

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

Comité scientifique permanent « interface avec le réseau de toxicovigilance »

Séance du 31/05/2021 de 14h00 à 17h00 en webconférence

Poin ts	Sujets abordés	Action	Liens DPI
1.	Introduction		
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Pour information	Non
1.2	Adoption du CR du CSP TOX du 18.01.21	Pour information	Non
2.	Dossiers thématiques		
2.1	Enquête Ammoniaque	Pour information/discussion	Non
2.2	Enquête Colchicine	Pour information/discussion	Non
2.3	Enquête Protoxyde d'azote	Pour information/discussion	Non
2.4	Enquête Vigivape	Pour information/discussion	Non
2.5	Surveillance des vaccins	Pour information/discussion	Non
2.6	Divers	Pour information/discussion	Non
3.	Tour de Table		

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur,, membre, évaluateur)	Présent	Absent /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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Françoise PENOUIL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie ROBERT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christine TOURNOUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique VODOVAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline MOUNIER	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Chargée de mission	<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"/>
Malak ABOU -TAAM	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alice ARIBAUD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PARET Nathalie	CAP Lyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CZERWIEC Aurore	CAP Lyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENIAUX Hélène	CRPV Limoges	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SOLAL Cécilia	ANSES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SAPORI Jean-Marc	CAP Lyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GREILLET Chloé	ANSES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUERLAIS Marylène	CEIP Nantes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LABARBE Benoit	ANSES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MANSUY Thibault	ANSES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Déroulement de la séance

1. Introduction

1.1 Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté à l'unanimité. L'absence de lien d'intérêt est mentionnée.

1.2 Adoption du CR du CSP Interface avec le réseau de toxicovigilance du 18.01.21

Le compte rendu du CSP d'interface avec le réseau de toxicovigilance du 18 janvier 2021 a été approuvé.

2. Dossiers thématiques

2.1 Enquête Ammoniaque

Direction concernée	Direction de la Surveillance
Expert en charge	Aurore Czerwiec/Nathalie Paret
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Une étude rétrospective des cas rapportés aux Centres Antipoison en France (2009-2018) portant sur l'exposition accidentelle à l'ammoniaque par voie orale ou buccale dans un contexte de toxicomanie a été présentée aux membres du CSP.

L'ammoniaque est une base faible permettant la synthèse de cocaïne freebase à partir de poudre de chlorhydrate de cocaïne. Cette transformation a pour objectif de rendre la cocaïne consommable en la fumant.

Par son caractère basique, l'ammoniaque est une substance caustique pouvant entraîner de sévères lésions lors d'une exposition par voie buccale ou orale.

L'utilisation de cette substance corrosive dans un contexte de toxicomanie favorise le risque d'entraîner des accidents graves.

Devant une impression d'augmentation des cas d'expositions accidentelles à l'ammoniaque dans un contexte de toxicomanie, une exploitation des cas provenant du SCM a été menée sur une période de 10 ans sur l'ensemble des cas français.

L'objectif principal de cette étude était de caractériser les cas d'exposition à l'ammoniaque clairement identifiés comme étant survenus dans un contexte de toxicomanie.

Parmi ces cas, l'évolution du nombre de cas dans le temps a été étudiée.

L'objectif secondaire de cette étude était d'estimer le nombre de cas pour lesquels un contexte de toxicomanie aurait pu être suspecté parmi les cas dont le contexte n'était pas explicite initialement. Cette estimation a pu être réalisée par l'application de critères que nous avons définis au préalable.

Pour réaliser cette étude, une extraction des cas du SCM a été réalisée sur les cas survenus entre 2009 et 2018. Les agents contenant de l'ammoniaque à une concentration supérieure à 10 % ont été retenus et l'analyse portait sur les cas d'expositions orales et buccales, éventuellement associée à d'autres voies.

A partir de ces cas, des critères d'exclusion de cas de l'analyse ont été appliqués lors de la relecture des cas : c'est-à-dire les doublons, les cas pour lesquelles une voie orale ou buccale n'étaient pas présentes, les conduites suicidaires et les actes de malveillance, les cas pour lesquels il n'y avait finalement pas d'exposition à l'ammoniaque ou que la concentration d'ammoniaque était inférieure à 10 % et enfin les cas pour lesquels un contexte de toxicomanie était explicitement exclu dans le commentaire.

Lors de la relecture des cas, certains paramètres ont été recodés ou recherchés pour l'analyse : voie d'exposition, la gravité (en utilisant le Poison Severity Score), les symptômes lorsque la gravité était forte ou associée à un décès, le lieu de prise en charge, le délai de prise en charge.

La notion de dilution dans le commentaire a aussi été recherchée.

La relecture des dossiers a permis de classer les cas en 2 groupes : les cas dont le contexte de toxicomanie était avéré par la présence d'antécédents de toxicomanie et les cas pour lesquels le contexte de toxicomanie n'était pas avéré dans le commentaire mais pas explicitement exclu.

La relecture des cas de toxicomanie avérée a permis d'identifier des critères qui pouvaient faire évoquer un contexte de toxicomanie. Ces critères étaient : un âge compris entre 21 et 39 ans, un sexe masculin, une heure d'exposition entre 20h et 7h59, un déconditionnement, un contexte festif, la présence de substances psychoactives concomitantes et une non compliance du patient à la prise en charge.

Ces critères ont ensuite été appliqués au groupe composé des cas d'exposition à l'ammoniaque dans un contexte de toxicomanie non avéré.

Lorsque plus de 4 critères étaient présents dans le cas, un contexte de toxicomanie pouvait être suspecté.

