



RAPPORT d'ADDICTOVIGILANCE SUR L'ÉVALUATION ET LA SYNTHÈSE DES SIGNALEMENTS MARQUANTS en PERIODE COVID (SIMAD COVID)

Pr Joëlle Micallef

CEIP-Addictovigilance PACA Corse, Service de Pharmacologie
Clinique, APHM, Aix Marseille Université, Institut de
Neurosciences des systèmes

Dr Michel Mallaret

CEIP-Addictovigilance de Grenoble

Coordonnateur dispositif national DRAMES

Coordonnateur dispositif national DTA

**Le Réseau Français d'Addictovigilance : Les 13 Centres d'Addictovigilance de
Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier,
Nancy, Nantes, Paris, Poitiers et Toulouse**

Site : <http://www.addictovigilance.fr/>



Lundi 10 août 2020

1. CONTEXTE

L'ANSM a souhaité une étroite collaboration entre l'ANSM et le Réseau Français des Centres d'Addictovigilance sur les sujets relatifs à la pandémie COVID-19. Le plan d'action a été diffusé vendredi 27 mars 2020.

La pandémie COVID-19 a également contaminé des personnes présentant une addiction aux médicaments et/ou aux substances non médicamenteuses. Le confinement peut favoriser des conduites addictives dans la population non addict et peut être l'occasion de nouvelles addictions à de nouvelles substances non connues pour être addictogènes (ex. : efavirenz, un antiviral lors de l'épidémie HIV). L'épidémie a des conséquences médicales et sociales importantes ne serait-ce que sur la réglementation, l'accessibilité, l'usage des médicaments et substances, les comportements humains, les addictions (Lapeyre Mestre et al, 2020 ; Dubey et al, 2020). Le confinement lié au COVID peut avoir des conséquences particulières en Addictovigilance. Dans ce contexte inédit, le Réseau Français d'Addictovigilance via ses 13 Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)-Addictovigilance a poursuivi ses missions de vigilance sanitaire spécifique et s'est adapté afin d'assurer une continuité de service et rester en interaction avec ses partenaires territoriaux (Lapeyre Mestre et al, 2020).

Ainsi de façon complémentaire aux dispositifs de pharmacosurveillance des CEIP-Addictovigilance déjà existants et qui perdurent (dont les SIMAD - Signalements Marquants en Addictovigilance - « classiques »), deux outils de recueils spécifiquement créés pour la situation COVID ont été mis en place par le Réseau des CEIP-Addictovigilance afin de répondre à ce plan de surveillance renforcée : les SIMAD COVID et les SIMAD CONFINEMENT.

Les SIMAD COVID concerne tout cas clinique avéré d'overdose avec ou sans décès, d'augmentation de la consommation et de cas de mésusage ou addiction, lié ou pas à l'assouplissement des conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments dans le contexte COVID, qu'il y ait ou pas utilisation de médicament antiviral chez le patient, que le patient soit COVID+ ou non :

- a) Lié à la consommation de Méthadone et notamment à une possible augmentation des cas d'intoxication à la méthadone, mortels ou non.
- b) Lié à la consommation de Médicaments opioïdes forts utilisés dans la douleur (morphine, fentanyl transmuqueux, fentanyl transdermique et oxycodone) puis élargi par la suite à tout médicament opioïde pour prendre en compte les antitussifs
- c) Une surveillance accrue des cas d'overdoses liés aux substances illicites hors médicaments.

Pour cela, les CEIP-A de Marseille et de Grenoble, en charge respectivement du suivi national méthadone et assurant la coordination nationale des dispositifs DRAMES (Décès en relation avec l'abus de Médicaments et de substances) et DTA (Décès Toxiques par Antalgiques), ont été désignés référents de cette surveillance renforcée impliquant tous les 13 CEIP-A. Ce rapport a pour objectif de présenter une synthèse de l'évaluation des SIMAD COVID et d'en dégager les principaux faits marquants, sur la période de sa mise en place (27 mars 2020 au 3 juillet 2020), les SIMAD confinement faisant également l'objet d'un rapport de synthèse spécifique par le CEIP-Addictovigilance de Grenoble.

