

Direction de la Surveillance  
Personne en charge : Evelyne PIERRON

**Comité scientifique permanent  
« Psychotropes, stupéfiants et addictions » N°16**

**Séance du 21 mars 2023**

---

**Ordre du jour**

---

**PARTIE II**

**Signalements marquants en addictovigilance (SIMAD) – Phase  
Pilote**

**4. Introduction**

4.1	Point sur les déclarations publiques d'intérêt et les situations de conflit d'intérêt	Pour information
4.2	Présentation du déroulé de la séance	Pour information

**5. Dossiers thématiques**

5.1	Présentation des signalements marquants en addictovigilance (SIMAD)	Pour discussion
5.2	Présentation des SIMAD non recevables sur la période	Pour information

---

## PARTIE II

### Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, etc.)	Présent sur site	Visio confé- rence	Absent /excusé
<b>Membres</b>				
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOUCHER Alexandra	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAPEYRE-MESTRE Maryse	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAIN Stéphanie	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Experts invités</b>				
BERTIN Célian	CEIP-A Clermont-Ferrand	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### ANSM

DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Nathalie	Directrice « projet cannabis médical » Modératrice de la partie I	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Gestion du Signal</b>				
BIDAULT Irène	Évaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Évaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe du pôle Modératrice de la partie II	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Sécurisation</b>				
CHOULIKA Sophie	Référente addictovigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SACCAL-DIAB Dahlia	Référente Usage Non Conforme	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Pilotage</b>				
PION Charlotte	Évaluatrice pilotage expertise et réseau addictovigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THERY Anne-Charlotte	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

--	--	--	--	--

DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2				
Pôle 1 Neurologie, psychiatrie				
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TADDEI Cécile	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 4. Introduction

---

### 4.1. Point sur les déclarations publiques d'intérêts (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.

### 4.2. Présentation du déroulé de la séance

Evelyne PIERRON, modératrice de la seconde partie du CSP-PSA dédiée aux SIMAD, rappelle qu'à l'issue de groupes de travail et d'une phase pilote en 2022 sur le traitement des signalements marquants en addictovigilance il est apparu nécessaire de mettre en place une formation restreinte CSP SIMAD. A l'instar de ce qui est fait pour les cas marquants en pharmacovigilance, le traitement des SIMAD intègre une analyse de risque (avec des critères spécifiques à l'addictovigilance), une expertise par des binômes experts, des interactions avec les différentes directions médicales, la référente addictovigilance, le pôle pilotage et le pôle gestion du signal. La modératrice détaille le déroulé de présentation des dossiers de signalements en addictovigilance :

- Les différents signalements marquants en addictovigilance (SIMAD) sont présentés par les binômes experts. Des compléments d'informations peuvent être communiqués par les évaluateurs de la direction de la surveillance et/ou des directions médicales ;
- Lors d'une discussion collégiale, des propositions sont effectuées par le CSP.

Il s'agit de la première séance pilote CSP SIMAD et l'équipe de la direction de la surveillance répondra aux questions éventuelles sur la recevabilité et le niveau de risques des cas.

## 5. Dossiers

---

### 5.1. Présentation des signalements marquants en addictovigilance (SIMAD)

#### **N-ETHYLPENTEDRONE, CONCERTA LP 18 mg, comprimé à libération prolongée, 4-FLUOROMETHYLPHENIDATE)**

##### Pharmacodépendance

<b>Numéro SIMAD</b>	<b>224</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRI</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>DMM 2-POLE 1-NEURO</b>
<b>CEIP-A ou experts en charge</b>	<b>Mme Maryse LAPEYRE-MESTRE M Célian BERTIN</b>

### Avis du CSP

---

La discussion a porté sur la prise de N-éthylpentédrone (NEP) une cathinone de synthèse non encore classée, identifiée pour la 1<sup>ère</sup> fois en France, non retrouvée dans la base de données européenne (European Database on New Drugs (EDND)). La dernière enquête d'addictovigilance sur les cathinones a analysé les données recueillies de 2012 à 2021.