1546 cas ont été extraits du SCM et 1238 cas ont été retenus après l'application des critères d'exclusions. Ces cas correspondent donc aux expositions accidentelles à l'ammoniaque par voie orale ou buccale survenus entre 2009 et 2018 dont :

263 cas survenus dans un contexte de toxicomanie avéré

975 cas pour lesquels un contexte de toxicomanie n'était ni explicite ni exclu.

La description de l'étude a porté sur les cas d'expositions dans un contexte de toxicomanie avéré.

Il s'agissait très majoritairement d'hommes et d'adultes jeunes. La moitié des expositions ont eu lieu entre 20h et 07h59. Dans 20% des cas, un contexte festif était décrit dans le narratif et des substances actives concomitantes étaient associées dans presque 25% des cas.

Les déconditionnements étaient fréquents, présents dans presque 90% des cas et une réticence du patient à la prise en charge était décrite dans 30% des cas.

L'ammoniaque était très rarement diluée (moins de 2% des cas).

Dans 20% des cas, l'utilisation d'ammoniaque pour baser la cocaïne était clairement mentionnée dans le commentaire.

Dans plus de 80% des cas, c'est l'utilisateur qui s'est exposé lui-même à l'ammoniaque. Dans environ 15% des cas, ce sont des tiers (amis, proches) qui se sont exposés.

Dans une majorité de cas, il est noté que l'alcool et la cocaïne sont les substances psychoactives qui ont pu être utilisées avant une exposition accidentelle à l'ammoniaque. Des médicaments ont aussi été recensés dans l'analyse. Il est intéressant de noter que des substances psychoactives étaient aussi rapportées dans le groupe de toxicomanie non avérée.

Lors d'un contexte de toxicomanie avérée, 87% des patients se sont rendus à l'hôpital, dont 77% aux urgences.

Dans 5% des cas, les patients ont été orientés vers le service de réanimation ou de soins continus.

Dans presque 6% des cas, les patients sont restés à domicile après l'exposition.

En ce qui concerne le délai de prise en charge lorsqu'un examen clinique a été réalisé (à l'hôpital ou en ambulatoire), celui-ci avait majoritairement lieu dans un délai inférieur ou égal à 2h.

On remarque que le profil du délai de consultation ne varie pas vraiment entre le groupe concernant un contexte de toxicomanie avéré en comparaison au groupe pour lequel le contexte de toxicomanie n'était pas avéré.

Concernant la gravité des cas, on observe que dans 50% des cas, la gravité était considérée comme moyenne ou sévère dans le groupe du contexte de toxicomanie avéré alors que dans l'autre groupe, la gravité était moyenne ou sévère dans 20% des cas.

Un test statistique de Cochran-Armitage a permis de montrer que la gravité était statistiquement plus forte dans le groupe de contexte de toxicomanie avéré par rapport à l'autre groupe ($p < 0,001$).

Il est à noter que lors de la relecture des cas, la gravité était difficilement interprétable dans 22% des cas (en raison d'une absence de suivi majoritairement).

Concernant les symptômes recensés dans les cas de gravité sévère, des lésions de l'œsophage et des lésions gastriques ont souvent été décrites. Quelques atteintes respiratoires ayant pu nécessiter une intubation ont également été rapportées.

Concernant l'évolution annuelle du nombre de cas, le nombre de cas d'intoxication par de l'ammoniaque dans un contexte de toxicomanie entre 2009 et 2018 a augmenté (p -value < 0,05) mais n'était pas significatif lorsqu'il était ajusté sur les cas contrôle (c'est-à-dire les cas de toxicomanie non avérée).

Cette hausse non significative pose question sur la répartition des cas dans les deux groupes. Certains cas pourraient avoir été classés dans le groupe des toxicomanies non avérées, alors qu'ils pourraient en réalité être classés dans le groupe des toxicomanies avérées. Ces cas n'auraient pas été repérés comme étant liés à un contexte de toxicomanie.

Les critères définis au préalable et pouvant faire évoquer un contexte de toxicomanie ont alors été appliqués dans ce groupe de toxicomanie non avérée. Dans 25% des cas, plus de 4 critères pouvant évoquer un contexte de toxicomanie étaient présents. Ainsi, un contexte de toxicomanie aurait donc pu être suspecté dans ¼ de ces cas.

Cette étude comporte quelques limites, comme le manque d'information disponible lié au caractère rétrospectif de l'étude. L'utilisation de critères a permis d'essayer d'estimer les cas pour lesquels un contexte de toxicomanie aurait pu être suspecté. Pour aller plus loin, ces critères pourraient faire l'objet d'une validation ou d'une pondération lors d'une prochaine étude. A noter également que l'évolution temporelle du nombre de cas n'a pas été rapportée à l'augmentation du nombre d'appels total reçus aux CAPTV.

En conclusion, il est décrit dans cette étude une augmentation du nombre de cas d'exposition à l'ammoniaque dans un contexte de toxicomanie, mais cette hausse n'est pas significativement supérieure à celle observée dans le groupe utilisé comme témoins. La présence de cas de toxicomanie avérée non identifiée lors de la prise en charge se retrouvant dans le groupe contrôle pourrait biaiser l'analyse.

Une gravité plus importante a été observée dans le groupe des cas de toxicomanie avérée.

La gravité potentielle des cas d'exposition à l'ammoniaque par voie orale ou buccale impose une vigilance particulière.

Cette étude souligne l'importance de bien identifier ces cas qui sont probablement sous-identifiés actuellement.

Enfin, une meilleure identification de ces cas permettrait par la suite une orientation addictologique adaptée aux patients.

Il semble important de continuer de sensibiliser les médecins à cette problématique.