2. METHODES

Les cas SIMAD COVID recueillis et analysés par chaque CEIP au sein de son territoire étaient envoyés périodiquement via un fichier XLS standardisé de recueil par mails. La synthèse de l'ensemble des cas reçus et leur reventilation en SIMAD CONFINEMENT (signalement lié au confinement mais ne répondant pas aux critères d'un SIMAD COVID) si besoin étaient effectués collégialement par l'ANSM, le CEIP de Marseille et le CEIP de Grenoble selon les 3 critères préétablis pour les SIMAD COVID (cf supra a, b, c). L'ensemble de ce suivi effectué périodiquement était envoyé à tout le réseau Français des 13 CEIP-Addictovigilance pour présentation, discussion et échanges collégiaux lors des TC ANSM CEIP mis en place pour cette surveillance renforcée d'Addictovigilance selon un calendrier initialement hebdomadaire puis ajusté au fil du temps (Tableau 1) afin d'avoir une vision partagée et au plus près de la situation.

Tableau 1 : Calendrier des périodes de suivi (P1 à P13) et des TC ANSM CEIP Addictovigilance durant le plan de surveillance renforcée COVID

Documents	Période de suivi	Date TC ANSM CEIP-Addictovigilance
Fichier de synthèse XLS	vendredi 3 avril - jeudi 9 avril (P1)	Vendredi 10 avril 2020
Fichier de synthèse XLS	vendredi 10 avril - jeudi 16 avril (P2)	Vendredi 17 avril 2020
Fichier de synthèse XLS Synthèse SIMAD COVID	vendredi 3 avril - jeudi 23 avril 18h (P1-P2-P3)	Vendredi 24 avril 2020
Fichier de synthèse XLS synthèse SIMAD COVID	jeudi 23 avril 18h -mercredi 29 avril 18h (P4)	Jeudi 30 avril 2020
Fichier de synthèse XLS synthèse SIMAD COVID	mercredi 29 avril 18h - mercredi 6 mai 18h (P5)	Jeudi 7 mai 2020
Fichier de synthèse XLS synthèse SIMAD COVID	mercredi 6 mai 18h - mercredi 13 mai 18h (P6)	Vendredi 15 mai 2020
Fichier de synthèse XLS synthèse SIMAD COVID	mercredi 13 mai 18h - mercredi 27 mai 18h (P7-P8)	Vendredi 29 mai 2020
Fichier de synthèse XLS synthèse SIMAD COVID	mercredi 27 mai 18h - mercredi 10 juin 18h (P9-P10)	Vendredi 12 juin 2020
Fichier de synthèse XLS synthèse SIMAD COVID	mercredi 10 juin 18h - mercredi 1er juillet 18h (P11-P12-P13)	Vendredi 3 juillet 2020

3. SYNTHÈSE

Après vérification des 8 synthèses périodiques (exclusion d'un doublon repéré lors de de cette synthèse globale, coquilles, compléments d'information obtenus,...) un total de 126 cas d'overdoses et décès en provenance de 11 CEIP-addictovigilance ont été analysés à la date du 1^{er} juillet 2020.

Ces 126 cas concernent majoritairement la méthadone (37,3% n=47 cas/126). Parmi ces 126 cas, 23,8% sont des décès (n=30/126). Parmi ces 126 cas, 4 sont survenus chez des mineurs (2 de 15 ans et 2 de 17 ans) dans 3 régions différentes (Ile de France, PACA, Aura) et ont impliqué le tramadol (pour 2 cas), la lamaline+spasfon (pour 1 cas), l'association cocaïne, ecstasy et alcool (1 cas).

