

Direction : SURVEILLANCE
Pôle : Gestion du signal
Personne en charge : Evelyne PIERRON

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

Psychotropes, stupéfiants et addictions Formation restreinte SIMAD

Ordre du jour de la séance du 21 novembre 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
1.2	Adoption de la séance du 26 septembre 2023	pour adoption
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"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
BALLAY Alain	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
BERTIN Célian	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
BOUCHER Alexandra	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
MAUGEZ Marianne	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
PAILLOU-JOSEPH Virginie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
PAIN Stéphanie	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
Pôle Gestion du signal				
BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<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"/>
Pôle Pilotage				
PION Charlotte	Évaluatrice pilotage expertise et réseau addictovigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
Cellule Grossesse				
BERBAIN Thomas	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<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 signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour.

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 26 septembre 2023

Pas de commentaires ou corrections proposés. Le relevé d'avis de la séance du 26 septembre 2023 est adopté.

Dossiers

2.1 Revue des signalements marquants en addictovigilance (SIMAD)

ISOTONITAZENE (ISOTONITAZENE)

Abus de drogue ou de médicament SAI - Suspicion de falsification de produit - Effet puissant

Numéro SIMAD	255
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Maryse LAPEYRE-MESTRE Mme Stéphanie PAIN

ISOTONITAZENE (ISOTONITAZENE)

Décès SAI / Effet puissant

Numéro SIMAD	272
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Nathalie FOUILHE M. Célian BERTIN

Avis du CSP

Discussion conjointe à partir de deux cas (idcas 255 + idcas 272) impliquant de l'isotonitazène, faisant partie d'un cluster de signalements rapportés par le même CEIP-A :

-idcas 255 : usager habituel d'héroïne qui rapporte des « effets très forts » après la consommation en sniff d'un produit vendu comme de l'héroïne, qui s'est avéré contenir de l'isotonitazène. Demande de majoration du niveau de risque.

-idcas 272 : usager de drogues retrouvé décédé sur la voie publique. L'autopsie a retrouvé de nombreux points d'injection, et de l'isotonitazène a été identifié en post-mortem dans le sang du sujet.

Ce cluster a été déclaré en région Occitanie en mars 2023. Depuis, il a été rapporté des cas avec d'autres composés de la famille des nitazènes dans d'autres régions de France (notamment à Lyon et à la Réunion où la substance n'a pas été identifiée mais il s'agit de nitazène). Il s'agit de drogues de synthèse récentes, dont les effets sont plus puissants que l'héroïne, et qui sont difficiles à détecter par les laboratoires d'analyse car nécessitant une recherche spécifique. Comme pour un des cas présentés, l'utilisateur n'est pas toujours informé de la présence de cette substance dans l'héroïne et de ses effets puissants qu'ils identifient *a posteriori*.

Ce cluster a fait l'objet en mars 2023 d'une communication au niveau régional par l'ARS Occitanie auprès des services hospitaliers, des CAARUD et des CSAPA.

En plus de l'enquête sur les nitazènes débutée en mai 2023 suite à la discussion en CSP SIMAD (dont le rapport du CEIP-A de Lyon est attendu pour le 1^{er} semestre 2024), les discussions en séance ont également porté sur la nécessité de communiquer au niveau national auprès des parties prenantes (services hospitaliers d'urgence, CAARUD, laboratoires d'analyse, etc.) sur les risques liés à cette substance et la nécessité de détecter et d'analyser

les échantillons à la recherche de ces substances. La communication pourrait se faire en collaboration avec les différents acteurs impliqués sur les drogues dans le cadre de la procédure Signal Drogue.

Propositions :

- majoration du niveau de risque de SRF en SRM pour le cas 255 ;
- envisager des modalités de communication sans attendre les résultats de l'enquête d'addictovigilance (bulletin d'addictovigilance) ;
- contacter la Compagnie Nationale des biologistes et analystes experts (CNBAE) pour discuter d'une communication conjointe sur le dépistage de ces substances ;
- proposer une communication plus large lorsqu'un signal est détecté en région.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

THCP (TETRAHYDROCANNABIPHOROL)

Usage récréatif de drogue - Céphalées - Attaque de panique - Sensation de vertiges - Soif - Fatigue - Vision floue

Numéro SIMAD	309
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Valérie GIBAJA Mme Alexandra BOUCHER

THCP,HHCP (TETRAHYDROCANNABIPHOROL,HHCP)

Abus de drogue ou de médicament

Numéro SIMAD	312
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Valérie GIBAJA Mme Alexandra BOUCHER

THCP,THC (DELTA-9),HHCP,CANNABIGEROL,CANNABIDIOL NON PHARMACEUTIQUE,CANNABICITRAN (TETRAHYDROCANNABIPHOROL,THC (DELTA-9),HHCP,CANNABIGEROL,CBD NON PHARMACEUTIQUE,CANNABICITRAN)

Somnolence - Sensation d'état anormal - Mydriase

Numéro SIMAD	315
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Valérie GIBAJA Mme Alexandra BOUCHER

CANNABIGEROL,CANNABIDIOL NON PHARMACEUTIQUE (CANNABIGEROL,CBD NON PHARMACEUTIQUE)

Consommation récréative de substances

Numéro SIMAD	325
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Valérie GIBAJA Mme Alexandra BOUCHER

Avis du CSP

Discussion conjointe de 4 cas (idcas 309 + idcas 312 + idcas 315 + idcas 325) de consommation de THCP (tétrahydrocannabiphorol, nouveau cannabinoïde de synthèse).