Note post- réunion :

Afin de répondre aux questions posées sur les déconditionnements, le CAP a envoyé après la séance les informations ci-dessous :

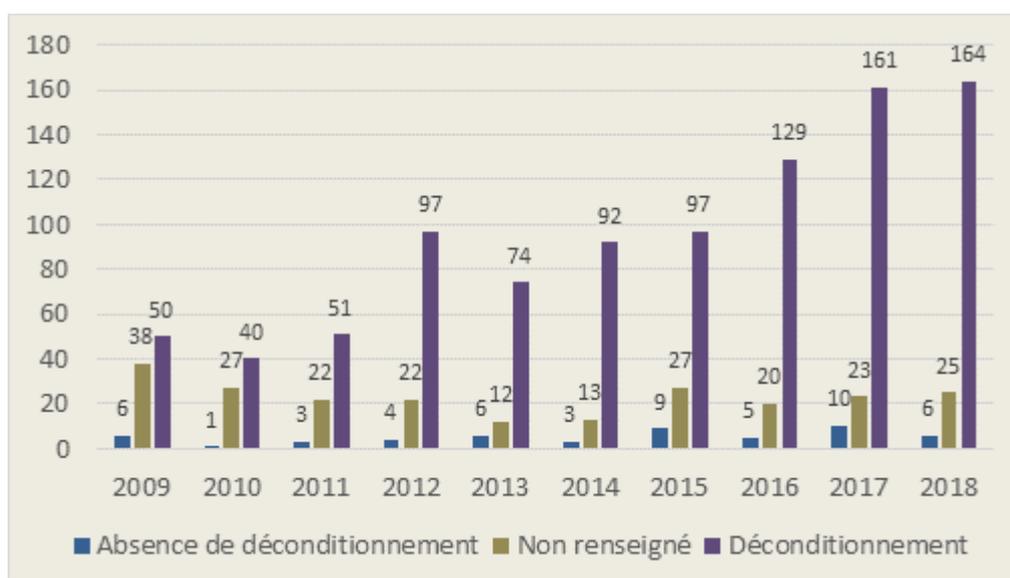
1. Type de conditionnement en fonction du potentiel contexte de toxicomanie

Conditionnement	Toxicomanie avérée		Toxicomanie non avérée	
Non renseigné (NR) (%)	79	33,8	376	52,1
Flacon de méthadone (%)	65	27,8	4	0,6
Bouteille d'eau/Bouteille (%)	45	19,2	230	31,8
Bouteille de bière/Cannette de bière/Bouteille d'alcool (%)	25	10,7	33	4,6
Bouteille de jus de fruit/soda (%)	12	5,1	20	2,8

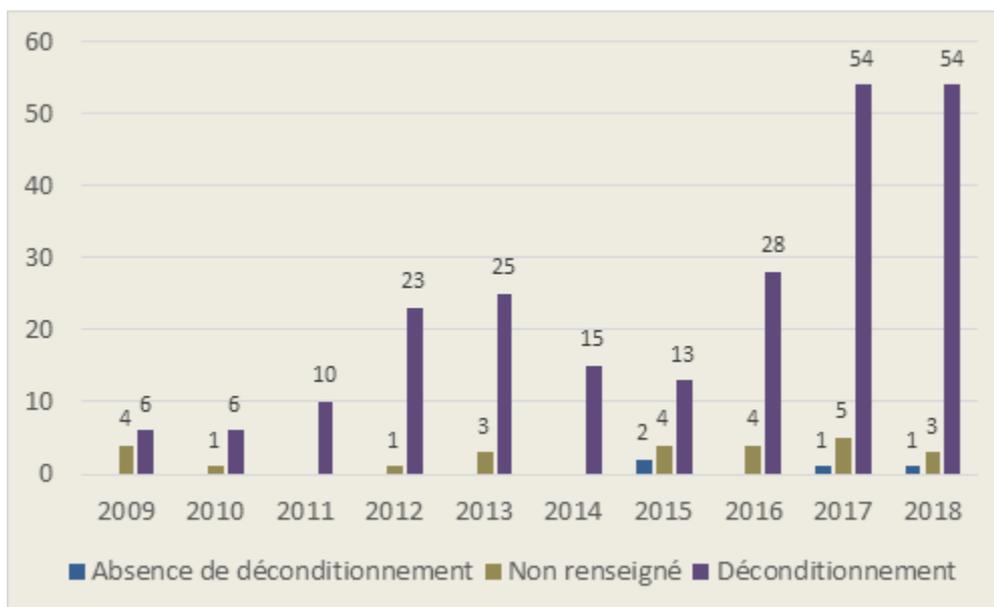
Verre/Tasse (%)	4	1,7	42	5,8
Flacon (%)	2	0,9	2	0,3
Flacon de SUBUTEX® (%)	1	0,4	0	0
Fiole (%)	1	0,4	2	0,3
Pulvérisateur (%)	0	0	4	0,6
Bouteille de sirop (indéterminé) (%)	0	0	3	0,4
Bouteille de sirop antitussif (%)	0	0	2	0,3
Bouteille DOLIPRANE® pédiatrique (%)	0	0	1	0,1
Bouteille Bain de Bouche (%)	0	0	1	0,1
Biberon (%)	0	0	1	0,1
Pot de fleur (%)	0	0	1	0,1
Total général	234	100	722	100

- Pour rappel, les déconditionnements étaient présents dans **89% des cas de « toxicomanie avérée »** et **74,1% des cas du groupe « toxicomanie non avérée »**.
- Le contenant n'était pas décrit dans 34% des déconditionnements du groupe « toxicomanie avérée » et 52% des déconditionnements du groupe « toxicomanie non avérée ».
- Dans un contexte de toxicomanie **28% des déconditionnements ont été faits dans des flacons de méthadone** (0,6% dans le groupe « toxicomanie non avérée ») et **11% dans des flacons ayant contenu de l'alcool** (5% dans le groupe « toxicomanie non avérée »).
- Les déconditionnements dans des bouteilles d'eau étaient aussi assez fréquentes (19% dans le groupe « toxicomanie avérée » et 32% dans le groupe « toxicomanie non avérée »).

