

Direction de la Surveillance

Personne en charge : Evelyne PIERRON

**Comité scientifique permanent
« Psychotropes, stupéfiants et addictions » N°17
Séance du 23 mai 2023**

Ordre du jour

PARTIE I

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

1 Introduction

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

2 Dossiers thématiques

2.1	Présentation des signalements marquants en addictovigilance (SIMAD)	Pour discussion
-----	---	-----------------

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, etc.)	Présent sur site	Visio confé rence	Absent /excusé
Membres				
GILANTON Marie-Madeleine	Membre titulaire (asso. patients)	☐	☒	☐
MAUGEZ Marianne	membre	☐	☒	☐
MICHEL Laurent	membre	☐	☒	☐
MOREAU Cédric	membre	☐	☒	☐
DAVELUY Amélie	Membre	☐	☒	☐
DEHEUL Sylvie	Membre	☐	☒	☐
DJEZZAR Samira	Membre	☐	☒	☐
LE BOISSELIER Reynald	Membre	☐	☒	☐
MICALLEF-ROLL Joëlle	Membre	☒	☐	☐
PEYRIERE Hélène	Membre	☒	☐	☐
VICTORRI-VIGNEAU Caroline	Membre	☒	☐	☐

ANSM

DIRECTION DE LA SURVEILLANCE

BENKEBIL Mehdi	Directeur	☐	☐	☒
RICHARD Nathalie	Cheffe du pôle	☒	☐	☐
PIERRON Evelyne	Modératrice de la partie I	☐	☒	☐
BIENVENU Jean-Baptiste	Evaluateur	☒	☐	☐
EMERY-MOREL Frédérique	Evaluateur	☒	☐	☐
MOLLONEY Linda	Evaluateur	☐	☐	☒
BIDAULT Irène	Evaluateur	☐	☒	☐
CHOULIKA Sophie	Evaluateur	☒	☐	☐
PION Charlotte	Evaluateur	☒	☐	☐



Introduction

1.1 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.

2.1 Présentation du déroulé de la séance

Evelyne PIERRON, modératrice de la première 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 CEIP-A, des interactions avec les différentes directions médicales, la référente addictovigilance du pôle sécurisation, 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 les membres du CSP.

Il s'agit de la seconde et dernière 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.

HEROINE, ALUMINIUM (SILICATE D') (HEROINE)

Abus de drogue ou de médicament

Numéro SIMAD	250
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CRPV ou experts en charge	Mme Samira DJEZZAR Mme Hélène PEYRIERE

Avis du CSP

Cas isolé d'héroïne coupée au silicate d'ammonium d'après l'analyse SINTES, substance insoluble à risque thromboembolique élevé. L'utilisateur ayant eu un doute sur la qualité du produit n'a pas consommé le produit. Observation conservée comme DIVAS (Divers Autres Signaux)
Pas d'action à ce stade

Proposition :

Produit à surveiller sans action dans l'immédiat.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

COCAINE, CANNABIDIOL NON PHARMACEUTIQUE (COCAINE, CBD NON PHARMACEUTIQUE)

Abus de cocaïne - Composition atypique d'un échantillon de cocaïne (CBD comme agent de coupe)

Numéro SIMAD	246
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CRPV ou experts en charge	Mme Amélie DAVELUY Mme_M. Sylvie_Reynald DEHEUL_LE BOISSELIER

Avis du CSP

Cas atypique de présence de CBD dans un échantillon de cocaïne. L'utilisateur a été surpris par l'effet « light » procuré par la prise de cocaïne. L'analyse SINTES confirme la présence de CBD à hauteur de 17% (cocaïne retrouvée à hauteur de 40%) et écarte l'hypothèse d'une contamination. Cas conservé comme SIMAD car il est interpellant de retrouver du CBD utilisé comme agent de coupe dans de la cocaïne.

