

Direction : SURVEILLANCE
Pôle : Gestion du signal
Modérateur: Evelyne PIERRON

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

Psychotropes, stupéfiants et addictions

Formation restreinte SIMAD

Ordre du jour de la séance du 26 septembre 2023

Points prévus à l'ordre du jour		Pour information/avis/adoption
1.	Introduction	
1.1	Point sur les déclarations publiques d'intérêt et les situations de conflit d'intérêt	pour information
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Revue des signalements marquants en addictovigilance	pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Présentiel / Webconférence	Absent / excusé
Membres				
BALANA Marie-Laurence	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
BALLAY Alain	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
BERTIN Célian	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
BOUCHER Alexandra	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
FOUILHE SAM-LAI Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
GIBAJA Valérie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
GRANIER Jean-Maxence	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
LAPEYRE-MESTRE Maryse	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
MAUGEZ Marianne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
PAILLOU-JOSEPH Virginie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
PAIN Stéphanie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directrice	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
LAFOREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice-adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
POROKHOV Béatrice	Conseillère de la direction	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
Pôle Gestion du signal				
BIDAULT Irène	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
MABANZA Julien	Apprenti	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation				
CHOULIKA Sophie	Référente addictovigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
Pôle Pilotage				
PION Charlotte	Évaluatrice pilotage expertise et réseau addictovigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
Equipe Projet Cannabis médical				
RICHARD Nathalie	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

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

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.

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance pilote du 23 mai 2023

Il s'agit de la première séance de la formation restreinte SIMAD. L'adoption du compte-rendu du 23 mai 2023 a été effectuée par mail sur la base du retour d'information des membres du CSP de la séance pilote.

Dossiers

2.1 Revue des Signaux marquants en addictovigilance (SIMAD)

MDMB-BUTINACA (MDMB-BUTINACA)

Abus de drogue ou de médicament/ Intoxication par une drogue illicite/ Obnubilation/ Agitation/ Confusion mentale

Numéro SIMAD	288
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Maryse LAPEYRE-MESTRE Mme Stéphanie PAIN

H4-CBD (H4-CBD)

Abus de drogue ou de médicament - Décompensation psychiatrique - Hallucinations auditives et visuelles

Numéro SIMAD	291
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Maryse LAPEYRE-MESTRE Mme Stéphanie PAIN

PETE TON CRANE CANNABINOÏDE,MDA-19,ADB-BUTINACA,5C-MDA-19 (PETE TON CRANE CANNABINOÏDE,MDA-19,ADB-BUTINACA,5C-MDA-19)

Abus de drogue ou de médicament - Tension - Agressivité - Paranoïa - Tachycardie

Numéro SIMAD	281
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Maryse LAPEYRE-MESTRE Mme Stéphanie PAIN

Avis du CSP

Discussion à partir de trois cas concernant des nouveaux cannabinoïdes de synthèse (CS) :

- cas 288 : homme retrouvé par terre confus, agité, avec mydriase après consommation de MDMB-BUTINACA par voie inhalée. En consommerait depuis 1 an de façon répétée sous forme de poudre diluée dans un e-liquide. Cannabinoïde de synthèse arrivé en Europe en 2023 et classé comme stupéfiant depuis 2019 (dérivé du 3 carboxamide indazole).
- cas 291 : attaque de panique avec sensation de mort imminente, agitation, éléments délirants, idées suicidaires puis hallucinations visuelles et auditives rapportés quelques heures après la consommation pour la 1^{ère} fois de H4-CBD (*a priori* inhalé). L'utilisateur a été pris en charge à

l'hôpital et l'évolution a été lentement favorable sous traitement symptomatique. Il s'agit du 1^{er} cas rapporté sur le territoire français avec cette substance.

-cas 281 : crise de paranoïa, agressivité, tachycardie chez un adolescent après avoir inhalé avec sa cigarette électronique du e-liquide contenant du « Pete ton crâne » (cannabinoïde de synthèse (CS)) Il est un consommateur habituel de cannabis et de ce CS. L'analyse d'un échantillon du e-liquide acheté via Snapchat a identifié 2 autres cannabinoïdes de synthèse le MDA-19 et le MDA-19 pentyl- analogue.

