais de suivi des patients par la médecine de ville et en particulier les médecins généralistes est insuffisant. Il sera nécessaire pendant cette année

supplémentaire d'expérimentation si elle est confirmée, d'identifier les raisons de cette non adhésion et de mettre en place un plan d'action pour mobiliser cette prise en charge.

Un membre indique que selon lui, une année supplémentaire ne permettra pas de résoudre ce problème et qu'il faudrait moins protocoliser la participation des médecins généralistes.

Concernant les nouvelles indications, l'ANSM indique que le CST de suivi de l'expérimentation procède actuellement à des auditions de sociétés savantes et d'associations de patients pour évaluer et actualiser les données sur les indications actuelles mais également évaluer la littérature scientifique et les besoins des patients pour d'autres indications éventuelles. Un point d'étape sera réalisé prochainement.

Plus d'informations sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>

## 2. Dossiers

### 2.1. PROTOXYDE D'AZOTE

Numéro/type/nom du dossier	Présentation des données de l'enquête <b>d'addictovigilance</b> sur le protoxyde d'azote Données 2021
Laboratoire(s)	Air Liquide, Air Products, Linde France, Messer, Sol France
Direction produit concernée	DMM2/SURV
Expert(s)	CEIP-A <sup>1</sup> Nantes

#### Présentation du dossier

Le sujet est présenté par le CEIP-A de Nantes, rapporteur de l'enquête d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote.

La période étudiée porte sur les cas rapportés aux CEIP-A du 1<sup>er</sup> janvier 2021 au 31 décembre 2021.

#### Rappel

Les premiers signalements d'addictovigilance mentionnant le protoxyde d'azote pur étaient inclus dans les rapports 2013 et 2016 sur le MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote). Un premier bilan d'addictovigilance du protoxyde d'azote pur analysait la période de septembre 2016 à décembre 2017. En novembre 2019, l'association des CEIP-A puis la DGS ont publié des communiqués afin de souligner l'augmentation préoccupante des complications sanitaires graves lors de l'usage non médical du protoxyde d'azote en France. Lors du deuxième rapport d'addictovigilance (période 2018-2019) sur le protoxyde d'azote, les données ont été complétées par l'analyse des données des Centres Antipoisons. En 2020, une synthèse du rapport d'addictovigilance a été publiée par l'ANSM, parallèlement au rapport de l'ANSES. Ces publications étaient accompagnées d'un communiqué de presse de la DGS le 9 juillet 2020. En 2021, un nouveau rapport d'addictovigilance, portant sur les données de l'année 2020, a été réalisé. Une loi visant à limiter l'accessibilité du protoxyde d'azote notamment aux mineurs a été adoptée et est parue au JORF<sup>2</sup> le 2 juin 2021. Les rapports d'addictovigilance et de toxicovigilance ont été publiés sur le site de l'ANSM en novembre 2021 accompagnés d'un point d'information conjoint ANSM/ANSES.

Dans le cadre du suivi rapproché du protoxyde d'azote, l'ANSM a demandé au CEIP-A de Nantes et au CAP de Lyon d'analyser les données 2021. Le rapport présenté ci-dessous inclut les données d'addictovigilance, suivies des données de toxicovigilance.

En France, au niveau réglementaire, la loi visant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote a été adoptée à l'Assemblée Nationale et au Sénat et est parue au Journal Officiel de la République Française le 2 juin 2021 (Loi n°2021-695). Les textes d'applications (un arrêté pour la quantité maximale

<sup>1</sup> Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance

<sup>2</sup> Journal Officiel de République Française

autorisée pour la vente aux particuliers et un décret pour l'apposition d'une mention indiquant la dangerosité de l'usage détourné du protoxyde d'azote sur chaque unité de conditionnement) ont été notifiés à la commission européenne début 2022.

### **Méthodologie de l'étude d'addictovigilance**

Les données de 2021 des CEIP-A, des CRPV<sup>3</sup> (via la BNPV), de la littérature et des laboratoires commercialisant les médicaments à base de protoxyde d'azote seul sont analysées. D'autres données d'intérêt (veille Internet et médias, données réglementaires, vol de bouteilles, études épidémiologiques régionales, nationales et internationales) ont également été étudiées.