La discussion a également porté sur la prise en sniff de 4-fluorométhylphénidate, acheté sur internet à visée thérapeutique pour un Trouble du Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) en relais de la spécialité Concerta (méthylphénidate) utilisée à plus forte dose que celle prescrite. Une enquête d'addictovigilance sur le méthylphénidate est en cours avec un prochain rapport prévu fin 2023 et le dernier PSUSA prévoit une revue des cas de mésusage de méthylphénidate (dont l'utilisation par voie nasale).

Proposition :

Mise à jour de l'enquête sur les cathinones en 2023 qui intégrera les nouvelles substances de synthèse (dont la N-éthylpentédrone).

Réflexion en cours sur le classement générique des cathinones

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## THC,Résine de cannabis,COCAINE,CBD NON PHARMACEUTIQUE

### Appétence toxicomaniaque, aggravation de la maladie

Numéro SIMAD	220
Niveau de risque	SRM
CEIP-A ou experts en charge	Mme Maryse LAPEYRE-MESTRE M Célian BERTIN

### Avis du CSP

---

La discussion a porté sur des effets psychoactifs renforcés du cannabis avec une plus grande appétence pour le produit chez un consommateur régulier suivi dans un CSAPA (consommation dès le matin avec cette résine). L'analyse toxicologique du produit consommé révèle la présence de cocaïne (1.6%). Il s'agirait de cocaïne intégrée à faibles doses dans la résine de cannabis pour renforcer le potentiel addictif du cannabis à « l'insu » de l'utilisateur. La consommation de cocaïne associée à celle du cannabis est classique en revanche l'utilisation de cocaïne comme produit de coupe du cannabis ne l'est pas et elle est préoccupante .

Proposition :

Continuer la surveillance de cette association cannabis coupée avec de la cocaïne à faible dose.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## HEXAHYDROCANNABINOL

### Trouble lié à l'utilisation de substance

Numéro SIMAD	223
Niveau de risque	SRF
CEIP-A ou experts en charge	Mme Maryse LAPEYRE-MESTRE M Célian BERTIN

### Avis du CSP

---

La discussion a porté sur la recevabilité de ce cas d'utilisation d'Hexahydrocannabinol (HHC), cannabinoïde semi-synthétique, utilisé sous forme d'huile par voie orale à visée antalgique pour des douleurs de neuropathies périphériques avec une demande de prise en charge thérapeutique adaptée du patient ne souhaitant plus utiliser ce type de produit.

HHC n'est pas une substance nouvelle, elle circule sur le territoire national depuis quelque temps et n'est pas inscrite sur la liste des stupéfiants. Elle fait néanmoins l'objet d'une surveillance intensive au niveau de l'European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA).

Proposition :

Signalement non conservé comme SIMAD en l'absence d'éléments évoquant un trouble de l'usage de HHC.

Un focus sera fait sur le HHC dans l'enquête cannabinoïdes de synthèse en cours.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## 2-FDCK (2-Fluorodeschloroketamine)

### Intoxication, Asphyxie avec décès

Numéro SIMAD	221
Niveau de risque	SRI
CEIP-A ou experts en charge	Mme Nathalie FOUILHE Mme Stéphanie PAIN

### Avis du CSP

---

Cas de décès avec de nombreuses substances détectées lors des analyses toxicologiques en particuliers des concentrations plasmatiques élevées de 2-FDCK (analogue de la kétamine) et de sertraline ont été mises en évidence. Un autre cas de décès avec 2-FDCK avait été identifié dans l'enquête DRAMES 2020. Ce nouveau cas de décès sera être pris en compte dans l'enquête DRAMES 2022.

Une enquête kétamine en addictovigilance est en cours .Le dernier rapport présenté au CSP PSA de juillet 2022 a inclus des données recueillies sur la période juillet 2017 - juin 2020 et ne prenait pas en compte les dérivés/analogues de la kétamine.

