

# Bulletin d'Information du Centre d'Addictovigilance Occitanie-Est

## Janvier 2023



### AU SOMMAIRE

1. Les opioïdes : perturbateurs endocriniens
2. Les aminoindanes : nouveau produit de synthèse dérivé des amphétamines
3. Résultats SINTES 2022 en Occitanie Est
4. Cocaïne et Covid
5. Informations diverses

**Excellente lecture !**

**Il est encore temps pour nous pour  
vous souhaiter une excellente année  
2023 !**

Consultez notre site : <https://addictovigilance.fr>

PS : le site du réseau évolue et permet l'accès direct au portail des signalements : [Addictovigilance](#)

### NOTRE EQUIPE

Pr Hélène Peyrière (responsable)

Dr Céline Eiden  
Dr Cécile Chenaf  
Dr Margot Lestienne

Interne en Pharmacie :  
Soumia Serti

Externes en Pharmacie :  
Olympe Lacaze  
Jules Corbière  
Candice Papa

**Une déclaration, une question ?**

**Contactez-nous !**

**Nos coordonnées**

Tél : 04 67 33 67 49

Fax : 04 67 33 67 51

e-mail : [addictovigilance@chu-montpellier.fr](mailto:addictovigilance@chu-montpellier.fr)

---

## 1. Les opioïdes et axe hypothalamo-hypophysaire

---

Les opioïdes sont utilisés comme antalgiques (tramadol, fentanyl, oxycodone), antitussifs (codéine) ou dans le cadre d'une substitution (méthadone, buprénorphine). Ils exposent les patients traités ou les usagers à de nombreux effets indésirables, surtout digestifs et neuropsychiques, à des dépressions respiratoires et des dépendances. Des données issues d'essais cliniques et d'études de cohorte montrent qu'ils exposent aussi à des **effets secondaires endocriniens, le plus souvent à type d'insuffisance, en lien avec un effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.**

En effet, les effets indésirables connus tels que des hypogonadismes et des hyperprolactinémies vont dans le sens d'effets perturbateurs sur diverses fonctions de l'axe hypothalamo-hypophysaire notamment, mais il semblerait que les opioïdes interfèrent avec d'autres systèmes hormonaux [1].

### 1/ les opioïdes endogènes ont des effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

Les opioïdes sécrétés par l'organisme semblent impliqués dans la régulation de diverses fonctions de l'axe hypothalamo-hypophysaire : diminution de la sécrétion de GnRH (gonadotrophine releasing hormone) d'où une diminution de la FSH (hormone folliculo-stimulante) et de la LH (hormone lutéinisante), réduction de la sécrétion de l'ACTH (hormone corticotrope hypophysaire), effet inhibiteur sur la vasopressine (hormone antidiurétique sécrétée par l'hypothalamus) [2] ; [3] ; [4].

### 2/les conséquences d'une consommation au long cours d'opioïdes (traitement ou consommation de drogues)

#### 2-1 hypogonadisme

La consommation au long cours d'opioïdes expose les femmes et les hommes à un hypogonadisme en diminuant la sécrétion de GnRH provoquant ainsi la diminution de LH et FSH hypophysaire puis une baisse secondaire des hormones stéroïdes sexuelles : cet hypogonadisme est mentionné dans le RCP de certaines spécialités (par exemple méthadone, chapitre 4.6 fertilité) : des anomalies du cycle menstruel, des aménorrhées, des bouffées de chaleur, des baisses de la libido, des infertilités et des troubles de l'érection, sont des effets indésirables connus chez les patients consommant des opioïdes.

Une étude néerlandaise publiée en 2020 ayant mesuré les taux de testostérone plasmatiques de 3234 hommes montre un hypogonadisme chez 63% d'hommes traités par des opioïdes [5].

#### 2-2- galactorrhée et gynécomastie

Des galactorrhées chez les femmes et des gynécomasties chez des hommes ont été rapportées lors de traitements par la méthadone : sur 5 études de cohorte comparatives recensées, quatre ont mis en évidence des prolactinémies plus élevées chez les patients prenant un antalgique opioïde par rapport à un groupe témoin non exposé [3] [5].