### **Résultats des données de l'étude d'addictovigilance**

En 2021, 358 notifications (NotS) et 114 DIVAS (DIVERs Autres Signaux) ont été rapportés au réseau des CEIP-A, soit 3 fois plus de notifications qu'en 2020 (120 notifications et 134 DIVAS). Les DIVAS sont essentiellement en lien avec la taille des conditionnements/présence sur la voie publique et l'accidentologie/prise de risque des usagers.

Parmi les 339 notifications circonstanciées analysées, 58% concernent des consommations par des hommes, jeunes (âge moyen 21,6 ans) ; les mineurs représentent 11% des notifications.

Lorsque la forme est rapportée, il s'agit toujours de protoxyde d'azote non médicinal, principalement sous forme de bonbonnes (72%), voire d'obus / « tank ». L'utilisation de cartouches est rapportée en 2021 dans à peine un tiers des cas (*versus* 77% en 2020).

La fréquence de consommation reste très variable néanmoins une consommation quotidienne est rapportée dans près de la moitié des cas (*versus* 1/3 des cas en 2020). Les doses rapportées sont parfois très élevées (allant jusqu'à 24 bonbonnes/jour et 48 bonbonnes en une soirée).

Une consommation associée, autre que tabac, est rapportée dans seulement 37% des cas (n=125), principalement alcool et cannabis.

Parmi les cas rapportés, 265 sont classés comme graves<sup>4</sup>, soit en raison des conséquences somatiques importantes, soit en lien avec le trouble de l'usage et/ou la consommation de doses élevées (≥20 cartouches) et/ou l'usage quotidien. Dans 13 % des notifications, un refus de prise en charge par les patients a été signalé (fugue, refus de soin, sortie contre avis médical, inobservance). Parmi les effets rapportés, dans près de 90% des cas, un trouble de l'usage et/ou une dose élevée (≥20 cartouches) et/ou un usage quotidien est mentionné (*versus* 72% en 2020).

Les principaux effets recherchés sont liés aux propriétés hilarantes ou apaisantes (anxiolyse) du gaz ou concernent une recherche de « défonce » / « amnésie ». Cette recherche dans certains cas est à visée autothérapeutique.

La notion de prise en charge/proposition de prise en charge addictologique est rapportée dans presque 1/5 des notifications.

Les complications neurologiques sont mentionnées dans 80 % des notifications (n=271, vs 69%, n=83 en 2020). Il est à noter que la proportion de femmes présentant ces atteintes a augmenté (41,9% en 2021 *versus* 28,9% en 2020). Il s'agit notamment de syndromes médullaires (n=70) et/ou de neuropathies périphériques (n=58). Des manifestations psychiatriques (principalement comportementales, psychotiques, thymiques et anxieuses) concernent 11,5 % des cas (n=39). Les effets cardiaques sont mentionnés dans 26 cas, des complications thrombotiques sont rapportées dans 8 cas. Un cas de coma et 9 cas de perte de connaissance sont décrits. Parmi les autres conséquences, on note principalement des troubles digestifs (10% des cas, n=35), asthénies (5 % des cas, n=18), des brûlures (n=9), des chutes (n=8), des accidents de la voie publique (n=3).

Dans la littérature, 26 articles publiés en 2021 décrivent 33 cas, rapportant principalement des conséquences cliniques liées à la consommation chez des adolescents/adultes jeunes (moyenne d'âge de 25 ans). Peu (voire pas) de consommations associées sont rapportées et les doses consommées

<sup>3</sup> Centre Régional de PharmacoVigilance

<sup>4</sup> Pour les cas enregistrés dans la BNPV, la gravité est renseignée par les centres ayant enregistré le cas. En l'absence d'enregistrement BNPV, la gravité a été évaluée par les rapporteurs selon les critères de gravité de la pharmacovigilance et de l'addictovigilance: hospitalisation/prolongation d'hospitalisation ; mise en jeu du pronostic vital, décès, incapacité/invalidité, anomalie congénitale, autre situation médicale grave. Notamment, toute situation d'utilisation quotidienne ou de doses élevées (≥ 20 cartouches (ou équivalent en bouteille) par occasion ou par jour) a justifié le classement du cas en grave.

sont très variables, avec une expression en litres pour les consommations de bonbonnes (jusqu'à l'équivalent de 4000 cartouches en quelques heures pour un sujet). Les complications cliniques rapportées dans les *case reports* sont plus diversifiées en 2021. Les complications neurologiques concernent encore la majorité des *case reports* publiés (2/3 des cas). Des effets thrombotiques sont décrits dans 10 cas. D'autres effets sont publiés (brûlures, manifestations psychiatriques...). Au niveau biologique, une carence en vitamine B12, hyperhomocystéinémie et une élévation de l'acide méthylmalonique sont régulièrement rapportées (respectivement n=11 cas/26, n=17/18 et n=8/9) et un cas de pancytopenie est décrit. L'automédication par vitamine B12 et le manque d'observance sont soulignés ; peu de données d'évolution sont disponibles.