Tableau 2 : Répartition des cas en fonction des dates de recueil et des substances impliqués

	P1 10 avril	P2 17 avril	P3 24 avril	P4 30 avril	P5 7 mai	P6 15 mai	P7-P8 29 mai	P9-P10 12 juin	P11-P12-P13 1er juillet	Total
Nbre de SIMAD COVID	6	7	5	7	22	9	23	23	24	126
<i>Dont méthadone</i>	4	4	4	3	9	1	8	8	6	47
<i>Dont autres Opioides médicaments</i>	0	1	0	2	4	3	2	0	10	22
<i>Dont Substances illicites</i>	2	2	1	3	9	5	13	15	6	56
<i>Dont Décès</i>	3	1	1	1	0	0	7	5	12	30

3.1 Concernant les décès

Ces 30 décès dont 3 cas (plus succincts) survenus pendant le confinement et signalés directement par des structures spécialisées en addictologie (CSAPA, CAARUD) ont été recueillis par 6 CEIPs, le CEIP de Bordeaux en ayant à lui seul signalé 56,6 % (n=17/30) survenu sur son territoire d'intervention. Les 27 autres cas concernent majoritairement des hommes (25 hommes, 2 femmes). L'âge s'étend de 18 ans (2 cas) à 61 ans. Ils sont survenus soit au domicile ou lieu de confinement (stade, gymnase), soit dans un lieu public (squat, parking), soit à l'hôpital malgré une prise en charge médicalisée initiale (récupération arrêt cardio-respiratoire pour certains par le SAMU) ou dans le service dédié (service de Réanimation) (Tableau 3). Parmi la substance ou association de substances impliquée/suspectée (Tableau 3), la méthadone est la plus fréquemment rapportée (14 cas sur les 27 cas), suivi par la

cocaïne (10 cas sur 27 cas dont 6 cas sur 10 : association cocaïne et méthadone). L'héroïne est retrouvée 3 fois, et le skénan (Sulfate de morphine) 3 fois. Parmi les 14 cas d'overdoses fatales avec la méthadone, la mention d'un usage par des sujets naïfs aux opiacés est retrouvée 4 fois.

Tableau 3 : Récapitulatif des substances ou association de substances suspectée/impliquée dans ces Décès

Substances ou association de substances suspectés/impliqués	Éléments anamnèse sur le produit et/ou le terrain	Lieu décès
Cocaïne, opiacés sans précision		Hôpital (domicile, SAMU, REA)
Cannabis, BZD sans précision		Hôpital (gymnase, SAMU, REA)
Cocaïne, Méthadone, valium	Prise IV	Hôpital (domicile, SAMU, REA)
Cocaïne, Skénan, subutex, BZD	Prise IV Skénan et Subutex obtenus auprès d'un tiers	Domicile
Méthadone	Flacon de méthadone	Stade (lieu de confinement)
Cocaïne, méthadone		Non précisé
GBL		Hôpital (voie publique, SAMU, REA)
Codéine, morphine	Fragilité (ethylisme, isolement, précarité)	Hôpital (voie publique, SAMU, REA)
Méthadone	Naïf aux opiacés Méthadone obtenue auprès d'un tiers	Non précisé
Méthadone	Naïf aux opiacés Méthadone obtenue dans la rue	Non Précisé
Méthadone, Theralène, Imovane	Fragilité (éthylisme, isolement...)	Domicile
GHB		Non Précisé
Méthadone, héroïne		Voie publique (Squat)
Méthadone, cocaïne		Domicile
Méthadone, cocaïne		Domicile
Méthadone, cocaïne		
AlphaPVP, cocaïne, codéine		Hôpital (Domicile, SAMU, REA)
Méthadone, Skénan	Naïf aux opiacés	Voie publique (Parking)
Skénan		Hôpital
Cocaïne		Non précisé
Méthadone	Snif de gélules de méthadone	Non précisé
Héroïne, diazépam		Domicile
Héroïne, alcool		Domicile
Cocaïne, alcool, méthadone		Domicile
Buprénorphine, diazépam, rispéridone		Domicile
Méthadone	Naïf aux opiacés Gélule de méthadone	Domicile
Cocaïne		Domicile

Les analyses des dates de survenue de ces décès quand elles sont disponibles montrent un décalage entre date de survenue et date de notification, décalage pouvant aller de 2-3 semaines à 2 mois.