#### 2-3 insuffisances surrénaliennes

Des insuffisances surrénaliennes ont été notifiées chez des patients traités par un ou plusieurs opioïdes aux Etats-Unis [6] et une vingtaine d'études (regroupant plus de 1000 patients), ont permis d'observer des concentrations plus basses de cortisol ou d'ACTH de manière dose-dépendante chez les patients exposés aux opioïdes par rapport aux patients non exposés. [5] Ces données suggèrent un mécanisme de frein de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Les insuffisances surrénaliennes liées à un opioïde semblent réversibles à l'arrêt de celui-ci.

**En cas de trouble endocrinien chez un patient exposé à un opioïde, il est prudent d'évoquer le rôle de cette substance surtout en cas d'usage prolongé.**

## 2. Les aminoindanes : NPS dérivés des amphétamines

Un cas de consommation de **N-méthyl-2-amonoindane (NM-2AI)** a, pour la première fois, été signalé au Centre d'Addictovigilance de Montpellier en 2022. L'analyse via le dispositif SINTES a permis de détecter ce NPS à la place de 3-MMC. Il s'agissait de la deuxième détection de ce produit en France via le dispositif SINTES.

Les **aminoindanes** représentent une nouvelle génération de NPS, analogues amphétaminiques cycliques. Cette classe a un mécanisme d'action et des effets proches de ceux de la MDMA.

Les représentants de cette nouvelle famille de NPS sont les : *5,6-methylenedioxy-2-aminoindane (MDAI)*, *5-iodo-2-aminoindane (5-IAI)*, *2-aminoindane (2-AI)*, *5,6-methylenedioxy-N-methyl-2-aminoindane (MDMAI)*, and *5-methoxy-6-methyl-2-aminoindane (MMAI)*.

### 1. Doses usuelles/doses toxiques et cinétique

Ces substances sont essentiellement consommées par voie respiratoire (sniff), orale ou rectale.

Le début des effets psychoactifs est observé après 30 min et leur pic varie de 45 min à 3 h après prise orale.

Les doses recommandées des usagers sont variables en fonction de la molécule en question, pour un effet léger par voie orale, elle est de 100 à 150 mg pour la MDAI, pour le 2-AI, elle varie de 10 à 20 mg par voie orale, et elle est d'environ 100 mg pour la 5-IAI.

### 2. Mécanisme d'action

Les aminoindanes sont des stimulants du système nerveux central via leurs effets sur les catécholamines : dopamine, sérotonine et noradrénaline. Ces substances sont utilisées pour leurs effets entactogènes et empathogènes liés à la libération et l'inhibition de la recapture de la sérotonine, mécanisme d'action proche de celui de la MDMA.

### 3. Effets recherchés

D'après les rapports des utilisateurs sur PsychonautWiki, Erowid, Drugs-Forum et Bluelight, les effets recherchés avec la MDAI et 5-IA sont principalement de l'euphorie, l'empathie, la stimulation (pas le cas avec MDAI) et l'amélioration cognitive.

### 4. Effets toxiques

Contrairement aux effets chroniques des aminoindanes qui ne sont pas encore bien établis, les effets après une dose aiguë très élevée sont de type MDMA : déshydratation, augmentation de la transpiration, anxiété, dépression, attaques de panique et tachycardie.

L'action stimulante limitée des aminoindanes incite les usagers à en consommer à des doses très importantes ou en association avec des amphétamines, la cocaïne ou la MDMA pour potentialiser les propriétés stimulantes. Ce type de combinaison peut être responsable d'une neurotoxicité et d'une cardiotoxicité : il augmente également le risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique pouvant être fatal.

D'une autre part, la MDAI a été associée à une insuffisance rénale, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une insuffisance hépatique et un risque accru d'hypertension pulmonaire primaire ou de cardiopathie valvulaire.

Par ailleurs, des décès liés à la MDAI, par œdème cérébral et pulmonaire, pneumonie par inhalation, et congestion des organes internes ont été signalés. Trois décès par 5-IAI, 2-AI et MDAI ont également été rapportés.