Proposition :

Cas à surveiller sans action dans l'immédiat.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

HHC, CANNABIS (HHC, CANNABIS)

Abus de drogue ou de médicament/ Effet de type ébriété/ Sensation de déréalisation

Numéro SIMAD	230
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CRPV ou experts en charge	Mme Samira DJEZZAR Mme Hélène PEYRIERE

Numéro SIMAD	234
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CRPV ou experts en charge	Mme Amélie DAVELUY Mme_M. Sylvie_Reynald DEHEUL_LE BOISSELIER

Avis du CSP

Discussion à partir de deux cas rapportés avec Hexahydrocannabinol (HHC) nouveau cannabinoïdes de synthèse

Cas 230 : consommation de HHC sous forme de gelée fournie dans une seringue à associer dans un joint avec des effets « non décrits » comparables à ceux induits par de fortes doses de cannabis.

Cas 234 : Consommation de HHC sous forme de « puff » par un mineur *qui a souhaité expérimenter le produit car tout le monde en parle sur les réseaux sociaux*. A ressenti rapidement un effet désagréable beaucoup plus fort qu'avec le cannabis, et un sentiment de déréalisation.

Depuis ces 2 cas, d'autres SIMAD avec HHC ont été remontés par les CEIP. Le HHC est vendu sous des formes très diverses (huile, résine, herbe à fumer, spray, *gummies*, e-liquide, gelée...) avec des concentrations variables d'HHC mais pouvant être élevées, par voie orale ou inhalée. La consommation de HHC médiatisée actuellement semble se répandre en France. Les effets induits semblent comparables à ceux observés avec le cannabis.

Devant l'émergence de ces SIMAD avec des effets rapportés nécessitant le recours aux urgences il a été demandé au CEIP rapporteur de l'enquête « Cannabinoïdes de synthèse » (CEIP-A de Caen) un rapport d'expertise sur HHC pour juin 2023

L'objectif de ce rapport est d'avoir des éléments pour décider d'une éventuelle classification par l'ANSM de la substance en tant que stupéfiant. Une mise à jour de l'enquête d'addictovigilance sur les cannabinoïdes de synthèse est également prévue.

Propositions :

Evaluation du risque d'abus et/ ou de dépendance du HHC, nouveau cannabinoïdes de synthèse, en circulation en France par le CEIP de Caen.

Note post-réunion : après évaluation du potentiel d'abus/ dépendance du HHC, décision le 12/06/2023 par l'ANSM du classement d'HHC et 2 de ses dérivés, le HHC-acetate et



l'hexahydrocannabinophorol sur la liste des stupéfiants, à l'instar certains autres pays en Europe.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

DCK, COCAINE, CHLORAETHYL, 3-MMC (DESCHLOROKETAMINE, COCAINE, ETHYL CHLORIDE, 3-MMC)

Troubles neurologiques - Trouble de l'équilibre SAI - Paresthésie - Comportement sexuel à haut risque

Numéro SIMAD	240
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CRPV ou experts en charge	Mme Amélie DAVELUY Mme_M. Sylvie_Reynald DEHEUL_LE BOISSELIER

Avis du CSP

Il s'agit d'un cas peu documenté de troubles neurologiques sévères avec déficit moteur des membres inférieurs et troubles de l'équilibre ayant entraîné des chutes à répétition chez un jeune homme qui pratique le *chemsex* avec usage de cathinones, dérivés de la kétamine et cocaïne en sniff depuis 10 ans. La particularité de ce cas est l'utilisation associée hebdomadaire d'aérosols de chloraéthyl ou chloroethane. Comme signalé dans le dernier rapport d'enquête d'addictovigilance relatif aux substances volatiles abusées (SVA) présenté au CSP PSA de janvier 2023, l'utilisation de ce gaz semble en recrudescence actuellement en particuliers chez les chemsexuels plus âgés,. Les effets neurologiques rapportés chez ce sujet peuvent évoquer la prise protoxyde d'azote. Il a d'ailleurs reçu une supplémentation en vitamine B12 comme recommandé dans les troubles neurologiques liés à une exposition au protoxyde d'azote alors que l'intérêt de cette supplémentation n'est pas documentée avec le chloraethyl.

