

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 24 septembre 2024

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 28 mai 2024	pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Revue des signalements marquants en addictovigilance	pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent Sur site	Présent Visio	Absent/ excusé
Membres				
BALANA Marie-Laurence	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BALLAY Alain	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERTIN Célian	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOUCHER Alexandra	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FOUILHE SAM-LAI Nathalie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GIBAJA Valérie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRANIER Jean-Maxence	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAPEYRE-MESTRE Maryse	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAUGEZ Marianne	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAILLOU-JOSEPH Virginie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAIN Stéphanie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Gestion du signal				
BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PRIEUR Marie	Stagiaire Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation				
CHOULIKA Sophie	Référente addictovigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Pilotage				
PION Charlotte	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Projet Cannabis Médical				
RICHARD Nathalie	Cheffe de projet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2				
Pôle 2 Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie				
COROSINE Sonia	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GIROD Laurence	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<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 du 28 mai 2024

Pas de commentaires ou corrections proposés. Le relevé d'avis de la séance du 28 mai 2024 est adopté.

Dossiers

2.1 Revue des signaux marquants en addictovigilance (SIMAD)

METHADONE AP-HP 40 mg, gélule, METHADONE AP-HP 1,33 mg/ml, sirop (chlorhydrate de méthadone)

Injection IV avec complications locales avec procédés d'extractions complexes - Mésusage intentionnel du système d'administration médicamenteux - Sédation - Trouble de l'utilisation du médicament - Douleur à l'injection - Infection de la plaie : 2 cas

Numéro SIMAD	401
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CRPV ou experts en charge	Mme Nathalie FOUILHE M. Célian BERTIN

Avis du CSP

Il s'agit de 2 signalements de professionnels de santé de la région Grand-Est rapportant l'utilisation d'une méthode d'extraction de la méthadone sirop ou gélule avec une phase de préparation avec de l'alcool puis chauffage (méthode en provenance de l'Europe de l'Est). Les effets psychotropes seraient plus puissants mais l'injection serait aussi plus douloureuse (milieu acide qui peut favoriser le risque infectieux et la survenue de lésions cutanées graves).

Il n'y a pas d'information dans les derniers rapports de sécurité (PSUR/PSUSA) sur les méthodes d'extraction utilisées par les usagers dans le cadre de ce mésusage (injection intraveineuse à partir de gélules de méthadone), mais le plan de gestion des risques mentionne les risques potentiels liés à l'injection, et le RCP informe en 4.4 sur les risques liés au mésusage de la méthadone.

Le dernier rapport d'enquête d'addictovigilance sur la méthadone mentionne l'utilisation de cette méthode d'extraction qui semble en augmentation au niveau national (et pas seulement dans certaines régions). Globalement, les injections de méthadone sont en augmentation, incluant les injections de la forme gélule. Outre le risque infectieux, la discussion a également porté sur la dangerosité de l'injection de gélules de méthadone, dont les excipients ne devraient normalement pas être injectés.

Les discussions ont porté sur la nécessité de communiquer auprès des CAARUD sur ces pratiques en augmentation. L'information passerait par les bulletins d'addictovigilance (via le réseau CEIP-A) à destination de ces structures.

Propositions :

- Communication CEIP-A en lien avec l'ANSM à destination des différentes structures (via le réseau des CEIP-A).
- Évaluation par l'ANSM des risques susceptibles d'être liés à la présence des excipients de la forme gélule lorsque celle-ci est utilisée par voie injectable de façon détournée.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

MDMB-4EN-PINACA, ADB-INACA, ADB-BUTINACA

Usager abusif de substance - Syndrome de sevrage - Trouble amnésique - Attaque de panique

Numéro SIMAD	397
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CRPV ou experts en charge	Mme Valérie GIBAJA Mme Alexandra BOUCHER

Avis du CSP

Il s'agit d'un consommateur régulier depuis plusieurs mois de « PTC » (« Pète Ton Crâne ») en vapotage, qui a présenté un tableau clinique inhabituel suite à l'achat d'un nouveau produit. L'analyse SINTES de ce produit a révélé la présence de 3 cannabinoïdes de synthèse : MDMB-4en-PINACA, ADB-BUTINACA et ADB-INACA. C'est le premier cas avec identification de la présence du ADB-INACA sur le territoire national.

La discussion a porté sur la majoration du niveau de risque de SRF en SRM.

Le cas sera pris en compte dans le cadre du prochain rapport d'enquête d'addictovigilance du CEIP-A de Caen sur les cannabinoïdes de synthèse.

