

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

### Comité scientifique permanent «interface avec le réseau de toxicovigilance » Séance du 5 juin 2023 de 14h00 à 17h00 en visioconférence

#### Ordre du jour

| Points    | Sujets abordés                                    | pour audition, information, adoption ou discussion |
|-----------|---|--|
| <b>1.</b> | <b>Introduction</b>                               |  |
| 1.1       | Adoption de l'ordre du jour                       |  |
| 1.2       | Adoption du compte-rendu du CSP TOX du 13.03.2023 |  |
| <b>2.</b> | <b>Dossiers thématiques</b>                       |  |
| 2.1       | Protoxyde d'azote                                 | Information / discussion                           |
| 2.2       | Divers  | Information / discussion                           |
| 2.3       | Viperfav  | Information / discussion                           |
| 2.4       | Digifab   | Information / discussion                           |

## Participants

| Nom des participants     | Statut<br>(mentionner si modérateur,,<br>membre, évaluateur) | Présent                             | Absent<br>/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 type="checkbox"/>            | <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> | <input 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"/>            |
| Claire FERARD            | Chef de pôle   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Anne-Charlotte THERY     | Chef de pôle   | <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"/>            |
| Cécile CHEVALLIER        | CAP Lyon   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Caroline VIGNEAUX        | CEIP Nantes  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

## 1. Introduction

---

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

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

L'ordre du jour est adopté.

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

### 1.2. Adoption du compte-rendu du CSP TOX du 13.03.2023

Le Compte-rendu du CSP du 13 mars 2023 est adopté.

## Dossiers

---

### Protoxyde d'azote : présentation du rapport de toxicovigilance

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Numéro/type/nom du dossier | NA  |
| Laboratoire(s)             | NA  |
| Direction concernée        | Direction Médicale/Direction de la surveillance |
| Expert(s)                  | CAP de Lyon                                     |

### Présentation du dossier

---

Le bilan des cas rapportés aux centres antipoison en 2022 concernant le protoxyde d'azote a été présenté par le CAP de Lyon.

Pour rappel les critères d'inclusion et exclusion de l'étude sont les suivants :

- Cas d'exposition au N2O
- Contexte de consommation récréative ou de toxicomanie/addiction
- Symptomatiques ou non - toute gravité clinique

Les doublons, les cas d'imputabilité nulle, et les cas impliquant une voie d'exposition non respiratoire sont exclus.

Sur les 256 dossiers analysés, il est confirmé que les bonbonnes restent le conditionnement très majoritairement utilisé, que ce soit dans le cadre d'une consommation aiguë ou chronique.

141 dossiers concernent des hommes (55%) et 115 des femmes (45%) (versus 62% et 38% en 2021). Le sex-ratio est de 1.2 (versus 1.6 en 2021).

L'âge médian est de 21 ans (13 à 48 ans). 16.4% des patients sont mineurs (comme en 2021) mais on note une prédominance des femmes dans cette tranche d'âge, et notamment une augmentation du nombre de filles dans la tranche 10-15 ans, avec un potentiel risque reprotoxique associé à cet usage. Il est par ailleurs noté un rajeunissement: des patients, la tranche 10 – 18 ans inclus représentant 26.5% de l'ensemble des tranches vs 16% en 2021.

L'analyse montre la répartition suivante des symptômes rapportés après exposition au protoxyde d'azote:

Atteintes neurologiques / neuromusculaires : 68.2% : elles concernent majoritairement des déficits sensitifs souvent associés à des douleurs musculaires, des déficits moteurs, une hypotonie musculaire et des troubles de l'équilibre. On distingue 8 cas de sclérose combinée de la moelle, 8 cas de myélopathie sans précision et 2 cas de polyradiculonévrite.

Troubles psychiatriques : 8%  
Troubles généraux : 7%  
Troubles digestifs : 6.4%  
Troubles cardiovasculaires : 3.4%  
Troubles pulmonaires / VAS : 1.2%

Parmi les cas rapportés, 53% sont de gravité moyenne et forte (dont 41% de gravité moyenne et 12% de gravité forte). Des substances psychoactives étaient associées dans 15% des cas. A noter que la grande majorité des cas de gravité moyenne et forte sont en lien avec une consommation chronique (86% vs 72% en 2021).

Les conclusions du rapporteur sont les suivantes :

Il est noté une persistance des consommations détournées de protoxyde d'azote et des complications sanitaires. Les mesures de prévention ainsi que la réglementation doivent évoluer.

Trois propositions sont soumises :

1/ Poursuivre la veille sanitaire et l'information du grand public. Des actions de prévention sur les réseaux sociaux et les établissements scolaires sont nécessaires.

2/ Alerter les ARS dans le but d'adapter l'organisation des soins. La mise en place d'une action coordonnée d'aide à la prise de rendez-vous pour le suivi médical en région est une piste à investiguer.