Propositions :

Réactualiser le rapport d'addictovigilance sur le *Chemsex* afin de pouvoir informer les chemsexuels via notamment les associations, les CEGIDD des risques associés à l'usage répétée des substances utilisées dans ce cadre en incluant les SVA.

La mise à jour de l'enquête d'addictovigilance sur les SVA est prévue pour 2024 et inclura les données 2022 et 2023.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

ISOTONITAZENE (ISOTONITAZENE)

Abus de drogue ou de médicament

Altération de l'état de conscience

Dépression respiratoire

Numéro SIMAD	248
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CRPV ou experts en charge	Mme Joëlle MICALLEF-ROLL Mme Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Avis du CSP

Premier signalement en France par le réseau d'addictovigilance avec de l'isotonitazène, opioïde de synthèse (dérivé du benzimidazole apparenté à l'étonitazène) qui présente un risque d'overdose majeur car il est beaucoup plus puissant que l'héroïne. Cette substance fait partie de la classe émergente des substances psychoactives les « nitazènes ».

Deux autres cas graves ont été rapportés après ce 1^{er} signalement dans la région de Montpellier dont un cas de décès en lien avec l'isotonitazène (selon le résultat de l'analyse toxicologique) collecté dans le cadre de l'enquête DRAMES. Un 4^{ème} cas sans effet a été remonté suite aux résultats de l'analyse SINTES de produit. Le CAARUD de Montpellier a rapporté la circulation de la substance en Occitanie (substance provenant de l'Europe de l'Est) mais a signalé ensuite que le produit ne semblait plus circuler dans la région après l'alerte locale et régionale faite par l'ARS Occitanie et les informations qui ont circulé auprès des usagers. Pour mémoire, cette substance est classée dans la liste des stupéfiants depuis le 18/05/2021 mais il n'y a pas eu d'information faite au niveau national suite à ce classement.

Il y a eu un signalement avec métonitazène il y a un an à un autre CEIP. Le métonitazène fait partie de la même classe d'opioïde de synthèse dite des nitazènes.

Les membres du CSP considèrent que dans ce cas des messages pratiques à destination des usagers et des professionnels de santé concernés devraient être transmis afin d'informer de la puissance de la substance, de la nécessité de doubler les doses de naloxone dans les situations d'overdose et de penser à inclure la substance lors des screening des drogues. De manière générale une réflexion devrait être engagée sur la diffusion large d'une information pour inciter les usagers en cas de doute à faire analyser le produit utilisé

Propositions :

Ouvrir une enquête d'addictovigilance sur les nitazènes incluant l'isotonitazène.

Communication au plan national sur les nouveaux opioïdes de synthèse (nitazènes).

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

VALIUM 10 mg, comprimé sécable, LAMALINE, gélule, AMPHETAMINES (SANS AUTRE INFO), 6-APB, 5-(N-METHYL-2-AMINOPROPYL)BENZOFURANE, 4-HYDROXY-N-METHYL-N-ETHYLTRYPTAMINE, 4-FLUOROMETHYLPHENIDATE, 3-MMC (diazépam, caféine/paracétamol/poudre d'opium, AMPHETAMINES (SANS AUTRE INFO), 6-APB, 5-MAPB, 4-HO-MET, 4-FLUOROMETHYLPHENIDATE, 3-MMC)

Abus de substance

Numéro SIMAD	243
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CRPV ou experts en charge	Mme Amélie DAVELUY Mme_M. Sylvie_Reynald DEHEUL_LE BOISSELIER

Avis du CSP

Poly-consommation pluri-hebdomadaire de nouveaux produits de synthèse dont le 4-hydroxy-N-méthyl-N-éthyltryptamine (4-HO-Met) sniffé ayant favorisé la décompensation d'une pathologie psychiatrique préexistante. Il s'agit d'un dérivé de la tryptamine dont l'utilisation semble croissante sur le territoire français. Par conséquent l'ouverture d'une enquête d'addictovigilance semble nécessaire.

Proposition :

Mise en place d'une enquête d'addictovigilance sur les tryptamines.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

TOLUENE (TOLUENE)

Décès

Numéro SIMAD	241
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CRPV ou experts en charge	Mme Joëlle MICALLEF-ROLL Mme Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Avis du CSP

Cas de décès survenu dans un contexte auto-érotique avec flacon de toluène retrouvé à proximité.