### 5. Législation

Seuls quelques aminoindanes sont contrôlés dans certaines parties de l'UE : la 2-AI et le 5-IAI.

### 3. Résultats SINTES 2022 en Occitanie-Est

Le Système d'identification national des toxiques et des substances (SINTES) est un dispositif piloté par l'OFDT depuis 1999 dans le but de décrire la composition des produits psychoactifs circulants en France. Il se fonde sur l'étude des produits issus de la collecte auprès d'utilisateurs, réalisée par des collecteurs qui restituent les résultats après analyse des échantillons par les laboratoires partenaires.

Ce dispositif vient en soutien des dispositifs réalisant des analyses de drogue dans un but de réduction des risques.

**En 2022, 19 échantillons ont été collectés dans le cadre de la coordination Sintes Occitanie-est : L'analyse a permis de retrouver 20 substances psychoactives et 2 autres produits (non psychoactifs).**

#### 1. Substances identifiées

Treize des 20 substances identifiées appartiennent à la catégorie des **Nouveaux produits de Synthèse (NPS)** : il s'agit d'hommes avec une moyenne d'âge de 30,3 ans.

Les 7 autres substances (cocaïne n=5 ; héroïne n=1 ; kétamine n=1) concernent une majorité de femmes (57%), d'une moyenne d'âge de 35,1 ans. Les teneurs en cocaïne étaient comprises entre 53.4% et **99% !!**

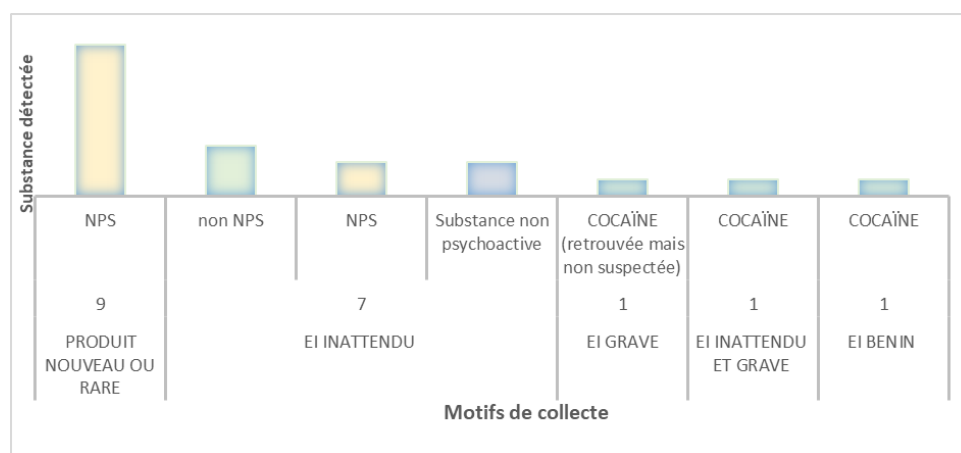
#### NPS retrouvés lors des analyses 2022

Famille de NPS	Substance NPS identifiée	Effets recherchés
Dérivé du méthylphénidate	4F-MPH (4- <b>Fluor</b> méthylphénidate)	STIMULANT
Dérivé de la kétamine	2-FDCK (2- <b>Fluor</b> odeschlorokétamine, )	DISSOCIATIF
Phényléthylamines Analogue de la mescaline Analogue de la MDMA	2C-H, 2C-B, 2C-E 5-MAPB ( 5-(2-méthylaminopropyl)benzofurane )	HALLUCINOGENE ENTACTOGENE, HALLUCINOGENE,
Dérivé Méthamphétamine	4-FMA (4- <b>Fluor</b> méthamphétamine) 5-FMA (5- <b>Fluor</b> méthamphétamine)	STIMULANT
Tryptamine	DMT (DiMéthylTryptamine)	HALLUCINOGENE
Cathinone	Alpha-PIHP ( $\alpha$ -Pyrrolidinoisohexaphenone)	STIMULANT, ENTACTOGENE
Aminoindane	NM-2AI (N-méthyl-2-aminoindane)	STIMULANT, ENTACTOGENE, proche MDMA

**A noter la multiplication de produits halogénés (Fluor) ce qui augmente la biodisponibilité et donc l'effet des produits**

## 2. Motif de collecte

Le principal motif de collecte est le caractère nouveau ou rare de la substance (n=9), puis l'apparition d'un effet indésirable (EI) inattendu (détail figure ci-dessous).