3/ Poursuivre l'information des professionnels de santé sur les aspects diagnostiques et thérapeutiques, dans l'attente de recommandations précises, afin d'optimiser la prise en charge.

A l'issue de la présentation, il est noté que la connaissance du risque par les utilisateurs s'est nettement améliorée depuis 2021, cela n'engendrant malheureusement pas de baisse de consommation. Il est par ailleurs évoqué que la gravité des cas est probablement sous-estimée en l'absence d'exams. Par ailleurs, l'impact à long terme d'un usage détourné de protoxyde d'azote n'est pas encore connu sous tous ces aspects. Il est mentionné que si certains urgentistes connaissent cette problématique, cela n'est pas encore le cas pour la totalité d'entre eux. Outre les neurologues, les spécialistes vasculaires ou encore les gynécologues (qui ont un rôle d'information auprès des patientes sur le risque reprotoxique) devraient également être informés.

Le CEIP-A de Nantes, rapporteur de l'enquête d'addictovigilance menée en parallèle sur le sujet, indique que les données 2022 d'addictovigilance, qui seront présentées au CSP PSA à l'automne 2023, montrent que la principale complication reste le trouble de l'usage..

## 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 |

## Divers

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Numéro/type/nom du dossier | NA  |
| Laboratoire(s)             | NA  |
| Direction concernée        | Direction médicale/Direction de la Surveillance |
| Expert(s)                  | C.Tounoud                                       |

## Présentation du dossier

Les données préliminaires de toxicovigilance concernant l'Hexahydrocannabinol ont été présentées par le CAP de Nancy.

La période étudiée est du 01/01/2021 au 15/05/2023, période durant laquelle le nombre de cas d'intoxication par le HHC a augmenté en mars/avril 2023 et de manière exponentielle en mai 2023.

25 cas d'exposition ont été identifiés. Parmi ces cas, l'âge médian des patients est de 36 ans. Deux patients étaient mineurs (15 et 17 ans). Il s'agit majoritairement d'hommes (sex ratio : 5,25). Parmi les 25 patients, 16 ne rapportaient pas d'antécédent addictologique, et trois avaient une toxicomanie au cannabis.

Les motifs de consommation sont souvent inconnus (12 cas). Il est évoqué une recherche de bien être (3 cas). Les motifs évoqués sont également douleur (2 cas), anxiété (2 cas), sevrage (2 cas), insomnie (1 cas), erreur (1 cas), 1<sup>er</sup> essai (1 cas), et enfin consommation avant de vendre le produit (1 cas).

Les voies d'exposition sont la voie orale: 14 cas (56%), la voie respiratoire: 9 cas (36%), la voie respiratoire et orale (1 cas), ou encore sublinguale (1 cas).

Le lieu d'achat est connu pour 14 patients : Internet (6 patients), boutiques de vente de CBD (5 patients), bureau de tabac (1 patient), boutique de e-liquides (1 patient).

Les présentations mentionnées sont bonbon (6 cas), E-liquide (5 cas), Liquide (huile) (3 cas), Liquide non précisé (2 cas), Résine (1 cas), Joint (2 cas), Chocolat (1 cas).

Les symptômes retrouvés sont d'ordre neurologique dans 68% des cas, cardiovasculaires dans 44% des cas, digestifs dans 28%, oculaires dans 20%, psychiatriques dans 16%, cutanéomuqueux dans 16%, respiratoires dans 12% et autres dans 12%.

Concernant la gravité des intoxications, 15 patients/25 (55 %) ont nécessité une prise en charge aux urgences. Le délai moyen de survenue des symptômes est de 47 minutes.

En conclusion, il est fait état via des consommateurs de cannabis d'un effet puissant du HHC, associé à une perte de contrôle et des effets inattendus. Une réglementation semble nécessaire afin de border cette consommation qui ne cesse de s'amplifier, ainsi que la publicité en lien avec ce produit qui est légal actuellement.

A l'issue de la discussion, l'ANSM précise que le sujet est en cours d'évaluation par le CEIP de Caen. L'augmentation des cas d'addictovigilance et la teneur des effets rapportés concordent avec les données de toxicovigilance.

L'ANSM informera les membres du comité de la suite donnée à ce dossier. Elle précise qu'un rapport concernant les cannabinoïdes de synthèse de manière général est attendu pour le mois de septembre (CEIP de Caen Rapporteur) et sera présenté en CSP PSA à l'automne 2023.

## Conclusions du CSP

### Question posée :

#### Votes

|                          |    |
|--------------------------|----|
| Nombre de votants        | NA |
| Nombre d'avis favorables | NA |

|                              |    |
|------------------------------|----|
| Nombre d'avis défavorables   | NA |
| Nombre d'abstention          | NA |
| <b>Explication des votes</b> |    |
| Avis majoritaires            | NA |
| Avis minoritaires            | NA |

## Viperfav

|                            |  |
|----------------------------|--|
| Numéro/type/nom du dossier | NA   |
| Laboratoire(s)             | NA   |
| Direction concernée        | Direction de la Surveillance/ Direction Médicale |
| Expert(s)                  | C.Matko/K.Robine                                 |

### Présentation du dossier

Il existe actuellement une tension d'approvisionnement concernant le VIPERFAV®.