2. Evolution du nombre de déconditionnement (tous contextes confondus)



3. Evolution des déconditionnements dans un contexte de toxicomanie avérée



- **Le nombre de déconditionnement semble augmenter** au cours du temps. Cependant, ces cas de déconditionnements n'ont pas été rapportés à la hausse du nombre de cas d'exposition accidentelle à l'ammoniaque par voie orale et buccale (quel que soit le contexte) que nous avons pu observer dans notre étude. Il apparaît alors difficile de conclure sans test statistique à une hausse du nombre de déconditionnement d'ammoniaque dans un contexte de toxicomanie.

A l'issue de la présentation, le CAP de Marseille annonce la prépublication dans la revue TOXAC (sans la pagination définitive) du CAP-TV de Marseille sur les intoxications par ammoniaque chez les utilisateurs de cocaïne. Ce document sera transmis aux membres du groupe.

La question du terme « toxicomanie avérée/non avérée » reste de la suspicion et pose question. Il est rappelé que dans les cas « non avéré » il y a certainement des cas « avéré » mais il est difficile d'en savoir plus. Cela reste significatif même si cette significativité est certainement sous-estimée. Le CAP de Lyon précise que les questions sont posées de manière de plus en plus adéquate avec cette problématique au fil des années.

Il serait intéressant de regarder les cas ayant fait l'objet d'un examen et évaluer dans ce cadre la différence de gravité entre « toxicomanie avérée » et « toxicomanie non avérée ».

Il est noté que les urgentistes semblent peu au courant de cette problématique.

Le CAP d'Angers indique qu'un travail avait été réalisé il y a plusieurs années sur ce sujet sur les données en ville, qui avait mis en évidence cette gravité plus importante en cas de toxicomanie avérée. La problématique méthadone et celle de cas d'injection dans le cadre de rave party ont été mises en évidence comme circonstances favorisant d'accidents plus graves. Un questionnaire à l'intention des toxicomanes, réalisé dans des centres de prise en charge, et portant sur leur pratique avec l'ammoniaque avait été initié, mettant en évidence des comportements à risque, notamment la méconnaissance du caractère caustique. Il semble important d'informer les médecins pour une meilleure connaissance de la problématique. Une action d'information auprès des usagers du risque est également à envisager. Le canal adéquat sera discuté en interne, mais il est rappelé que l'ANSM n'est pas l'instance prioritaire en charge de ce type de produit. Le CAP de Lyon précise que ce travail n'a pas encore été présenté à l'ANSES. Il est précisé que l'ANSES a débuté un travail sur les déconditionnements des produits corrosifs (au sein du « GT Produits chimiques », et ce sujet sera certainement abordé.

A l'issue de la présentation il est proposé de passer ce dossier auprès du Comité scientifique permanent Psychotropes, Stupéfiants et Addictions du 10 juin 2021.

Il est noté que la consommation de cocaïne étant en nette augmentation, cette problématique va certainement prendre de l'ampleur.

2.2 Enquête Colchicine

Direction concernée	Direction de la Surveillance/Direction Médicale
Expert en charge	Christine Tournoud / Dominique Vodovar
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Les données préliminaires du réseau des centres antipoison et de toxicovigilance concernant la colchicine ont été présentées.

L'objectif de cette enquête est d'évaluer quantitativement et qualitativement les cas de surdosage en colchicine connus du réseau des centres antipoison et de toxicovigilance rapportés avant et après la lettre adressée aux professionnels de santé (DHPC) en Juillet 2016, afin de mieux caractériser ce risque et de prévenir la survenue de nouveaux cas.

Pour rappel, la DHPC avait comme objectif d'attirer l'attention sur la gravité des intoxications à la colchicine et d'informer sur la mise à jour du RCP et de la notice de spécialités concernées, et plus particulièrement du nouveau schéma posologique. afin de compléter les données du réseau de pharmacovigilance. Les données étudiées portent sur une première période allant du 1er décembre 2012 au 30 juin 2016 puis sur une seconde période allant du 1er juillet 2016 au 31 janvier 2020.

La méthodologie est la suivante :

Extraction réalisée sur le logiciel SICAP des CAPTV

Périodes d'étude citées ci-dessus

Agents:

substance chimique « colchicine »

Médicaments de la classe ATC « COLCHICINE M04AC01 », dont principalement

Colchimax comprimé pelliculé sécable

Colchicine opocalcium 1 mg comprimé sécable

Critère d'exclusion: imputabilité nulle

Relecture des demandes d'information

Chapitre traité à part avec les éléments déterminants: exemple appels pour interaction /médicament

Relecture de tous les dossiers de cas d'exposition (en cours)

Les résultats globaux sont les suivants :

Période du 1er décembre 2012 au 30 juin 2016 :

667 appels

Cas exclus d'imputabilité nulle: 6 cas

Dont 59 demandes d'information

Au total: 603 cas d'exposition

Période du 1er juillet 2016 au 31 janvier 2020.