L'usage abusif du toluène dans un contexte récréatif a été identifié dans le dernier rapport d'enquête sur les substances volatiles abusées (SVA) daté d'octobre 2022.

Proposition :

Cas à surveiller sans action immédiate. Poursuite de la surveillance des substances volatiles abusées dans le cadre de l'enquête.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

CANNABIS (CANNABIS)

Réaction de sevrage au cannabis/Épisode psychotique

Numéro SIMAD	239
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CRPV ou experts en charge	Mme Samira DJEZZAR Mme Hélène PEYRIERE

Avis du CSP

Episode psychotique aigu (hallucinations accoustico-verbales, idées délirantes anxiété) rapporté après arrêt brutal de la consommation importante de cannabis chez un jeune de 17 ans. Les effets auraient régressé à la reprise de cannabis. Le jeune rapporte une récurrence de ces effets à chaque interruption de cannabis. Evolution favorable sous neuroleptiques et benzodiazépines.

Le dossier est trop succinct pour pouvoir être analysé précisément (date précise de survenue des hallucinations, contexte du sevrage brutal en cannabis, ...). Il pourrait s'agir d'une psychose débutante avec aggravation des symptômes avec le cannabis. Le patient pourrait également avoir pris des cannabinoïdes de synthèse susceptibles de donner ce type d'effets.

Proposition :

Cas à surveiller : pas d'action à ce stade à partir de ce cas peu documenté. L'enquête d'addictovigilance sur le cannabis devrait être mise à jour. Un focus sur ce type d'effet pourra être fait lors de la mise à jour de l'enquête.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

KRATOM (*Mitragyna speciosa*)

Crise tonico-clonique généralisée

Numéro SIMAD	235
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CRPV ou experts en charge	Mme Joëlle MICALLEF-ROLL Mme Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Avis du CSP

Crise tonico-clonique compliquée d'une chute quelques minutes après l'ingestion de Kratom (*Mitragyna speciosa*). Premier cas rapporté dans la BNPV mais effet attendu car déjà décrit dans la littérature scientifique et compte-tenu des propriétés pharmacologiques de la mitragyne et ses dérivés (opioïde, sérotoninergique et noradrénergique). Plus que l'effet rapporté c'est la banalisation des risques liés à l'usage de ce produit qui questionne. Pour mémoire, le Kratom, la mitragyne et la 7-hydroxy mitragyne ont été classés sur la liste des psychotropes le 23/12/2019.

Proposition :

Produit à surveiller sans action immédiate.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

PROTOXYDE D'AZOTE (CARTOUCHE POUR SIPHON), COCAINE, BENZODIAZEPINE (SANS AUTRE INFO)

Exposition à une drogue ou à un médicament au cours de la grossesse, Dysmorphie faciale, Hémorragie subépendymaire, homocystéine sanguine augmentée, Vitamine D diminuée, Anémie, Leucopénie, Thrombocytose,

Numéro SIMAD	247
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	GROSS
CRPV ou experts en charge	Mme Samira DJEZZAR Mme Hélène PEYRIERE

Avis du CSP

Premier cas rapporté d'expositions répétées quotidiennes et en quantité importante au protoxyde d'azote au cours d'une grossesse avec prise concomitante d'autres substances par la mère (crack, cannabis, benzodiazépine, tabac, pas d'alcool). Naissance à 37 semaines d'aménorrhées suite à une rupture de membrane d'un nouveau-né présentant une dysmorphie faciale avec rétrognatisme et un philtrum épais. l'examen neurologique à la naissance est sans anomalie pour l'âge corrigé. L'échographie transfontanellaire montre une hémorragie subependymaire bilatérale. L'IRM à un mois montre un discret défaut de myélinisation. Le nouveau-né présente par ailleurs une anémie persistante et une thrombocytose. Le taux plasmatique d'homocystéine est très élevé chez le nouveau-né et la mère.