Les données des laboratoires (aucun cas retenu), des CRPV (un cas potentiel) et de l'outil DRAMES<sup>5</sup> des CEIP-A (aucun cas n'est signalé) sont moins contributives. Dans OPPIDUM<sup>6</sup>, 2 cas sont rapportés en 2020, le protoxyde d'azote est également décrit dans 3 cas de vulnérabilité chimique (enquête Soumission Chimique 2020).

Les données issues de la veille Internet montrent, depuis le dernier rapport, la persistance de la vente de « crackers » sur Internet et ce malgré la loi de juin 2021.

### **Conclusion du rapporteur CEIP-A**

L'analyse des données de ce rapport portant sur les données 2021 souligne à nouveau une amplification quantitative et qualitative du phénomène.

Les données des CEIP-A ne permettent pas aujourd'hui de mesurer l'impact de la loi, parue au JORF en juin 2021, visant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote.

Au niveau qualitatif, cette analyse met en évidence des similarités en termes de consommation et de complications cliniques par rapport aux rapports précédents, c'est à dire l'âge jeune des patients, la consommation avec peu de substances associées rapportées, le détournement de l'additif alimentaire et non du protoxyde médicament. De plus, tous les effets rapportés dans le précédent rapport de 2021 sont retrouvés. De nouvelles complications vasculaires sont rapportées en 2021 (complications thrombotiques).

Au niveau quantitatif, le nombre de cas graves<sup>7</sup> d'addictovigilance en valeur absolue est en augmentation. Il a été multiplié par un facteur de 3,2 : il est passé de 82 en 2020 à 265 dans ce bilan en 2021.

De nouveaux effets recherchés/ressentis sont rapportés (notamment des effets semblables au cannabis qui se confirment, une désinhibition, un effet thymorégulateur et une tristesse de l'humeur à l'arrêt). De plus, des doses encore plus élevées sont rapportées en 2021. Désormais les bouteilles/bonbonnes représentent la majorité des formes consommées (71,6% des formes de protoxyde d'azote utilisées).

L'impact sur le soin est à considérer : d'une part par le taux non négligeable de fugue/inobservance, d'autre part parce qu'il ressort également une automédication par de la vitamine B12 par les consommateurs de protoxyde d'azote. Si cela traduit une amélioration de la connaissance des risques liés à la consommation de protoxyde d'azote par les usagers, cette automédication nécessite aussi une plus grande prudence et vigilance de la part des cliniciens pour l'interprétation des résultats biologiques.

### **Propositions du rapporteur CEIP-A**

**Cf. propositions communes des 2 rapporteurs CEIP-A et CAP**

### **Discussion**

**Cf. discussions communes suite aux 2 présentations : données d'addictovigilance et de toxicovigilance**

## **Conclusions du CSP**

<sup>5</sup> Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

<sup>6</sup> Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

<sup>7</sup> Pour les cas enregistrés dans la BNPV, la gravité est renseignée par les centres ayant enregistré le cas. En l'absence d'enregistrement BNPV, la gravité a été évaluée par les rapporteurs selon les critères de gravité de la pharmacovigilance et de l'addictovigilance: hospitalisation/prolongation d'hospitalisation ; mise en jeu du pronostic vital, décès, incapacité/invalidité, anomalie congénitale, autre situation médicale grave. Notamment, toute situation d'utilisation quotidienne ou de doses élevées (≥ 20 cartouches (ou équivalent en bouteille) par occasion ou par jour) a justifié le classement du cas en grave.

## Cf. conclusions communes des 2 présentations : données d'addictovigilance et de toxicovigilance

Numéro/type/nom du dossier	Présentation des données de l'enquête de <b>toxicovigilance</b> sur le protoxyde d'azote Données 2021
Direction produit concernée	DMM2/SURV
Expert(s)	CAP <sup>8</sup> Lyon

### Présentation du dossier

Le sujet est présenté par le Centre Antipoison (CAP) de Lyon, rapporteur de l'enquête de toxicovigilance (TV) sur le protoxyde d'azote.