777 appels

Cas exclus d'imputabilité nulle: à revoir

Dont nombre de demandes d'information à revoir

La répartition temporelle des cas (circonstances d'intérêt) est la suivante :

Période allant du 1er décembre 2012 au 30 juin 2016 (pas années entières)

année	Total cas expo	ET	AT	MES/SURDO	SUICIDE
2012	14	6	3	1	2
2013	154	77	8	14	32
2014	153	67	12	16	45
2015	205	91	24	12	45
2016	77	41	6	7	18

Période allant du 1er juillet 2016 au 31 janvier 2020

année	Total cas expo	ET	AT	MES/SURDO	SUICIDE
2016	92	39	15	7	6
2017	231	85	22	20	21
2018	213	92	24	17	18
2019	216	86	24	17	15
2020	25	6	4	1	2

Le nombre de cas par circonstances d'exposition, les circonstances d'exposition accidentelles, les circonstances d'exposition volontaires et les décès sont détaillés ci-dessous :



Circonstances d'exposition accidentelles

1er décembre 2012 au 30 juin 2016

- **Erreurs thérapeutiques: 279 cas**
 - Asymptomatiques: 150 cas
 - Symptomatiques: 129 cas (46%)
 - Gravité faible: 96 cas
 - Gravité moyenne: 15 cas
 - Gravité forte: 4 cas **dont 2 décès**
- **Accidents thérapeutiques: 53 cas**
 - Symptomatiques: 53 cas
 - Gravité faible: 29 cas
 - Gravité moyenne: 9 cas
 - Gravité forte: 15 cas **dont 4 décès**
- **Défaut perception du risque: 42 cas**
 - Symptomatiques: 11 cas gravité faible

1er juillet 2016 au 31 janvier 2020

- **Erreurs thérapeutiques: 308 cas**
 - Asymptomatiques: 158 cas
 - Symptomatiques: 158 cas (51%)
 - Gravité faible: 127 cas
 - Gravité moyenne: 23 cas
 - Gravité forte: 8 cas **dont 1 décès**
- **Accidents thérapeutiques: 89 cas**
 - Symptomatiques: 79 cas
 - Gravité faible: 45 cas
 - Gravité moyenne: 20 cas
 - Gravité forte: 14 cas **dont 5 décès**
- **Défaut perception du risque: 58 cas**
 - Symptomatiques: 22 cas

Circonstances d'exposition volontaires

1er décembre 2012 au 30 juin 2016

- **Suicides: 142 cas**
 - Asymptomatiques: 20 cas
 - Symptomatiques: 122 cas
 - Gravité faible: 58 cas
 - Gravité moyenne: 30 cas
 - Gravité forte: 34 cas **dont 13 décès**
- **Mésusage/surdosage non suicidaire: 51 cas**
 - Asymptomatiques: 12 cas
 - Symptomatiques: 39 cas
 - Gravité faible: 25 cas
 - Gravité moyenne: 11 cas
 - Gravité forte: 3 cas **dont 2 décès**

1er juillet 2016 au 31 janvier 2020

- **Suicides: 155 cas**
 - Asymptomatiques: 26 cas
 - Symptomatiques: 129 cas
 - Gravité faible: 65 cas
 - Gravité moyenne: 37 cas
 - Gravité forte: 27 cas **dont 13 décès**
- **Mésusage/surdosage non suicidaire: 62 cas**
 - Asymptomatiques: 19 cas
 - Symptomatiques: 43 cas
 - Gravité faible: 31 cas
 - Gravité moyenne: 10 cas
 - Gravité forte: 2 cas **dont 2 décès**



En conclusion, il n'est pas noté à ce stade une évolution entre 2 périodes en termes de nombre de cas et de gravité. Il est observé une fréquence particulière des erreurs thérapeutiques; le schéma thérapeutique semble mal compris. La gravité particulière des suicides est notée. Enfin, concernant les décès dans un contexte accidentel, on observe une fréquence des associations avec les statines et les macrolides.

A l'issue de la présentation, l'ANSM demande que soient précisées les spécialités (si cette information est connue) dans la version finalisée du rapport.

La question de la non-disponibilité des anticorps anti-colchicine est évoquée. Il n'y a actuellement pas d'essai clinique en cours. Il est rappelé qu'il y a eu une ATU à un moment mais celle-ci n'est plus en cours.

Le CRPV de Limoges précise que les résultats de l'enquête CRPV vont dans le même sens de l'analyse. L'émergence de patients insuffisants rénaux sévères a également été relevée.

Il est précisé que la mise à disposition de comprimés à 0,5 mg est la priorité avant toute autre action. Enfin, il est prévu de classer les surdosages en colchicine en Never Event (concernant les établissements de santé), la procédure est en cours au niveau de la DGS.

Le rapport de l'enquête PV sera transmis aux rapporteurs/relecteur de l'enquête.

Les résultats finaux seront présentés lors du prochain CSP Interface avec le réseau de toxicovigilance.

2.3 Enquête Protoxyde d'azote

Direction concernée	Direction de la Surveillance/Direction Médicale
Expert en charge	Cécilia Solal/C.Greillet/J.M Sapori
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Les cas d'exposition au protoxyde d'azote (médicaments, cartouches pour siphon à chantilly, tout autre conditionnement) rapportés au CAP sur l'année 2020 ont été présentés aux membres du CSP

51 agents ont été identifiés en BNPC :

1 agent de type substance (oxyde de diazote)

4 agents de type classe dont « Meopa » et « Cartouche à chantilly »
13 mélanges correspondant à du protoxyde d'azote médical
7 agents correspondants à des cartouches pour siphon à chantilly
26 agents contenant du protoxyde d'azote en tant que gaz propulseur

L'extraction des cas a été réalisée dans la BNCM à partir des agents identifiés. 134 cas correspondent à une consommation récréative (46 en 2019). Il est noté des doublons avec les cas CEIP-A.

La description des 134 cas retenus montre un même profil de consommateurs que pour la période précédente (prépondérance masculine : sex-ratio H/F = 1,6 (H: 83; F: 51), usagers jeunes : âge médian de 20 ans, allant de 13 à 42 ans)

La région Ile-de-France est désormais la plus concernée (30 cas) suivie par les Hauts-de-France (26 cas)

La consommation via des cartouches représente 67 cas soit 50 % (53 % entre 2017-2019). La consommation via des bonbonnes représente 26 cas soit 19,4 % (3 % entre 2017-2019)

Concernant la durée, il est noté une augmentation de profils « chroniques » avec consommation régulière supérieure à 1 an dans 53 cas soit 39,6 % (4,5 % entre 2017-2019)

Les quantités absorbées vont de plusieurs dizaines voire centaines de cartouches par jour à plusieurs dizaines de bonbonnes par jour avec un profil de consommation massive sur une journée.