Une première communication de l'ANSM ainsi qu'un courrier du laboratoire ont été diffusés en mars 2023 afin de proposer de contingenter les doses dans certaines régions du Sud de la France.

Les CAP, via le GT Vigilance des Toxines naturelles (ANSES), ont alors contacté en mai 2023 l'ANSM car les recommandations proposées dans la communication n'étaient pas alignées avec les dernières conclusions des CAP.

De nouvelles propositions issues des CAP ont donc été soumises au laboratoire, principalement l'élargissement des régions de contingentement (Auvergne-Rhône-Alpes, Nouvelle-Aquitaine, Occitanie et Provence-Alpes-Côte d'Azur, Pays-de-la-Loire, Centre Val de Loire, Bourgogne Franche Comté et Île de France).

Le laboratoire a expliqué que le contingentement initialement proposé ne représenterait que 60% des consommations, alors qu'avec le nouveau contingentement proposé, il y aurait un risque de rupture du VIPERFAV® mi-août 2023, les nouvelles doses n'arrivant que début 2024.

Une solution intermédiaire doit donc être trouvée. Il apparaît que la vraie problématique vient de la région Pays de Loire, région la plus concernée par les envenimements. Il faudrait que les CAP définissent précisément les zones à contingenter à l'intérieur même d'une région, afin de pouvoir concentrer l'utilisation de ce produit sur les territoires concernés.

Par ailleurs, les CAP précisent que l'AMM préconise de répéter les doses alors qu'une seule dose suffit. L'ANSM précise qu'il n'est pas prévu de modifier l'AMM à ce jour mais des recommandations professionnelles peuvent être faites en ce sens.

En conclusion, une réunion ANSM/CAP va être organisée pour définir plus précisément les zones géographiques où le VIPERFAV est indispensable, puis l'ANSM rencontrera le laboratoire.

La question des doses périmées et de la possibilité de les utiliser après leur date de péremption est discutée. L'ANSM avait réalisé un état des lieux des stocks dans les PUI en 2017 lorsque la même situation s'était produite, il faudrait réitérer cet exercice afin d'avoir connaissance du réel stock disponible.

Il est mentionnée le risque d'erreur ou de mauvaise utilisation si les deux antivenins VIPERFAV® et VIPERATAB® coexistent en même temps sur une zone proche.

## 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 |

## Digifab

|                            |  |
|----------------------------|--|
| Numéro/type/nom du dossier | NA   |
| Laboratoire(s)             | NA   |
| Direction concernée        | Direction de la Surveillance/ Direction Médicale |
| Expert(s)                  | C.Matko/K.Robine                                 |

## Présentation du dossier

Il s'agit d'une problématique de tension d'approvisionnement du produit DIGIFAB. Toute nouvelle importation n'est prévue qu'à partir de fin août 2023. Le stock actuel du laboratoire est de 277 boîtes soit 3,2 mois de stock sur une base de 85 boîtes vendues par mois. Cela ne pourrait couvrir que 2 mois de stock en intégrant les demandes de renouvellement de stock de la part des PUI.

La proposition du laboratoire Serb serait donc, de mai 2023 à fin août 2023, de ne livrer le produit aux PUI que lorsqu'un patient est identifié. Une livraison 24h/24 au départ de Clermont Ferrand serait assurée pour toute commande urgente.

L'avis des CAP est demandé sur cette proposition. Un CAP indique que le délai de livraison en 24h est trop long au vu de la nécessité d'administration rapide de ce produit lorsqu'il est indiqué. Cela est une perte de chance pour le patient. S'il y avait plusieurs lieux de stockage (système de CHU relais), cela permettrait d'améliorer les délais de livraison, mais cela nécessiterait que les PUI s'organisent entre elles.

La localisation de Clermont-Ferrand est évoquée. L'ANSM précise que le dépositaire du laboratoire est situé à Clermont-Ferrand, c'est la raison de ce choix de localisation. Il semble que les dépannages de DIGIFAB soient bien connus par les PUI avec un circuit de livraison à partir de Clermont, et que cela ne pose pas de problème.

La possibilité d'étendre la date de péremption du lot de DIGIFAB actuellement sur le marché (date de péremption au 31 mai 2023) est proposée. L'ANSM précise que cette extension de péremption n'a pas été discutée avec le laboratoire à ce jour. Il pourrait être demandé aux PUI s'il leur reste des unités périmées, avec une extension de péremption associée dans les PUI à qui il en reste. Pour les PUI pour lesquelles il ne reste plus de stock, une demande de livraison serait réalisée si nécessaire.

L'ANSM tiendra les membres informés de la suite apportée à ce dossier.

## 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 |