Proposition :

Mise à jour de l'enquête d'addictovigilance sur la kétamine à prévoir avec proposition d'y intégrer également les analogues/dérivés de la kétamine.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.



## SNUS (tabac à usage oral/nicotine)

### Malaise

Numéro SIMAD	218
Niveau de risque	SRM
CEIP-A ou experts en charge	Mme Nathalie FOUILHE Mme Stéphanie PAIN

### Avis du CSP

---

Discussion autour du statut du « snus », tabac à usage oral, dans le contexte d'un cas d'intoxication nicotinique avec symptomatologie typique (malaise, vomissement) lors d'une primoconsommation de nicotine en transmuqueux chez un jeune non fumeur d'évolution simple en quelques heures aux urgences. Le snus (produit interdit en France et en Europe sauf en Suède) fait partie de la directive "tabac" et par conséquent n'est pas dans le champ de compétence de l'addictovigilance compte tenu des dispositions des articles L.5133-1 et R.5132-98 du CSP ; il ne s'agit pas non plus d'un substitutif nicotinique, médicament qui relève de la pharmacovigilance (ANSM)

Proposition :

Cas non retenu par l'ANSM comme SIMAD, le tabac ne rentrant pas dans les champs d'action de l'addictovigilance.

Le circuit de remontée des cas (intoxication, abus) rapportés avec le SNUS doit être clarifié notamment du fait de l'amplification de signalements de cette pratique avec la DGS et l'ANSES.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

## 1-CP-LSD (1-(cyclopropylmethanoyl)-lysergic acid diethylamide)

Usage abusif de médicaments ou de produits chimiques / Nausées / Spasme musculaire / Soif /Altération de l'attention

Numéro SIMAD	219
Niveau de risque	SRF
CEIP-A ou experts en charge	Mme Nathalie FOUILHE Mme Stéphanie PAIN

### Avis du CSP

---

Consommation d'un dérivé du LSD, le 1-CP-LSD (1-(cyclopropylmethanoyl)-lysergic acid diethylamide), avec effets indésirables rapportés caractéristiques et non graves. Une enquête d'addictovigilance est en cours pour le LSD. Le dernier rapport d'enquête de septembre 2020 avait abouti à l'ajout d'une vingtaine de dérivés du LSD sur la liste des stupéfiants en mai 2021.. C'est la 1ere fois que ce dérivé de LSD non classé est mentionné dans un cas rapporté à un CEIP.

Proposition :

Pas d'action nécessaire à ce stade. Cas à garder en mémoire

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

## BRAIN STRESS & SLEEP (complément alimentaire contenant acide gammaaminobutyrique (GABA), L arginine vit B3 et 7 plantes)

### Syndrome de sevrage

Numéro SIMAD	225
Niveau de risque	SRF
CEIP-A ou experts en charge	Mme Alexandra BOUCHER Mme Valérie GIBAJA

### Avis du CSP

---

Discussion autour d'un cas impliquant un complément alimentaire (CA) contenant entre autres du GABA (acide gammaaminobutyrique). Complément pris pendant 3 ans par un usager à la posologie recommandée qui a présenté des signes de sevrage « modérés » à type de myalgies, anxiété, irritabilité et sueurs lors de la diminution progressive des doses, amendés avec la prise de benzodiazépines. Cas transmis à l'ANSES en charge de la vigilance des compléments alimentaires (nutrivi-gilance). Des cas de sevrage ont été publiés avec le phénibut qui est un analogue du GABA<sup>1</sup>. Des études visant à évaluer l'intérêt de CA contenant du GABA sur le sommeil ont été identifiés dans la littérature mais dans ces études<sup>2</sup> aucun effet indésirable n'a été rapporté.