Le protoxyde d'azote est utilisé seul dans 80,5 % des cas (69,7 % en 2017-2019), et avec d'autres substances psychoactives dans 18,5 % (30,3 % en 2017-2019).

Dans 76 % des cas, l'inhalation de protoxyde d'azote avait eu lieu au domicile de la personne exposée ou de son entourage. Cela est possiblement dû à l'effet « confinement » (47 % en 2017-2019)

Parmi les 126 cas symptomatiques, 96 cas (76,2 %) présentaient au moins un symptôme neurologique et neuromusculaire

Parmi ces 96 cas, 76% avaient au moins un signe clinique moteur ou sensitif : paresthésies, hypoesthésie, troubles moteurs, troubles de la sensibilité. On note 4 cas de neuropathie périphérique, et 2 cas de sclérose combinée de la moelle. A noter également 4 cas avec syndrome de sevrage / manque indiqué.

A la relecture de l'ensemble des dossiers (cette étape est en cours de finalisation), il est noté 15 cas de gravité forte (contre 5 cas entre 2017-2019). Parmi ces cas, on trouve notamment :

- Détresse respiratoire avec dyspnée, crise « asthmatiforme », engelures chez primoconsommatrice lors soirée (inhalation directe bonbonne commandée et livrée par internet)
- Consommateur régulier (plusieurs centaines de cartouches par jour) avec urgences-service neuro-rééducation-hôpital de jour pour neuropathie périphérique → ataxie ++, trouble de la marche persistante, hypo et paresthésies (suspicion myélite IRM)
- Consommatrice chronique depuis septembre 2020 (1 à 2 bonbonnes/j), vingtaine de bonbonnes pour 3 personnes sur une soirée et nuit → hypo et paresthésies au réveil, troubles moteurs, ataxie + troubles vésico-sphinctériens, sclérose combinée de la moelle confirmée à l'IRM et rééducation

On note donc un glissement de l'utilisation des cartouches vers les bonbonnes. A noter que ces bonbonnes sont réservées à l'usage alimentaire professionnel uniquement mais peut se retrouver en vente libre sur internet. Usage alimentaire des cartouches pour siphon à chantilly.

La Loi visant à protéger de l'usage dangereux du protoxyde d'azote a été adoptée en seconde lecture par le Sénat le 25 mai 2021 (Délict d'incitation à la consommation et vente aux mineurs, Quantité restreinte à la vente, Avertissement obligatoire sur le conditionnement pour commercialisation, Interdiction de vente et distribution des crackers ou autres dispositifs). La loi française doit être adoptée

par la Commission européenne. Cette loi qui restreint son accès entre dans le cadre du règlement REACH et doit être discutée à ce niveau.

Il semble nécessaire de maintenir l'information auprès des consommateurs, afin de limiter la sous-estimation du risque et non prise en charge médicale

Par ailleurs, l'information des professionnels de santé auprès des urgentistes, neurologues généralistes, pédiatres en ville est primordiale.

En conclusion, on note une tendance confirmée de l'augmentation du nombre de cas avec les années.

Il serait intéressant d'analyser une potentielle corrélation entre le profil « gros consommateurs » avec chronicité d'exposition (> 1 an) et augmentation des troubles neurologiques. Ceci pourrait être analysé en partenariat avec le CEIP-A.

Il est noté que la relation dose/effet n'est pas forcément pertinente car il est décrit en anesthésie notamment qu'une seule utilisation de protoxyde provoque un effet neurologique (lié à l'état du patient notamment).

Le CEIP-A de Nantes a présenté les données actualisées d'addictovigilance. Le nombre de cas graves en valeur absolue est en augmentation par rapport au rapport précédent, la proportion de mineurs semble augmenter, les doses utilisées sont beaucoup plus élevées et représentent 30% des modalités de consommation, L'effet recherché a évolué, il s'agit d'effet majoritairement euphorisant mais également anxiolytique. Une alerte sur l'accidentologie est notée (accidents de voie publique, etc.). Il est noté des évolutions en termes de conséquences cliniques (trouble de l'usage), conséquences sociales (coût financier important) et conséquences sur la santé (troubles neurologiques, brûlures, etc.). Les complications neurologiques sont en augmentation, avec des atteintes centrales et médullaires qui sont de moins bon pronostic. Les complications psychiatriques ont également augmenté. Des atteintes biologiques et vasculaires sont notées.

En conclusion, il est nécessaire d'intensifier le recueil afin de pouvoir suivre les séquelles, et d'informer les professionnels de santé. La limitation de la vente aux personnes majeures permettra de restreindre l'accès aux mineurs de plus en plus concernés par cette problématique.

Il est noté que l'utilisation de MEOPA dans les structures médicosociales pourrait augmenter de nouveau avec la loi nouvellement adoptée.