La période étudiée porte sur les appels aux CAP du 1<sup>er</sup> janvier 2021 au 31 décembre 2021.

#### Rappel

L'inhalation à des fins récréatives du protoxyde d'azote s'est répandue ces dernières années. Le réseau de Toxicovigilance (TV) a publié en 2020 son premier rapport portant sur les cas enregistrés par les Centres Antipoison (CAP) entre 2017-2019 (N=66). Celui-ci mettait en évidence l'augmentation des pratiques liées à l'inhalation du protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O), essentiellement chez des usagers jeunes (âge médian de 21 ans). Un second rapport de toxicovigilance (TV) portant sur l'année 2020 a montré une augmentation statistiquement significative du nombre de cas d'intoxication (N=134). Le profil des consommateurs était identique. On notait cependant une évolution du type d'agent consommé, avec un usage plus marqué de bonbonnes de N<sub>2</sub>O par rapport aux cartouches, des quantités consommées plus élevées et un usage plus régulier. Des troubles neurologiques graves étaient observés avec des atteintes médullaires objectivées en imagerie par résonance magnétique.

Pour ce nouveau rapport de TV, l'analyse porte sur l'actualisation des données de l'année 2021.

#### Méthodologie de l'étude de toxicovigilance

Une requête des cas d'exposition au protoxyde d'azote réalisée à partir du système d'information des CAP (SICAP) a permis de réaliser une étude rétrospective des dossiers sur l'année 2021. L'analyse a porté essentiellement sur les cas de consommation de protoxyde d'azote non médical dans un contexte de consommation récréative ou de « toxicomanie/addiction ». L'imputabilité et la gravité ont été évaluées selon les référentiels méthodologiques de toxicovigilance.

#### Résultats des données de l'étude de toxicovigilance

L'analyse a porté sur 303 dossiers. Les régions les plus concernées étaient l'Île de France (31% des cas rapportés), les Hauts-de-France (12.5%) et la Nouvelle Aquitaine (12.2%). Il s'agissait de 187 hommes et de 116 femmes (sex-ratio = 1.6), d'âge médian de 21 ans (13 à 41 ans), dont 16.6% de patients mineurs. Les complications les plus fréquemment rapportées étaient les atteintes neurologiques et neuromusculaires, avec près de 65% des symptômes déclarés. Viennent ensuite d'autres symptômes en proportion plus faible mais toujours de mêmes classes, comparées aux données de 2020 : des troubles digestifs, psychiatriques, cardiovasculaires et des symptômes plus généraux (asthénie, acouphène, etc.). La typologie des différents symptômes varie selon le contexte de consommation (aigue ou chronique) de protoxyde d'azote, attestant de mécanismes physiopathologiques différents de l'intoxication selon l'usage. On retrouve, sur des prises aiguës, plus de troubles digestifs (nausées/vomissements), d'états asthéniques, de malaises avec perte de connaissance, de dyspnées avec notion d'oppression thoracique. Lors de consommation chronique, les atteintes neurologiques prédominent et sont de gravité plus importante. Bien que la proportion de cas graves semble stable comparée à 2020 (autour de 12%), le nombre d'atteinte médullaire a progressé (26 cas de myélopathies dont 17 scléroses combinées de la moelle). Des complications

<sup>8</sup> Centre antipoison

thromboemboliques sont rapportées, aussi bien dans un contexte de consommation aigue que chronique : des thrombophlébites cérébrales, des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires. D'autres événements d'intérêt sont à mentionner : des cas de brûlures thermiques cutanéomuqueuses, d'abus et dépendance au protoxyde d'azote, de soumission chimique potentielle ou encore d'accident de la voie publique sous l'emprise du protoxyde d'azote. Un fait préoccupant est le recours plus fréquemment rapporté à une auto-médication par vitamine B12 par les usagers.

### **Conclusion du rapporteur CAP**

En 2021, le nombre d'appels traités par le réseau des CAP a plus que doublé comparé à 2020 (303 *versus* 134), attestant de la persistance de la consommation détournée de protoxyde d'azote par des usagers toujours aussi jeunes.