Proposition :

Prise en compte de ces cas dans la mise à jour du rapport d'enquête sur les cannabinoïdes de synthèse prévu. La mise à jour du rapport permettra d'avoir des éléments pour évaluer le risque d'abus et/ou de dépendance de ces nouveaux CS.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

MDMB-4EN-PINACA,ADB-BUTINACA (MDMB-4EN-PINACA,ADB-BUTINACA)

Agitation - Sensation de chaleur - Abus de plusieurs substances

Numéro SIMAD	292
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Maryse LAPEYRE-MESTRE Mme Stéphanie PAIN

Avis du CSP

Patient d'une quarantaine d'années venu dans un CAARUD très agité, confus avec sensation de malaise après la consommation (injection) d'un produit vendu comme de l'héroïne. Il est un consommateur habituel d'héroïne. L'analyse SINTES d'un produit acheté la veille au même endroit, de même aspect et apporté par un autre usager la veille avait identifié de l'héroïne adultérée avec 2 cannabinoïdes de synthèse (CS) ADB-BUTINACA et MDMB-4EN-PINACA. Ce cas fait partie d'un cluster rapporté dans les départements 92 et 93 de cas avec de l'héroïne adultérée avec des cannabinoïdes de synthèse ou avec des cannabinoïdes de synthèse vendus comme de l'héroïne mais n'en contenant pas. Ce signalement a été géré dans le cadre de la procédure « Signal Drogues¹ ». Il a été traité par le CEIP de Paris et l'ARS Ile-de-France qui ont communiqué auprès des acteurs locaux (CSAPA, CAARUD, urgentistes, SAMU) sur la variabilité de l'héroïne qui a été vendue dans ces deux départements et qui contient aussi parfois d'autres substances comme les CS et incitant à utiliser la naloxone et à conserver le produit pour analyse.

Proposition :

Pas d'autres actions à proposer à ce stade.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

¹ <https://www.ofdt.fr/publications/collections/methode/guide-methodologique-sintes/> Le Système d'identification national des toxiques et des substances (SINTES) recueille des informations sur la composition chimique des produits circulants, piloté par l'OFDT. Il permet la collecte de produits auprès d'usagers fréquentant des structures d'accueil en addictologie ou d'autres structures médicosociales. Les produits sont ensuite analysés en laboratoire. Les données collectées contribuent aux systèmes d'alerte sanitaire national (Signal drogues) ou européen (Early Warning System).

Cocaïne rose : association MDMA,DCK (MDMA,DESCHLOROKETAMINE)

CLUSTER 4 cas : Abus de plusieurs drogues - Incapacité ambulatoire - Hallucinations visuelles - Tableau transitoire associant incapacité à bouger - Troubles de l'élocution

Numéro SIMAD	264
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Nathalie FOUILHE M. Célian BERTIN

Cocaïne rose : association MDMA,KETAMINE (MDMA,kétamine)

Abus de drogue ou de médicament/ Sensation de brûlure/ Hallucinations

Numéro SIMAD	287
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Nathalie FOUILHE M. Célian BERTIN

Cocaïne rose : association MDMA,KETAMINE (MDMA,kétamine)

Hallucinations

Numéro SIMAD	253
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Nathalie FOUILHE M. Célian BERTIN

Avis du CSP

Discussion à partir d'un cluster et de 2 cas concernant la « cocaïne rose », mélange de kétamine et de MDMA.

-cas 264 : cluster de 4 cas de consommation de « cocaïne rose » en sniff ayant entraîné des troubles dissociatifs d'intensité variable et des troubles de l'élocution ;

-cas 287 et 253 : Consommateurs réguliers de « cocaïne rose » qui présentent des hallucinations et des brûlures de la cavité buccale.