2.4 Enquête VIGIVAPE

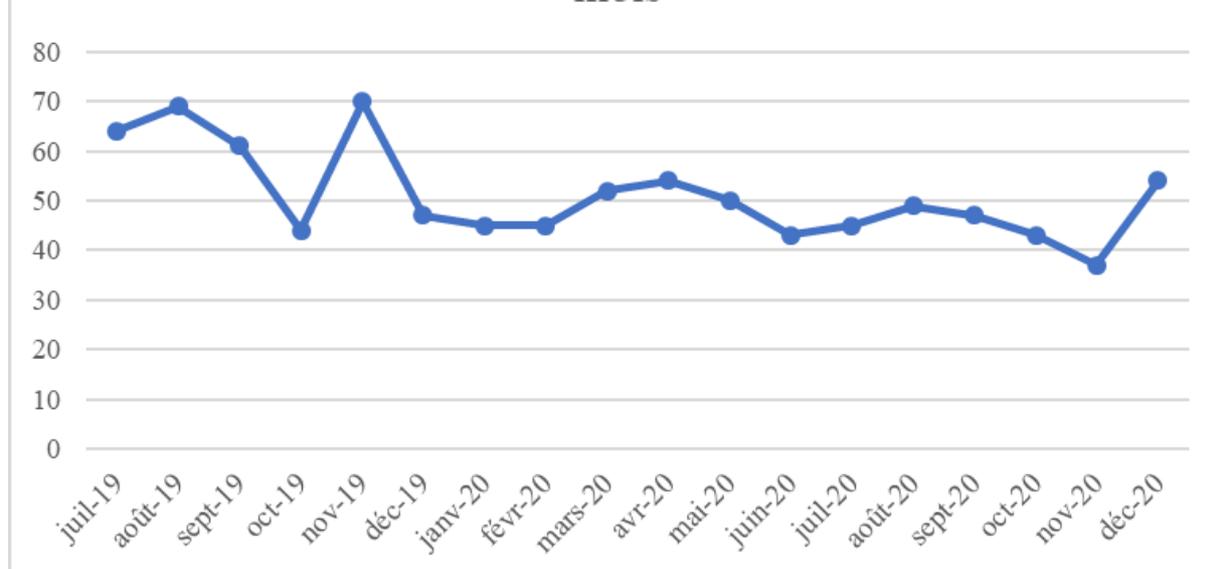
Direction concernée	Direction de la Surveillance/Direction Médicale
Expert en charge	Fanny Pelissier
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

L'enquête Vigivape a été présentée par le CAPTV de Toulouse. Il s'agit d'une enquête prospective sur une période de 18 mois (01/07/2019 au 31/12/2020).

Les données sont issues d'une extraction automatisée des données SICAP et d'une enquête complémentaire portant sur cette thématique. Un contrôle des cas a été réalisé par chaque référent dans chaque centre avec réévaluation des gravités. Un rattrapage global des cas a été effectué en fin de période d'inclusion.

L'ensemble des cas d'exposition est présenté sur le tableau ci-dessous

Nombre de cas d'expositions aux e-liquides par mois



L'ensemble des cas d'exposition, les cas pédiatriques, les cas en lien avec un défaut de perception de risque, et les autres circonstances d'exposition sont présentés ci-dessous :



Ensemble des cas d'exposition



	Total des cas	Cas asymptomatiques	Cas symptomatiques	p
N	919	455 (49,5%)	464 (50,4%)	-
Age moyen	16,8	9,3	23,7	<0,0001
Age médian	4	2	22	
Extrêmes	0-89	0-83	0-89	
Sex-ratio	1,2	1,2	1,2	NS
Appartenance				
Exposé	296 (34,2%)	74 (17,1%)	222 (51,2%)	<0,001
Parents/entourage	569 (65,7%)	358 (82,8%)	211 (48,7%)	
Expositions accidentelles	853 (92,8%)	433 (94,9%)	421 (90,7%)	<0,05
Dont DPR	524 (61,4%)	347 (80,3%)	177 (42,0%)	<0,001
Voie orale	678 (73,7%)	415 (91,2%)	263 (56,6%)	<0,001
DIY	191 (20,7%)	94 (20,6%)	97 (20,9%)	NS
Nicotine (mg/ml)	738 (88,1%)	367 (86,3%)	371 (90,0%)	NS
Moyenne	8,9	8,5	9,3	
Médiane	6	6	6	NS
Extrêmes	0,1-20	0,1-20	0,2-20	
CBD ?	11 (1,2%)	0	11 (2,3%)	<0,005
Gravité moyenne/forte	27 (2,9%)	0	27 (5,8%)	<0,001
Guérison	858 (100,0%)	437 (100,0%)	421 (100,0%)	-

	Total enfants	<12 ans	12-18 ans	p
N	550	495 (90,0%)	55 (10,0%)	-
Sex-ratio	1,3	1,3	1,5	NS
Cas symptomatiques	193 (35,0%)	151 (30,5%)	42 (76,3%)	<0,001
Appartenance				
Exposé	19 (3,6%)	0	19 (51,3%)	<0,001
Parents/entourage	503 (96,3%)	485 (100,0%)	18 (48,6%)	
Expositions accidentelles	533 (96,9%)	486 (98,1%)	47 (85,4%)	<0,001
Dont DPR	468 (87,8%)	454 (93,4%)	14 (29,7%)	<0,001
Voie orale	484 (89,8%)	463 (93,5%)	31 (56,3%)	<0,001
DIY	133 (24,1%)	126 (25,4%)	7 (12,7%)	<0,05
Nicotine (mg/ml)				
Moyenne	441 (87,1%)	413 (88,0%)	28 (75,6%)	<0,05
Médiane	8,5	8,5	9,0	
Extrêmes	6	6	6	NS
Extrêmes	0,1-20	0,1-20	3-20	
CBD ?	8 (1,4%)	0	8 (14,5%)	<0,001
Gravité moyenne/forte	10 (1,8%)	7 (1,4%)	3 (5,4%)	NS

N	488
Age moyen	2,4
Age médian	2
Extrêmes	1-17
Sex-ratio	1,2
Cas symptomatiques	142 (30,3%)
Appartenance	
Exposé	2 (0,4%)
Parents/entourage	452 (99,5%)
Voie orale	451 (96,3%)
DIY	117 (25,0%)
Nicotine (mg/ml)	
Moyenne	8,6
Médiane	6
Extrêmes	0,1-20
CBD ?	0
Gravité moyenne/forte	7 (1,5%)