Le marché des bonbonnes est devenu supérieur à celui des cartouches ; le protoxyde d'azote reste accessible.

Les atteintes neurologiques sont les complications somatiques les plus fréquemment rapportées (65%). Les séquelles de l'intoxication par le protoxyde d'azote sont toujours difficiles à évaluer.

La prévention et l'information nécessitent d'être renforcées, tout comme le statut réglementaire du protoxyde d'azote afin d'en limiter davantage l'accessibilité.

### **Propositions communes des 2 présentations : données d'addictovigilance et de toxicovigilance**

Compte-tenu de ces données portant sur l'année 2021, les rapporteurs proposent :

- 1/ de continuer d'explorer les conséquences cliniques liées à la consommation de protoxyde d'azote ;
- 2/ de 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 patients ;
- 3/ d'informer sur le repérage des sujets consommateurs de protoxyde d'azote et sur la conduite à tenir ;
- 4/ d'évaluer les futures mesures réglementaires qui seront mises en place : évaluer l'impact notamment de la limitation de la quantité destinée à la vente aux particuliers quand celle-ci sera validée réglementairement.

### **Discussions communes des 2 présentations : données d'addictovigilance et de toxicovigilance**

L'identification de doublons entre les 2 réseaux reste à considérer mais cela ne semble pas être un problème pour l'analyse et l'état des lieux de ces 2 sources de données. Il est de nouveau constaté que les données 2021 évoluent dans le même sens, tant en termes de nombre de cas que de la gravité de ces derniers.

La proportion de plus en plus importante de jeunes femmes est inquiétante et est en proportion inhabituellement élevée en addictovigilance. Cette population est à surveiller notamment sur les complications neurologiques, mais également cardiovasculaires (notamment car le risque peut être augmenté par la contraception hormonale et le tabagisme).

Les filières d'addictologie doivent se préparer et s'adapter à ces nouvelles consommations entraînant une dépendance, les prises en charge ne sont pas codifiées à ce stade.

Afin d'améliorer le recueil des données d'accidentologie et dans la mesure où il est difficile de repérer la présence de protoxyde d'azote dans les prélèvements biologiques, le rapporteur des CEIP-A souhaiterait pouvoir récupérer d'autres informations sur le contexte des accidents.

Un rapport spécifique de l'EMCDDA<sup>9</sup> va prochainement paraître. Il renferme des *case reports* de consommation de protoxyde d'azote rapportés dans les différents pays européens. Il serait intéressant de voir quelles actions ou mesures ont été réalisées dans d'autres pays.

L'ANSM a sollicité des représentants de sociétés savantes (notamment la Société Française de Neurologie (SFN), la Fédération Française de Neurologie (FNN), la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), la Société Française d'Anesthésistes-Réanimateurs (SFAR), la Fédération

<sup>9</sup> The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (OEDT = Observatoire européen des drogues et des toxicomanies)

Française de Cardiologie (FFC), un biologiste et un neurologue du CHU de Lille), le CEIP-A de Lille et les 2 rapporteurs des enquêtes pour qu'ils participent à un groupe de travail sur les intoxications liées au protoxyde d'azote. L'objectif était d'élaborer un document d'aide au diagnostic destiné aux professionnels de santé (notamment urgences, neurologues, médecins généralistes). Les principaux effets rapportés y sont listés et la prise en charge proposée reste volontairement large. L'ANSM n'a en effet pas la compétence pour proposer les stratégies thérapeutiques suite à ces consommations.

Cette fiche d'aide au repérage des patients consommateurs de protoxyde d'azote qui viennent consulter est présentée aux membres du CSP pour discussion.

Les membres se montrent favorables à l'élaboration de cette fiche.

Un membre du CSP précise que l'arrêt définitif de l'exposition au protoxyde d'azote est primordial et que cela doit être indiqué. Il est également demandé que la prise en charge addictologique soit rappelée, notamment en cas de consommation chronique.

La demande de réalisation d'un bilan biologique (vitamine B12 et homocystéinémie) est discutée, son interprétation étant difficile selon les cas. La supplémentation en vitamine B12 par les patients eux-mêmes est abordée. Il est à noter qu'elle n'empêche pas la survenue de complications neurologiques liées au protoxyde d'azote.

### Conclusions du CSP communes sur les données 2021 d'addictovigilance et de toxicovigilance

La mise à jour des enquêtes d'addictovigilance et de toxicovigilance sur le protoxyde d'azote portant sur les données sur 2022 est prévue.