Les analyses SINTES disponibles retrouvent pour ces cas un mélange de MDMA et de kétamine en quantités variables mais aucune trace de cocaïne. L'utilisation de ce mélange semble s'amplifier (notamment en région Auvergne-Rhône-Alpes) et se fait souvent à l'insu des usagers qui pensent se procurer de la cocaïne. La mise en place d'une enquête spécifique « cocaïne rose » ne semble pas adaptée.

L'intégration de ces cas dans l'enquête MDMA et kétamine a été évoquée mais non retenue.

Propositions :

-Majoration du niveau de risque de SRF en SRM pour le cluster de cas 264 et le cas 287.

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

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

COCAINE (COCAINE)

CLUSTER de 3 cas : Dépendance - Méningite bactérienne - Empyème cérébral - Thrombophlébite

Numéro SIMAD	254
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Nathalie FOUILHE M. Célian BERTIN

Avis du CSP

Il s'agit de cinq cas d'empyèmes cérébraux graves en un an rapportés dans un service d'infectiologie d'un CHU après consommation de cocaïne et éventuellement de kétamine sniffée chez des jeunes de 20 à 40 ans ; les consommateurs présentaient une sinusite lors de l'admission. Le notificateur se pose la question d'une augmentation de ces complications infectieuses et ces cas ont été transmis comme SIMAD pour « amplification du signal »

Le binôme CEIP-A qui a expertisé ce cluster ne considère pas ces cas comme répondant à la définition d'un « SIMAD » car il s'agit d'un effet attendu et d'un problème lié au mode de consommation plutôt qu'à la substance. L'amplification d'un nombre de signalements localement d'un effet attendu ne constitue pas un signal et ne permet pas de conserver ces cas en SIMAD.

Il est proposé de garder ces cas en mémoire comme « fait marquant » et de surveiller l'éventuelle survenue d'amplification du nombre de cas similaires dans d'autres régions/ CHU.

Proposition :

SIMAD non retenu. Cas à garder en mémoire.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

5-METHYLETHYLONE (5-METHYLETHYLONE)

Abus de drogue ou de médicament - Délire de persécution - Hallucination - Insomnie - Asthénie

Numéro SIMAD	283
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Valérie GIBAJA Mme Alexandra BOUCHER

Avis du CSP

Trouble délirant avec hallucinations, sentiment de persécution, symptômes de dépression chez un homme d'une cinquantaine d'années nécessitant une prise en charge aux urgences. La cathinone 5-méthyléthylone est retrouvée dans les urines du patient.

Notion d'arnaque évoquée pour ce cas, l'utilisateur semblant ignorer la présence de cette cathinone.

Demande de majoration du niveau de risque en SRM en lien avec le cas SIMAD 280 qui rapporte la même problématique d'effets psychiatriques sévères avec une autre cathinone.

Propositions :

- Majoration du niveau de risque de SRF en SRM.
- Demande de focus sur les effets indésirables psychiatriques dans le prochain rapport d'enquête sur les cathinones.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

ALPHA-PIHP (ALPHA-PIHP)

Abus de drogue ou de médicament - Tentative de suicide - Hallucinations - Paranoïa

Numéro SIMAD	280
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Valérie GIBAJA Mme Alexandra BOUCHER

Avis du CSP

Survenue d'hallucinations, d'un épisode délirant avec paranoïa, d'idées suicidaires conduisant à une tentative de suicide rapportés chez un consommateur d'alpha-PIHP fumé (2,5 g/ jour) ayant des troubles bipolaires et des addictions multiples (crack, kétamines, MDMA, speed, LSD, ecstasy). Effets anxiolytiques et de substitution recherchés avec cette nouvelle cathinone de synthèse en circulation en Europe depuis 2016.

Il s'agit du 1er cas rapporté avec alpha-PIHP en France; des cas de décès ont été rapportés dans d'autres pays. Cette substance est non classée au niveau international comme stupéfiant mais elle l'est au niveau national.

Les membres du CSP sont d'accord avec le niveau de risque moyen pour ce premier cas rapporté en France.