3.2 Concernant les produits impliqués dans les OD

Méthadone : Les overdoses concernent majoritairement la méthadone (47 cas soit 37,3%) signalés par 11 CEIP-Addictovigilance. Parmi ces 47 cas, 14 ont été fatals (29,7%) (cf tableau 3).

Les 33 autres cas d'OD à la méthadone se caractérisent par notamment par :

- Un recours à la méthadone majoritairement donné par des tiers (entourage familial – conjoint, frère, sœur... ou par des amis) sur des stocks déjà existants au domicile
- La prise par des sujets naïfs ou anciennement sevrés
- Une finalité d'usage varié (anxiolytique, récréative, autolyse, antalgique...)
- Des modalités d'usage ayant conduit à l'OD : augmentation de la dose (X2) à visée antalgique, prise en 1 jour d'une prise de plusieurs jours
- Des formes sévères d'OD (Coma, détresse respiratoire, IRA, Choc, SDRA...)
- La notion de prise de méthadone par voie IV ou par sniff
- Le recours exceptionnel à la naloxone par les tiers
- La non connaissance par un usager des risques d'intoxication aux opiacés
- Un contexte d'usage particulier acutisé par le confinement (conjugathies, violences conjugales, tensions familiales, SDF, précarité, réfugiés politiques...)

Héroïne : Elle est impliquée dans 17 cas d'OD (soit 13,5%) signalés par 7 CEIP-Addictovigilance. Parmi ces 17 cas, 3 ont été fatals (17,6%) (cf tableau 3).

Ces cas d'OD à l'héroïne se caractérisent notamment par :

- La sévérité des OD (1 arrêt respiratoire récupéré par le SAMU ; tableau hépatite cytolitique & rhabdomyolyse & IRA ; coma & rhabdomyolyse avec IRA anurique & insuffisance hépatique ayant conduit à une hémodialyse pendant plusieurs jours)
- La prise d'héroïne par des sujets naïfs ou par des héroïnomanes anciens ou très occasionnels
- La notion dans 1 cas du recours au Nalscue en pulvérisation nasale par les tiers
- L'administration de l'héroïne par voie IV et nasale
- Le recours à des stocks anciens ou à des dealers inhabituels

Cocaïne : La cocaïne est retrouvée dans 43 cas d'OD (34,1% des cas d'OD) signalés par 10 CEIP-Addictovigilance au sein de le territoire. Parmi ces 43 cas, 10 ont conduit au décès (23,2%) (cf tableau 3).

Ces cas impliquant la cocaïne se caractérisent notamment :

- L'association fréquente avec la méthadone (19 cas sur 43 soit 44,1%)

- Une symptomatologie psychiatrique (troubles du comportement, état d'agitation, ...) ou une symptomatologie cardiaque (myocardite, choc cardiogénique,...)
- La notion dans 2 cas (de 2 régions différentes) d'un tableau clinique avec myosis bilatéral faisant suspecter un opioïde (non recherché ou non retrouvé dans les analyses toxicologiques)

Autres Médicaments opioïdes : 22 cas d'OD impliquent d'autres médicaments opioïdes que la méthadone (soit 17,4%) (Tableau 4).

Molécules	Nombre de cas = 22
Skenan (Sulfate de morphine)	7
Tramadol	7
Codeine	2
Morphine ampoule 100 mg	1
Oxycodone	1
Euphon (codeine)	1
Fentanyl	1
Lamaline	1
Purple drank	1

Ces cas d'OD impliquant d'autres médicaments opioïdes se caractérisent notamment par :

- 6 cas chez des jeunes (2 mineurs, les plus âgés ayant 19 ans) dont deux avec euphon et purple drank
- 1 décès (Skenan+méthadone) chez un jeune de 18 ans
- Des tableaux de crises convulsives répétées dans 3 cas avec le tramadol
- 1 cas d'OD par Skenan (donné et administré par un « ami », pour douleur dentaire) ayant conduit à un arrêt cardio-respiratoire récupéré par le SAMU
- 1 cas de fentanyl (confirmation analytique) alors qu'allégation de prise de Skenan
- 1 cas d'oxycodone (confirmation analytique) sans allégation de prise d'opioïdes.