Les données d'addictovigilance et de toxicovigilance portant sur 2021 seront publiées ainsi que la fiche d'aide au repérage des patients.

## 2.2. PROMETHAZINE EN ASSOCIATION OU NON AVEC LA CODEINE

Numéro/type/nom du dossier	Présentation des données de l'enquête sur la prométhazine (en association ou non avec la codéine) Données du 1er juillet 2018 au 30 juin 2021
Laboratoire(s)	Biocodex, Elerte, Famel, Sanofi Aventis France, Opella Healthcare France
Direction produit concernée	DMM1/SURV
Expert(s)	CEIP-A Lille

### Présentation du dossier

Le sujet est présenté par le CEIP-A de Lille, rapporteur de l'enquête sur la prométhazine (en association ou non avec la codéine)

La présentation porte sur les cas rapportés sur la période allant du 1er juillet 2018 au 30 juin 2021.

#### Rappel

La prométhazine est un neuroleptique antihistaminique H1 commercialisée sous forme<sup>10</sup> sirop (toux sèche et toux d'irritation) et sous forme comprimé (insomnie occasionnelle et/ou transitoire).

Plusieurs enquêtes d'addictovigilance (données analysées de 2009 à aout 2015) avaient permis d'identifier une augmentation du nombre de cas d'usages problématiques liés à la prométhazine et/ou au *purple drank* (mélange typiquement composé d'un sirop antitussif à base de codéine et de prométhazine mélangé à du soda ou parfois du dextrométhorphan). En 2016, une mise en garde à destination des professionnels de santé avait été publiée.

<sup>10</sup> Les formes pharmaceutiques crème et injectable ne sont pas analysées dans ce rapport

Une nouvelle enquête réalisée sur la période allant de septembre 2015 à mars 2017 rapportait de nouveaux signaux dont 2 décès. Cette augmentation de la gravité des cas rapportées et du nombre de consommations de *purple drank* avait conduit les autorités de santé à prendre un arrêté interdisant la vente sans ordonnance des médicaments contenant de la codéine, de l'éthylmorphine, du dextrométhorphanne ou de la noscapine et ses sels ([Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses](#)).

L'enquête d'addictovigilance (juillet 2017 à septembre 2018) suivant l'arrêté avait permis de constater une diminution importante du détournement d'usage de la prométhazine, de son mésusage, et des cas graves liés à la consommation de *purple drank*. Cependant, la prométhazine faisait encore l'objet de détournement d'usage et de mésusage.

En janvier 2020, la prométhazine administrée par voie orale a été inscrite sur la liste I des substances vénéneuses ([Arrêté publié au Journal officiel du 23 janvier 2020](#)).

L'objectif du rapport présenté ici est d'évaluer l'importance de la poursuite d'un détournement et/ou d'un mésusage de la prométhazine et/ou de *purple drank*<sup>11</sup>, ainsi que les complications sanitaires associées.

### Méthodologie de l'étude

Sur la période du 1<sup>er</sup> juillet 2018 au 30 juin 2021, les données suivantes ont été recueillies et analysées : (i) données des laboratoires commercialisant les spécialités contenant de la prométhazine ; (ii) notifications du réseau d'addictovigilance concernant la prométhazine seule ou en association à un opioïde, ou tout autre antihistaminique en association avec un opioïde ou déclaration sous le terme « *purple drank* » ; (iii) données des outils d'addictovigilance DRAMES<sup>12</sup>, DTA<sup>13</sup>, OPPIDUM<sup>14</sup>, OSIAP<sup>15</sup> concernant le détournement ou le mésusage de prométhazine seule, associée à la codéine et de *purple drank* ; (iv) cas d'addictovigilance de la BNPV en lien avec la prométhazine.

Deux populations seront distinguées : les sujets jeunes ( $\leq 25$  ans) et les autres.

Une analyse des résultats de l'enquête MESMAAJUV<sup>16</sup> évaluant les demandes suspectes de médicaments psychoactifs réalisées en officine et réalisée sur 3 périodes de 15 jours (juin 2018, septembre 2018 et janvier/février 2019) a également été effectuée.

Enfin, une recherche bibliographique a été faite sur PubMed sur les 5 dernières années.