Ce cas est en lien avec les cas d'effets indésirables psychiatriques rapportés avec les cathinones comme précédemment avec la 4-méthyl-éthylone.

Proposition :

Focus sur les risques de troubles psychiatriques dans le prochain rapport d'enquête sur les cathinones.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

MEPHEDRONE,4-MEC,3-MMC (MEPHEDRONE,4-MEC,3-MMC)

Abus de substance - Hypertension artérielle pulmonaire toxique

Numéro SIMAD	242
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Valérie GIBAJA Mme Alexandra BOUCHER

Avis du CSP

Il s'agit d'un cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) diagnostiquée en 2022 chez un patient ayant consommé de façon répétée des cathinones pendant plusieurs années (de 2017 à 2019) sans prise déclarée d'autres drogues ou de produits coupe-faims. L'étiologie toxique de l'HTAP est fortement suspectée.

Le centre de référence coordonnateur des HTAP (Service de pneumologie APHP. Université Paris-Saclay, Hôpital Bicêtre), n'a pas connaissance d'autres cas d'HTAP liée à une consommation de cathinones, et il n'y a pas de cas publiés dans la littérature. Compte-tenu des propriétés amphétamine-like des cathinones (), le lien avec les cathinones semble possible sur le plan pharmacologique. Du fait de « l'explosion » actuelle de la consommation de cathinones, ce signal nécessite d'être investigué et pourrait aboutir si le risque d'HTAP avec les cathinones est objectivé vers une communication auprès des pneumologues. A court terme, il est proposé de se rapprocher du CEIP-A en charge du suivi des cathinones pour savoir s'il existe des données cliniques/*in vivo* et obtenir un avis d'expert sur une plausibilité pharmacologique. Il est également discuté la faisabilité d'une requête au niveau du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) qui ne semble pas possible du fait de l'absence de code spécifique pour les cathinones.

Stimuler la remontée de ces cas, si d'autres cas devaient être signalés, un focus serait à envisager sur les HTAP dans le prochain rapport d'enquête sur les cathinones.

Proposition :

Se rapprocher du CEIP-A en charge de l'enquête sur les cathinones pour échanger sur ce cas investiguer à partir des données disponibles le risque d' HTAP

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

Abréviations

ANSES :	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR :	Amélioration du service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé
BNPV :	Base nationale de pharmacovigilance
CAARUD :	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
CS :	Cannabinoïdes de synthèse
CSP :	Comité Scientifique Permanent
DGCCRF :	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DMM :	Direction Médicale Médicament
DMI :	Demande de modification de l'information relative aux données pharmacologiques et cliniques de l'AMM
DP :	Direction produit de l'ANSM
DPI :	Déclarations publiques d'intérêts
DRAMES :	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances
EDND :	European Database on New Drugs
EI :	Effet indésirable
EM :	Erreur médicamenteuse
EMA :	European medicines agency
EMCDDA :	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
EVDAS :	Détection automatisée du signal dans la base EudraVigilance (EVDAS)
FDA :	Food and Drug Administration
GIS EPI-PHAR:	Groupement d'intérêt scientifique en épidémiologie des produits de santé
HAS	Haute Autorité de Santé
HLGT:	High Level Group Term level of MedDRA
HLT :	High Level Term level of MedDRA
MEdDRA :	Medical Dictionary for Regulatory Activities ou dictionnaire médical des affaires réglementaires.
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PRAC :	Pharmacovigilance risk assessment committee (à l'EMA)
PSUR :	Periodic safety update report



PSA:	Psychotropes Stupéfiants Addictions
PSUSA :	Periodic safety update report single assessment
PV :	Pharmacovigilance
PT :	Preferred term of MedDRA
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
SIMAD :	Signal Marquant en Addictovigilance
SINTES :	Système d'identification national des toxiques et des substances
SMQ :	Standardized MedDRA Queries
SOC :	System Organ Class
SRF :	Signal de risque faible
SRM :	Signal de risque moyen
SRI :	Signal de risque important