Aucun autre cas avec une exposition importante au protoxyde d'azote ou exposition non médicale au cours de la grossesse n'a été identifié en particuliers dans la littérature scientifique. Selon le dernier rapport d'enquête d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote, la prévalence de la consommation de protoxyde d'azote à visée récréative est croissante chez les jeunes et en particulier chez les jeunes femmes en âge de procréer suggérant qu'il y a probablement d'autres cas d'exposition au protoxyde d'azote au cours de la grossesse ou que cette situation peut survenir sans que le gynécologue soit informé de ces consommations.

La cellule grossesse de l'ANSM a partagé les données disponibles sur les risques liés à l'exposition au protoxyde d'azote au cours de la grossesse.

Pour ce qui concerne le protoxyde d'azote médicament utilisé comme gaz anesthésique (adjuvant d'autres anesthésiques dans l'anesthésie générale) ou comme antalgique, en mélange équimolaire avec l'oxygène (MEOPA), on dispose d'un nombre important de données collectées chez des femmes enceintes (plus de 1000 grossesses exposées au protoxyde d'azote au cours du premier trimestre). Dans ces conditions d'exposition ponctuelle au protoxyde d'azote in utero, Il n'a pas été mis en évidence d'effet malformatif ni de toxicité fœtale ou néonatale associée à l'exposition du protoxyde d'azote au cours de la grossesse chez l'enfant de mère exposée.

Pour ce qui concerne les femmes exposées au protoxyde d'azote dans le cadre professionnel en cours de leur grossesse, quelques études de l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) évoquent un sur-risque de fausse-couche. Ces études comportent un certain nombre de biais en particuliers l'absence de prise en compte d'autres facteurs de risque de fausses-couches, âge, tabac, fatigabilité du poste...).

L'ensemble de ces données sont rassurantes pour la grossesse et l'enfant de mère exposée l'utilisation médicale et ponctuelle du protoxyde d'azote pendant la grossesse. En revanche il n'existe pas à ce jour de données disponibles sur les risques pour le fœtus / le nouveau-né de mère ayant eu un usage abusif de protoxyde d'azote au cours de la grossesse.

A ce stade il apparaît important d'informer les gynécologues, sages-femmes, médecins addictologues et médecins généralistes de ce cas même si aucune conclusion ne peut être faite actuellement, sur le risque malformatif/foetotoxique du protoxyde d'azote sur la base d'un cas et compte-tenu des poly-consommations de la mère. Cependant le protoxyde d'azote à forte dose a un tropisme neurologique (complications neurologiques observés avec exposition répétée et à forte dose au protoxyde d'azote). Il s'agit également de penser à interroger les femmes lors des consultations de suivi de grossesse sur leurs consommations en général et de penser à interroger éventuellement les femmes sur une consommation de protoxyde d'azote. L'idée de mettre en place un « registre » recueillant de façon prospective l'évolution des grossesses exposées au protoxyde d'azote rapportées a été évoquée mais semble difficile à mettre en place.

Le protoxyde d'azote faisant l'objet d'un suivi rapproché d'addictovigilance, il est proposé que le prochain rapport d'enquête fasse un focus sur les expositions pendant la grossesse.

Propositions :

Demander au CEIP-A de Nantes rapporteur de l'enquête d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote de faire un focus grossesse dans le prochain rapport d'enquête

Communication auprès des sages-femmes, gynécologues, médecins addictologues et médecins généralistes de ce cas en précisant l'absence d'autres données sur le risque malformatif/ foetotoxique/néonatal dans le cas d'expositions au protoxyde d'azote non médicales « récréatives » à forte dose en leur demandant de notifier les cas d'exposition au protoxyde d'azote in utero similaires

Lors d'une prochaine communication sur les réseaux sociaux sur le protoxyde d'azote ciblant les jeunes, ajouter des informations concernant la grossesse, notamment l'intérêt d'une contraception efficace chez les femmes en activité génitale.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.



Abréviations

ANSES :	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
CARRUD :	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues
CEIP-A :	Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance
CeGGID	Centres Gratuits d'Information, de Dépistage et de Diagnostic
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