### Résultats

Si les chiffres de vente de prométhazine ont diminué depuis l'étude précédente, l'enquête OSIAP a rapporté une importante augmentation d'ordonnances falsifiées (122 contre 3 dans la précédente enquête). Cette augmentation est expliquée par le fait qu'une ordonnance est maintenant obligatoire pour obtenir de la prométhazine en pharmacie.

Le nombre de DivAS<sup>17</sup> concernant des sujets jeunes ( $\leq 25$  ans) a diminué depuis l'étude précédente.

Le nombre de notifications rapportées est resté stable (N=29 soit 0,8/mois vs N=14 soit 0,9/mois dans l'enquête précédente) avec la persistance de cas graves (N=14, 48% vs 36% dans l'enquête précédente) avec notamment des situations d'hospitalisation et de pharmacodépendance grave.

Les mineurs représentent 34,5% des NotS et 43% des cas graves concernent des mineurs.

La moyenne d'âge était de 18,5 ans (écart-type 2,7) et les sujets étaient principalement de sexe masculin (93%).

Parmi les cas notifiés, la spécialité concernée était majoritairement le PHENERGAN®, seul ou en association avec un ou plusieurs opioïdes, le plus souvent de l'EUPHON®.

Un décès a été rapporté dans l'enquête DTA (Décès Toxiques liés aux Antalgiques), sans que l'imputabilité de la prométhazine n'ait été retenue.

Chez les sujets de plus de 25 ans, 6 notifications ont été rapportées par les CEIP-A, dont 2 cas graves avec une pharmacodépendance grave lors du passage sur ordonnance et une crise d'épilepsie suite à un abus de plusieurs médicaments. Huit décès ont également été identifiés dans cette population plus âgée via les différentes sources d'information, bien que l'imputabilité de la prométhazine dans les décès n'ait été retenue que 2 fois (polyconsommation).

<sup>11</sup> Autres dénominations : « *lean* », « *drank* », « *barre* », « *purple stuff* », « *syrup* », « *sizzurp* » ou « *dirty sprite* »

<sup>12</sup> Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

<sup>13</sup> Décès Toxiques par Antalgiques

<sup>14</sup> Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

<sup>15</sup> Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

<sup>16</sup> Étude sur le MESusage Médicamenteux chez les Adolescents et Adultes JUVéniles

<sup>17</sup> DIVERs Autres Signaux

Parmi les limites de l'enquête, on note la sous-notification des déclarations en addictovigilance, la problématique des potentielles demandes dissociées d'antihistaminiques et de produits codéinés dans différentes pharmacies et l'absence de comparaison chez les sujets de plus de 25 ans.

### **Conclusion du rapporteur**

Malgré la diminution des chiffres de vente de la prométhazine, le détournement et le mésusage de la prométhazine et/ou la consommation de *purple drank* restent stables depuis la dernière enquête. On note la poursuite de la survenue de cas graves et une augmentation du nombre d'ordonnances falsifiées (probablement liée à la prescription médicale devenue obligatoire pour la prométhazine depuis janvier 2020).

De plus, la problématique continue de concerner les mineurs (43% des cas graves des  $\leq 25$  ans). Le rapporteur propose un suivi rapproché (nouvelle enquête dans un an), la surveillance d'éventuels reports vers d'autres antihistaminiques et des mesures de sensibilisation auprès des professionnels de santé, et notamment les pharmaciens d'officine.

### **Discussion**

Il est important de continuer à suivre ces consommations détournées de prométhazine.

Une coordination avec les autres enquêtes portant sur la codéine serait souhaitable afin d'avoir des analyses sur des périodes similaires et vérifier l'évolution de ces données en parallèle.

La surveillance des messages via les réseaux sociaux pourra être réalisée par le réseau des CEIP-A. Les résultats de l'enquête OSIAP 2021 seront bientôt disponibles. Une communication orientée sur les médicaments les plus rapportés sur les ordonnances falsifiées pourrait être mise en place et adressée aux pharmaciens d'officine.

### **Conclusions du CSP**

La prolongation de l'enquête d'addictovigilance sur les données allant jusqu'en décembre 2022 est prévue. La mise à jour d'autres enquêtes d'addictovigilance complémentaires, notamment sur les spécialités à base de codéine, pourra être proposée sur cette même période d'étude.

D'une façon plus générale sur les médicaments les plus retrouvés dans les ordonnances falsifiées, une communication pourrait être adressée auprès des pharmaciens d'officine.