Le THCP est un produit en vente libre, dont la consommation a augmenté depuis le classement sur la liste des stupéfiants du HHC (hexahydrocannabinol) en juin 2023. Les consommateurs habituels de HHC rapportent cependant des effets beaucoup plus puissants et désagréables avec le THCP qu'avec le THC.

Discussion de la majoration du niveau de risque de ces cas de SRF en SRM du fait de la gravité de certains effets rapportés ou du potentiel de pharmacodépendance.

Une enquête d'addictovigilance sur les cannabinoïdes de synthèse est en cours et menée par le CEIP-A de Caen. Les résultats doivent être présentés au CSP Psychotropes, stupéfiants et addictions - Formation restreinte Expertise du 21/11/2023. Il a été constaté depuis 2017 une augmentation et une accélération du nombre de cas impliquant des cannabinoïdes de synthèse, parfois graves, avec des effets indésirables inattendus et plus importants qu'avec le cannabis. Les usages se diversifient (vapotage, ...) et de nouvelles substances comme le THCP ont été identifiées.

Il a également été mis en évidence le besoin d'information des acteurs de terrain et la nécessité d'alerter les consommateurs sur ces cannabinoïdes de synthèse.

Propositions :

- majoration des niveaux de risque de SRF en SRM ;
- en attente de la présentation et discussion des résultats de l'enquête sur les cannabinoïdes de synthèse au CSP Psychotropes, stupéfiants et addictions - Formation restreinte Expertise du 21/11/2023.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

POPPERS (POPPERS)

Thrombose veineuse profonde - Embolie pulmonaire - Anémie hémolytique due à un déficit en G6PD - Méthémoglobinémie - Thromboses multiples

Numéro SIMAD	293
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Maryse LAPEYRE-MESTRE Mme Stéphanie PAIN

POPPERS (POPPERS)

CLUSTER de 6 cas / Abus de drogue ou de médicament - Saturation en oxygène diminuée - Anémie

Numéro SIMAD	320
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Valérie GIBAJA Mme Alexandra BOUCHER

Avis du CSP

Discussion conjointe de deux SIMAD (idcas 293 + idcas 320) impliquant du poppers :

- idcas 293 : homme dans la cinquantaine, avec une BPCO. Aggravation de la dyspnée dans un contexte d'utilisation festive et répétée de poppers depuis quelques temps. Devant ce tableau d'insuffisance respiratoire, diagnostic d'une thrombose veineuse profonde bilatérale et d'une embolie pulmonaire biatérale, avec un taux de méthémoglobine élevée (signe d'une intoxication au poppers) ;
- idcas 320 : cluster de 6 cas d'intoxications (cyanose, désaturation, ...) au poppers, dont un cas de décès (consommation *a priori* accidentelle d'un demi flacon de poppers).

Des membres ont rapporté une tendance à l'augmentation des cas déclarés impliquant du poppers. Les discussions ont porté sur la nécessité de mettre à jour les données de l'enquête sur les poppers (dont les derniers résultats datent de 2017), avec une revue de tous les cas des CEIP-A, et si possible des cas des CAP.

Il pourra être discuté dans le cadre de cette enquête la nécessité de communiquer sur les risques liés à la prise de poppers auprès des consommateurs de ce produit en vente libre.

Proposition :

Mise à jour de l'enquête addictovigilance sur les poppers par le CEIP-A de Lille.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

CANNABIS (CANNABIS)

Retard de croissance intra-utérin - AVC - Convulsions post-accident vasculaire cérébral

Numéro SIMAD	318
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Maryse LAPEYRE-MESTRE Mme Stéphanie PAIN

Avis du CSP

Ce cas rapporte la survenue d'un AVC néonatal chez un nouveau-né (avec retard de croissance intra-utérine (RCIU) associé) né d'une mère consommatrice de cannabis, y compris pendant la grossesse.

Si le risque de RCIU lors de la consommation de cannabis pendant la grossesse est connu, il n'existe pas de données sur l'association entre exposition au cannabis in utero et la survenue d'un AVC néonatal. Il s'agit d'une pathologie grave et rare en néo-natalogie.

Il manque des éléments dans ce cas permettent d'imputer le rôle du cannabis dans cet AVC : le CEIP-A notificateur du cas va être contacté pour documenter le cas (notamment sur les conditions de l'accouchement, et sur la consommation de cannabis au moment de l'accouchement).