Proposition :

Pas d'action supplémentaire pour l'ANSM à ce stade.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

<sup>1</sup> Pain S 2022 J.Clin Psychopharmacol doi :10.1097/JCP.0000000000001578

<sup>2</sup> Yamatsua A 2016 Food Sci Biotechnol. doi 10.1007/s10068-016-0076-9

## PROTOXYDE d'AZOTE

### Récidive de de thrombose veineuse sous anticoagulants, 2 cas

Numéros SIMAD	226 et 228
Niveau de risque	SRI
CEIP-A ou experts en charge	Mme Alexandra BOUCHER Mme Valérie GIBAJA

### Avis du CSP

---

Discussion sur deux cas complexes rapportés chez des jeunes consommateurs sous anti-coagulants à la suite de la survenue de thromboses veineuse profonde (TVP) / embolie pulmonaire liés au protoxyde d'azote qui présentent une récurrence de thrombose (TVP et thrombose veineuse cérébrale) à l'occasion de la reprise de fortes consommations de protoxyde d'azote.

Discussion sur la problématique du « protoxyde d'azote en général » compte-tenu de l'amplification des signalements avec ce produit et/ou la déclaration de cas très sévères, et sur « l'efficacité » des messages de prévention auprès des jeunes (lycéens, étudiants et jeunes actifs).

Les membres du groupe considèrent qu'il faudrait re-sensibiliser sur les risques thromboemboliques tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des consommateurs de protoxyde d'azote, les précédentes communications ayant été plus axées sur le versant addictologique et neurologique ? Il faudrait également axer les futures communications sur la prévention.

D'un point de vue réglementaire et suite à la loi de juin 2021, il n'y a pas eu à ce stade d'arrêté ni de décret publié.

Une enquête addictovigilance et de toxicovigilance a permis la mise en place d'un « flyer » mis en ligne sur le site de l'ANSM (18/01/2023) à destination des professionnels de santé (mais également disponible au grand public) pour une aide au diagnostic et prise en charge des patients (<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/01/18/20230118-flyer-a4-protoxyde-azote.pdf>).

Proposition :

Réflexion sur un potentiel élargissement de la communication pour cibler le grand public, lutter contre cette image d'inocuité de cette substance et faire face à un marketing décomplexé.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

## 5.2. Présentation des SIMAD non recevables sur la période

Au total, 12 cas avaient été reçus sur la période (01-31 Janvier 2023).

En dehors des 9 SIMAD discutés lors du CSP ; 3 autres cas avaient été jugés non recevables par le pôle Gestion du Signal et la décision avait été communiquée au CEIP-A notificateur :

### 1. Incitation à l'obtention de la zopiclone par des personnes

Trop d'éléments manquants pour constituer un cas (pas d'événement ni patient).

Transmis à la DMM concernée et Référente addictovigilance.

### 2. Nombre de pharmacodépendance élevé avec le Protoxyde Azote

SIMAD non recevable : ne répond pas aux critères de codage d'un cas dans la BNPV : il n'y a pas d'effet indésirable de codé, ni de patient identifiable.

### 3. Protoxyde d'azote : Tétraparésie sur pseudo-polyradiculonévrite aigue sur carence en vitamine B 12

Adressé comme nouvel effet clinique dans une population à risque. Les troubles neurologiques graves (dont les tétraparésies) sont des effets connus liés à l'utilisation de protoxyde d'azote. Ce cas ne correspond pas à la définition d'une nouvelle population à risque telle que décrite pour ce critère dans le logigramme.

## Abréviations

ANSES :	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
CEIP-A :	Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance
CSP :	Comité Scientifique Permanent
DGCCRF :	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DMM :	Direction Médicale Médicament
DPI :	Déclarations publiques d'intérêts
DRAMES :	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances
EDND :	European Database on New Drugs
EMCDDA :	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
PSA :	Psychotropes Stupéfiants Addictions
PSUSA :	Periodic safety update report single assessment
SIMAD :	Signalements marquants en addictovigilance
SRF :	Signal de risque faible
SRI :	Signal de risque important
SRM :	Signal de risque moyen