Autres circonstances d'exposition

	Confusions	Déconditionnements
N	70 (7,6%)	49 (5,3%)
Age moyen	44,8	26,4
Age médian	48	26
Extrêmes	0-89	1-62
Sex-ratio	0,7	1,2
Cas symptomatiques	57 (81,4%)	24 (48,9%)
Appartenance		
Exposé	32 (47,7%)	13 (27,0%)
Parents/entourage	35 (52,2%)	35 (72,9%)
Voie d'exposition	Oculaire : 53 (75,7%)	Orale : 49 (100,0%)
DIY	7 (10,0%)	12 (24,4%)
Nicotine (mg/ml)	59 (89,3%)	43 (95,5%)
Moyenne	8,6	9,2
Médiane	6	6
Extrêmes	3-20	3-20
Gravité moyenne/forte	2 (2,8%)	0

Il est noté que les confusions ont majoritairement lieu avec les collyres ophtalmiques et la vitamine D.

L'analyse de la gravité est présentée ci-dessous :

Gravité

	Total des cas	Nulle/Faible	Moyenne/Forte	p
N	919	892 (97,0%)	27 (2,9%)	-
Age moyen	16,6	16,3	27,5	
Age médian	4	4	28	<0,001
Extrêmes	0-89	0-89	2-85	
Sex-ratio	1,2	1,2	1	NS
Expositions volontaires	44 (4,7%)	38 (4,2%)	6 (22,2%)	<0,005
Voie orale	678 (73,7%)	666 (74,6%)	12 (44,4%)	<0,001
Appartenance				
Exposé	296 (34,2%)	276 (32,9%)	20 (74,0%)	<0,001
Parents/entourage	569 (65,7%)	562 (67,0%)	7 (25,9%)	
DIY	191 (20,7%)	186 (20,8%)	5 (18,5%)	NS
Nicotine (mg/ml)	738 (88,1%)	722 (88,1%)	16 (88,8%)	NS
Moyenne	8,9	8,9	8,6	
Médiane	6	6	7,5	NS
Extrêmes	0,1-20	0,1-20	3-20	
CBD ?	11 (1,1%)	10 (1,1%)	1 (3,7%)	NS

Les informations concernant les e-liquides et le cannabidiol sont les suivantes :

E-liquides

Nombre de e-liquides (N=919)		
1 seul		876 (95,3%)
2 à 4		43 (4,6%)
Conditionnement (N=897)		
Flacon prêt à l'emploi		699 (77,9%)
Cartouche		25 (2,7%)
Arôme		25 (2,7%)
Base		34 (3,7%)
Booster		31 (3,4%)
Mélange DIY		134 (14,9%)
Nicotine (N=837)		738 (88,1%)
Moyenne		8,9
Médiane		6
Extrêmes		0,1-20
PG/VG (N=617)		
50/50		273 (44,2%)
70/30		96 (15,5%)
80/20		86 (13,9%)
60/40		41 (6,6)
76/24		38 (6,1)

Un focus sur les cas de cannabidiol a été réalisé :

Cannabidiol

N	11 (1.1%)
Age moyen	22,7
Age médian	17
Extrêmes	14-53
Sex-ratio	4,5
Cas symptomatiques	11 (100,0%)
Usage normal	11 (100,0%)
DIY	2 (18,1%)
Gravité faible	10 (90,9%)
Guérison	10 (100,0%)

Concernant la déclaration des produits, une comparaison de la Base de données Vigivape avec celle de l'ANSES (produits déclarés par les fabricants) a été effectuée par la mission tabac. Un appariement strict a été réalisé (probable sous-identification par manque d'informations/exactitude des produits). 387 produits ont été identifiés sur un nombre total de 919 e-liquides (42,1%)

Ce pourcentage pourrait être lié à la limite de déclaration des patients ou à un problème de déclaration des fabricants

Cette étude présente quelques limites à prendre en compte. Ainsi, certaines données sont manquantes car les patients appellent dans un contexte d'urgence ; par ailleurs cela s'avère compliqué même à distance d'avoir des informations sur ces produits. Enfin le DIY est probablement sous-estimé.

En conclusion, il est noté peu de cas de gravité élevée et une évolution favorable pour l'ensemble des cas. Une attention particulière est à porter sur les confusions, le DIY et le déconditionnement. La vigilance doit être accrue chez les utilisateurs ayant des enfants dans leur proche entourage (défaut de perception de risque associé).

Les atteintes oculaires sévères, bien documentées dans la littérature, n'ont pas été retrouvées dans cette étude sur la base des informations récoltées.

2.4 Surveillance des vaccins

Direction concernée	Direction de la Surveillance/Direction Médicale
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Il a été proposé aux membres du CSP de faire part à l'ANSM de leurs éventuelles questions concernant la surveillance des vaccins.

Une question relative aux cas de zona avec Cominraty a été posée par un CAP. C'est effectivement un signal qui est surveillé au niveau européen. On note 150 cas graves à ce jour, et 85% des zones arrivent dans les 15 jours après la vaccination. Ce chiffre serait beaucoup plus élevé en incluant les cas non graves.

Une question relative à l'agueusie après vaccination a été posée. Quelques cas ont en effet été identifiés mais il est difficile de les analyser en l'absence d'informations.

Les CAP précisent qu'ils n'ont pas été beaucoup sollicités sur ce sujet contrairement aux craintes évoquées lors de la commercialisation des vaccins. Le système de pharmacovigilance a pris l'ensemble de la charge.

En conclusion, il est rappelé que la surveillance des vaccins est détaillée sur le site internet de l'ANSM

4. Tour de table

Le prochain CSP aura lieu le 27 septembre 2021