## 3. Conformité du produit analysé avec le produit collecté

Les substances identifiées dans les échantillons étaient majoritairement celles qui étaient attendues (n=12). Dans 7 échantillons cependant, le produit retrouvé n'est pas celui attendu et il peut s'agir d'une arnaque.

Produit attendu	Produit détecté	Mode d'obtention
Cannabinoïde de synthèse	Cocaïne	Non renseigné
5-méthoxy-N, N-diméthyltryptamine	5-DiméthylTryptamine	Fabrication par l'utilisateur
2C-P	2C-B, 2C-H, MDMA (traces)	Revendeur habituel
3-MMC	Alpha-PHIP	Revendeur habituel
3-MMC	NM-2AI (N-méthyl-2-aminoindane)	Revendeur habituel
Héroïne	Produit non psychoactif	Revendeur Occasionnel
NDMA	Produit non psychoactif (cellulose)	Revendeur occasionnel

## 4. Mode d'obtention

Les modes d'obtention rapportés étaient : achat internet (n=6), revendeur occasionnel (n=6), revendeur habituel (n=4), prison (n=1), fabrication par usager (n=1) et NR (n=1).

Le mode d'obtention majoritaire, **lorsque la substance identifiée est celle attendue** est l'achat sur internet (n=6) puis le revendeur occasionnel (n=4) enfin le revendeur habituel (n=1) et en prison (n=1).

**Lorsque la substance identifiée n'est pas celle attendue**, le mode d'obtention est majoritairement via un revendeur habituel (n=3) ou occasionnel (n=2) et de manière minoritaire via la fabrication par l'utilisateur (n=1). Le mode d'obtention n'est pas renseigné dans un cas.

## 4. COVID-19 et Cocaïne : attention à la synergie des risques de complication

Lors de la crise sanitaire liée à l'épidémie de COVID-19 qui a débuté en mars 2020, le réseau Français d'addictovigilance a mis en place une surveillance renforcée et noté des changements significatifs, notamment concernant la consommation de cocaïne qui a notablement augmenté durant cette période (1). Plusieurs études ont été publiées sur la synergie des risques de complications liés au COVID-19 lors de consommation de cocaïne.

La contamination par le COVID-19 entraîne des risques cardiovasculaires tels qu'une dysfonction endothéliale, une hyperactivation des plaquettes, une hypercoagulabilité et une déstabilisation de la plaque d'athérome pouvant conduire à des occlusions thrombotiques micro- et macro-vasculaires.

La consommation de cocaïne peut, elle aussi entraîner des effets cardiovasculaires : une vasoconstriction, un passage à l'état prothrombotique et un besoin élevé du myocarde en oxygène. Des cas cliniques ont décrit chez les patients COVID-19 consommateurs de cocaïne, un effet synergique ayant conduit à des événements cardiovasculaires (2).

Une synergie des risques peut également être observée en psychiatrie. Dans une cohorte de patients diagnostiqués COVID-19 l'incidence de troubles neurologiques ou psychiatriques au cours des 6 mois suivants le diagnostic était de 33%, avec 12% de premiers diagnostics de ce type (3). La cocaïne est bien connue pour engendrer de tels effets : selon les études, entre 29% et 86,5% des patients seraient sujets à des épisodes psychotiques suite à la consommation de cocaïne (4). On peut donc suspecter une synergie de ces effets chez les patients infectés par la COVID-19 et consommateurs de cocaïne.