Ce cas sera également analysé dans l'enquête addictovigilance sur les risques liés au vapotage de substances psychoactives (SPA) hors nicotine. Le dernier rapport d'enquête a été présenté au comité scientifique permanent mixte « Vapotage de substances psychoactives » du 5 juin 2024. Un travail est en cours pour préparer une communication conjointe sur les risques liés au vapotage de SPA.

Propositions :

- Majoration du niveau de risque de SRF en SRM.
- Projet de communication sur les risques liés au vapotage de SPA.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

ENTONOX (oxygène/protoxyde d'azote)

Pharmacodépendance - Trouble sensitivomoteur - Paresthésie - État confusionnel - Encéphalopathie

Numéro SIMAD	382
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	ADDICTOVIGILANCE
CRPV ou experts en charge	Mme Valérie GIBAJA Mme Alexandra BOUCHER

Avis du CSP

Ce cas rapporte une encéphalopathie diagnostiquée chez une patiente dans une situation d'abus et de dépendance au MEOPA [mélange équimolaire oxygène/protoxyde d'azote] (diagnostic basé sur l'EEG) associée à des troubles sensitivomoteurs des membres inférieurs. Il s'agit d'un effet indésirable non mentionné dans les RCP des différentes spécialités de MEOPA. Les discussions ont porté sur le renforcement de l'information produit dans la mesure où l'effet est survenu dans un contexte de mésusage et d'abus et compte-tenu du nombre limité de cas rapportés.

En effet, très peu de cas de pharmacovigilance ont été rapportés avec le MEOPA : 2 cas dans la BNPV dont ce cas (+1 cas d'encéphalite aiguë) et dans EudraVigilance 1 cas supplémentaire en UK peu documenté.

Le dernier rapport d'enquête d'addictovigilance sur le protoxyde d'azote non médical (sur les données 2023) comporte 2 cas d'encéphalopathie. Dans le cadre de l'enquête d'addictovigilance, l'avis d'un neurologue a été sollicité et a considéré que les tracés EEG pour une encéphalopathie ne sont pas très spécifiques et que davantage d'explorations sont nécessaires pour faire un diagnostic d'encéphalopathie.

Il y a eu une enquête de pharmacovigilance sur le MEOPA (CRPV de Nantes), cloturée il y a 3-4 ans : il est proposé de se rapprocher du rapporteur pour avoir un avis, afin d'éventuellement réactiver l'enquête.

Propositions :

- Notifier ces cas au CEIP-A rapporteur de l'enquête protoxyde d'azote non médicamenteux pour avis et éventuelle investigation par un expert neurologue.
- Transmettre le cas au CRPV rapporteur de l'enquête de pharmacovigilance sur le MEOPA pour avis et éventuelle actualisation de l'enquête.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

3.1 Points divers

Point d'information sur des dossiers en cours mais ne nécessitant pas de discussion en CSP SIMAD.

1) Idcas 386 - métocine (4-HO-MET)

Intoxication accidentelle après ingestion d'une confiserie (non commercialisée en France) contenant de la métocine (4-HO-MET), un dérivé de la tryptamine. La substance n'est pas classée comme stupéfiant en France. Le cas sera vu dans le cadre de la prochaine enquête d'addictovigilance sur les tryptamines et ses dérivés.

2) Idcas 396 - THC (DELTA-9), CANNABIDIOL NON PHARMACEUTIQUE

Les denrées alimentaires (gummies, ...) à base de CBD sont interdites en France (considérées comme Novel Food). Les signalements impliquant ces produits sont transmis via le processus Signal Drogue (ANSES, Mildeca, ...). La DGAL est seule compétente pour le retrait du marché de ces produits.

3) Idcas 400 – muscimole

Une expertise d'addictovigilance a été demandée pour répondre à la question du potentiel classement du muscimol (substance psychoactive retrouvée dans les amanites pouvant entraîner des effets hallucinogènes) sur la liste des stupéfiants. Les résultats de l'expertise sur cette problématique seront présentés au CSP PSA - formation restreinte expertise du 1er octobre 2024. Un retour d'information sera fait à une prochaine séance de la formation restreinte SIMAD.

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
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
CEIP-A:	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - Addictovigilance
CM :	Cas marquant
CMDh :	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (à l'EMA).
CNOP :	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CRPV :	Centre régional de Pharmacovigilance
DGAL :	Direction générale de l'alimentation
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.
MILDECA :	Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives
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
SIMAD :	Signalement marquant en addictovigilance
SMQ :	Standardized MedDRA Queries
SMR :	Service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé
SOC :	System Organ Class
SPA :	Substance psycho-active
SRF :	Signal de risque faible
SRM :	Signal de risque moyen
SRI :	Signal de risque important