Une enquête d'addictovigilance est en cours sur le cannabis (CEIP-A de Poitiers). Dans le dernier rapport, un focus a été fait sur les effets indésirables du cannabis chez la femme enceinte, le fœtus et l'enfant. Peu de cas rapportant des effets en lien avec une exposition au cannabis pendant la grossesse ont été notifiés, et ne mettent pas en évidence d'autres cas similaires.

Proposition :

Demander au CEIP-A notificateur de compléter le cas.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

PROTOXYDE D'AZOTE (BONBONNE) (PROTOXYDE D'AZOTE (CARTOUCHE POUR SIPHON))

Abus de drogue ou de médicament - Catatonie

Numéro SIMAD	300
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Valérie GIBAJA Mme Alexandra BOUCHER

Avis du CSP

Il s'agit d'un cas de syndrome catatonique rapporté chez une jeune femme consommatrice de quantité importantes de protoxyde d'azote avec une hyperhomocystéinémie. L'évolution a été rapidement favorable avec l'administration de vitamine B12. Cet effet indésirable n'a pas été rapporté à ce stade dans le cadre du suivi d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote.

Un article de la littérature datant de 2019 rapporte un cas de catatonie survenu après la consommation de MEOPA (spécialité médicamenteuse à base de protoxyde d'azote et d'oxygène).

La discussion a porté sur la majoration du niveau de risque de SRM en SRI. Ce risque sera évalué dans le cadre de la mise à jour du rapport d'enquête protoxyde d'azote.

Propositions :

- majoration de niveau de risque de SRM en SRI ;
- suivi des cas de catatonie dans le cadre de l'enquête d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

COCAINE (COCAINE)

Abus de drogue ou de médicament SAI – Embolie pulmonaire – Hypoxie – Insuffisance cardiaque aiguë

Numéro SIMAD	286
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CEIP-A ou experts en charge	Mme Nathalie FOUILHE M. Célian BERTIN

Avis du CSP

Ce cas concerne un usager dans la cinquantaine retrouvé décédé sur la voie publique : l'autopsie réalisée a retrouvé une embolie pulmonaire massive, et l'analyse toxicologique a détecté une dose importante de cocaïne et son métabolite dans le sang.

Même s'il s'agit d'un effet grave, le risque de thrombose n'est pas un nouvel effet indésirable rapporté avec la cocaïne mais il reste rare. L'expérience de terrain des usagers et des professionnels montre que le risque d'embolie pulmonaire est connu, mais il s'agit plus d'embolies septiques ou des embolies de corps étrangers liés à l'injection.

D'autres cas ont été retrouvés dans l'enquête DRAMES, mais les résultats d'autopsie ne sont pas systématiquement disponibles.

Il a été proposé une mise à jour de l'enquête d'addictovigilance sur la cocaïne par le CEIP-A de Montpellier, notamment du fait d'une augmentation de la diffusion de la consommation de cocaïne. Différentes autres problématiques pourraient faire l'objet de focus dans le cadre de cette enquête (cas graves, risques liés à l'usage pendant la grossesse).

Proposition :

Mise à jour de l'enquête cocaïne par le CEIP-A de Montpellier.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

Abréviations

ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS :	Agence régionale de santé
ASMR :	Amélioration du service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé
ATU :	Autorisation temporaire d'utilisation
BNPV :	Base nationale de pharmacovigilance
B/R :	Rapport bénéfice-risque d'un médicament (rapport efficacité versus sécurité du médicament)
CAARUD :	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
CAP :	Centre antipoison
CEIP-A :	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance
CM :	Cas marquant
CMDh :	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (à l'EMA).
CNOP :	Consile National de l'Ordre des Pharmaciens
CORRUSS :	Centre opérationnel de régulation et de réponses aux urgences sanitaires et sociales de la DGS
CRPV :	Centre régional de Pharmacovigilance
CSAPA :	Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
DGS :	Direction générale de la Santé
DMI :	Demande de modification de l'information relative aux données pharmacologiques et cliniques de l'AMM
DMM :	Direction médicale médicament de l'ANSM
EI :	Effet indésirable
EM :	Erreur médicamenteuse
EMA :	European medicines agency
EMM :	erreur médicamenteuse marquante
EVDAS :	Détection automatisée du signal dans la base EudraVigilance (EVDAS)
FDA :	Food and Drug Administration
GIS EPI-PHAR:	Groupement d'intérêt publique Expertise publique 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
PE :	Précautions d'emploi
PRAC :	Pharmacovigilance risk assessment committee (à l'EMA)
PSUR :	Periodic safety update report
PSUSA :	Periodic safety update report single assessment
PV :	Pharmacovigilance
PT :	Preferred term of MedDRA
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
SAI :	Sans autre information
SIMAD :	Signalement marquant en addictovigilance
SMQ :	Standardized MedDRA Queries
SMR :	Service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé
SOC :	System Organ Class
SRF :	Signal de risque faible
SRM :	Signal de risque moyen
SRI :	Signal de risque important