Si ces effets secondaires liés à la consommation de cocaïne semblent pouvoir accroître le risque de complications liés à la COVID-19, la responsabilité du lévamisole peut elle aussi être soulevée. Fréquemment utilisé comme produit de coupe de la cocaïne, c'est un immunomodulateur faisant intervenir la stimulation des neutrophiles et la prolifération des lymphocytes T (5). Retiré du marché en médecine humaine en raison d'effets indésirables graves de type neutropénie sévère et agranulocytose, le lévamisole est encore utilisé en médecine vétérinaire, ce qui le rend facilement accessible. Ses propriétés physiques le rendant visuellement indistinguable de la cocaïne et un de ses métabolites actifs ayant potentiellement un mécanisme potentialisant celui de la cocaïne, il est un produit de coupe très utilisé (6).

Le risque de neutropénie sévère et d'agranulocytose induit par le lévamisole peut être mis en relation avec le risque d'augmentation d'infections bactériennes ou autres complications, ainsi qu'à une exposition particulièrement accrue à la COVID-19 (7). De plus, le lévamisole pourrait également être impliqué dans une perte de la fonctionnalité vaccinale. Une étude décrit un risque augmenté d'infection au COVID-19 (HR = 2.06, 95% CI) chez les patients consommateurs de cocaïne, dans une cohorte de patients vaccinés (8).

La consommation de cocaïne chez des patients atteints par la COVID-19 pose parfois un réel challenge diagnostic. En effet, la présence de lévamisole dans la cocaïne peut induire un purpura rétifforme avec une incidence d'environ 3%, d'apparition rapide et douloureuse pour le patient. Des cas de purpuras rétifformes ont été mis en évidence parmi les 20% de patients atteints de symptômes cutanés suite à une infection COVID-19. Ceux-ci touchent particulièrement les mains et les pieds et sont indolores. Le syndrome induit par le lévamisole est une maladie auto-immune traitée par immunosuppression, tandis que le syndrome induit par la COVID-19 est le résultat d'une réponse immunitaire inadéquate, traitée par anticoagulant. Bien que difficile au vu des caractéristiques cliniques similaires, le diagnostic différentiel de ces deux syndromes chez un patient consommateur de cocaïne infecté par la COVID-19 est donc primordial pour une prise en charge adaptée (5).

**La consommation de cocaïne a donc été mise en relation avec une synergie des risques de complications, une augmentation de la vulnérabilité et des challenges diagnostics chez les patients infectés par la COVID-19.**

## 5-Infos diverses

**Le 29 décembre 2022, le conseil d'Etat a annulé l'arrêté du 30 décembre 2021 interdisant de vendre des fleurs et feuilles de cannabis ayant un taux de THC (tétrahydrocannabinol) inférieur à 0.3%.**

Rappel réglementaire : le code de la santé publique (article R.5132-86) interdit la production, la commercialisation, la détention, l'achat ou la consommation de cannabis (plante, résine et produits dérivés). Mais il prévoit aussi que « la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale de variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes » peuvent être autorisées.

Sur la base de cette dérogation, un arrêté interministériel du **30 décembre 2021** a autorisé l'utilisation des fleurs et des feuilles des seules variétés de cannabis présentant une teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) inférieure ou égale à 0,3 %, pour produire des extraits respectant eux-mêmes ce taux. Mais, dans le même temps, cet arrêté a interdit la vente aux consommateurs des fleurs et feuilles « à l'état brut » des mêmes variétés, quelle que soit la forme prise dans le produit fini (tisanes, huiles, cosmétiques au cannabidiol (CBD)...).

Saisi en urgence au début de l'année 2022, le juge des référés du Conseil d'État avait suspendu l'exécution de cette interdiction par une **ordonnance 24 janvier 2022**. Le Conseil d'État statue aujourd'hui au fond et juge disproportionnée l'interdiction générale et absolue de commercialisation à l'état brut des feuilles et fleurs de cannabis à faible teneur de THC, c'est-à-dire sans propriétés stupéfiantes. Il annule en conséquence cette interdiction fixée par l'arrêté du 30 décembre 2021.

Arguments avancés par le Conseil d'Etat :

- **le CBD n'a pas d'effet psychotrope et ne provoque pas de dépendance** : les données scientifiques avancées par les parties concluent que le CBD a des propriétés décontractantes et relaxantes et des effets anticonvulsivants, mais n'a pas d'effet psychotrope et ne provoque pas de dépendance, à la différence du THC : il existe ainsi des variétés de cannabis, celles qui ont un faible taux de THC qui ne peuvent pas être considérés comme des produits stupéfiants.

- **le CBD ne crée pas de risque pour la santé publique justifiant une interdiction générale et absolue**

Le Conseil d'Etat retient que les risques pour la santé dépendent des quantités de THC effectivement ingérées en fonction des produits consommés et des modes de consommation. Il juge, en l'état des données scientifiques, que la nocivité des autres molécules présentes dans les fleurs et feuilles de cannabis, notamment le CBD, n'est pas établie.

-**le Conseil d'État a relevé que le taux de THC des fleurs et de feuilles pouvait être contrôlé au moyen de tests rapides et peu coûteux** permettant d'identifier les variétés présentant des propriétés stupéfiantes. Le Conseil d'État estime donc que l'efficacité de la politique de lutte contre les stupéfiants ne peut justifier l'interdiction de commercialisation, à l'état brut, de fleurs et feuilles de cannabis avec un taux de THC inférieur à 0,3 %.

Pour en savoir plus : MILDECA : <https://www.drogues.gouv.fr/decision-du-conseil-detat-du-29-decembre-2022>

## Références bibliographiques

### Les opioïdes : perturbateurs de l'axe hypothalamo-hypophysaire

1. La revue Prescrire, Aout 2022, Tome 42, N°466
2. Prescrire Rédaction, Fiche E4g Hypogonadismes masculins médicamenteux, Interactions médicamenteuses, prescrire 2022
3. Merza Z. Chronic use of opioids and the endocrine system. *Horm metab Res* 2010 ; 42 (9) : 621-626
4. Prescrire Rédaction « médicaments perturbateurs endocriniens : les principaux effets sur les systèmes hormonaux humains », *Rev Prescrire* 2021 ;41 (447) : 26-28
5. De Vries F et al. Opioids and their endocrine effects : a systematic review an meta-analysis. *J Clin endocrinol metab* 2020 ; 105 (4) :1020-1029+supplement :27 pages
6. Prescrire Rédaction « opioïdes : insuffisances surrénaliennes » *Rev prescrire* 2016 ; 36 (395) :667.

### Les aminoindanes : nouveau produit de synthèse dérivé des amphétamines

1. Pinterova N, Horsley RR, Palenicek T. Synthetic Aminoindanes: A Summary of Existing Knowledge. *Front Psychiatry*. 2017;8:236. doi: 10.3389/fpsy.2017.00236. eCollection 2017.
2. Deville M, Dubois N, Cieckiewicz E, De Tullio P, Lemaire E, Charlier C. Death following consumption of MDAI and 5-EAPB. *Forensic Sci Int*. 2019; 299: 89-94.

### Covid-19 et cocaïne

1. Lapeyre-Mestre M et al. Addictovigilance contribution during COVID-19 epidemic and lockdown in France. *Therapies*, 2020;75:343-354.
2. Appenzeller F et al. Cocaine and COVID-19 in ST-Elevation Myocardial Infection. *Case Reports in Cardiology*, 2022;2022:5640965.
3. Taquet M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*, 2021;8:416-27.
4. Fiorentini A et al. Substance-Induced Psychoses: An Updated Literature Review. *Frontiers in Psychiatry*, 2021;12:694863.
5. Keim CK et al. Levamisole-induced and COVID-19-induced retiform purpura: two overlapping, emerging clinical syndromes. *Archives of Dermatological Research*, 2021;22:1-9.
6. Hofmaier T et al. Aminorex, a metabolite of the cocaine adulterant levamisole, exerts amphetamine like actions at monoamine transporters. *Neurochem Int*, 2014;73(100):32-41.
7. Marski K et al. Levamisole-adulterated cocaine poses a concern during the COVID-19 pandemic. *J Addict Dis*,2020;38(4):580-581.
8. Wang L et al. Increased risk for COVID-19 breakthrough infection in fully vaccinated patients with substance use disorders in the United States between December 2020 and August 2021. *World Psychiatry*,2022;21(1):124-132.