4. FAITS MARQUANTS & CONCLUSION

L'un des principaux faits marquants de cette surveillance renforcée d'Addictovigilance en période COVID19 est la place occupée par la méthadone : c'est la substance la plus impliquée dans les overdoses (37,3% des overdoses) et la plus impliquée dans les décès (14 cas sur 27 soit 51,8%). Cette synthèse globale de 3 mois de suivi de surveillance renforcée en Addictovigilance vient donc confirmer les premiers éléments de synthèse sur le suivi de la méthadone transmis dès le 6 mai 2020 (Annexe).

Elle confirme également à l'instar des données du dispositif DRAMES qu'il y a plus de décès avec la méthadone qu'avec l'héroïne. Plus encore que le nombre de cas, ce qui est important à souligner, dans le cadre de ce suivi renforcée d'Addictovigilance en situation COVID-19 est que les OD sous méthadone conduisent plus souvent au décès (29,7%) que les OD sous héroïne (17,6%). Ces 2 indicateurs (nombre d'overdoses et proportion d'évolution fatale) sont donc amplifiés par rapport aux dispositifs DRAMES et à ses dernières données disponibles datant de 2018 suggérant que depuis la situation concernant la méthadone s'est acutisée ce qui est possible au regard des autres données d'Addictovigilance présentées notamment en CSP février 2020 et également au regard de la situation COVID19 qui a assoupli les conditions de délivrances et de prescription de la méthadone et impacté les organisations sanitaires notamment en addictologie.

De plus ces données « chiffrées », ne sont hélas que « la partie émergée de l'iceberg » compte tenu du phénomène habituel de sous déclaration (bien connue en Pharmacovigilance et également en Addictovigilance où il est de surcroît exacerbé) ce qui signifie que le chiffre réel est plus élevé. De plus ces données devront être consolidées dans la mesure où il existe un décalage entre date de notification (ou date de déclaration) et date de survenue. Mais dès à présent, comme souligné dans le rapport d'Addictovigilance du CEIP de Marseille & du CEIP de Grenoble (*Tendances actuelles des surdosages en lien avec la consommation de méthadone en 2020 au regard des tendances observées en 2019*) le nombre de décès et d'OD à la méthadone sont déjà supérieurs au nombre de 2019 et supérieur à la tendance observée en début d'année 2020. Le signalement de 2 décès survenant durant le confinement par des CSAPA, ce qui est plutôt rare, et ce dès le mois de juin 2020 témoigne aussi de leur inquiétude sur cette situation.

Les éléments d'anamnèse retrouvent souvent le recours à la méthadone via l'entourage direct (amis, famille) ou le recours à des stocks anciens), pour des finalités variés (anxiolyse, autolyse, antalgique,...), un usage par des sujets naïfs (vrais ou anciennement sevrés), l'usage très rare de la naloxone par les tiers (naloxone par voie nasale ou naloxone en IM). Dans ce contexte de médicaments banalisés (méthadone donné y compris pour la forme gélule, utilisée de façon détournée en terme de finalité d'usage (anxiolyse, autolyse, antalgique...), de détournement de la voie d'administration (sniff, IV), de dose (augmentation des doses, doublement de la posologie...), de non connaissance des risques (avoués par un usager dans une observation), une information précise et illustrative de ces pratiques et de ces risques est urgente.

En effet, compte tenu des conditions d'assouplissement des conditions de prescriptions et de délivrance notamment de la méthadone durant le contexte COVID19, les données de ventes (source ANSM OpenHeath) ont montré une augmentation de 9% pendant le confinement (semaine 12 à

semaine 18) ; sachant que les ventes de méthadone ne cessent d'augmenter et que par conséquent, celles de 2020 restent supérieures à celles de 2019. Comme l'augmentation des stocks de méthadone par les patients augmente inévitablement le risque d'overdose et que ce suivi d'addictovigilance renforcé a bien souligné que des usagers donnaient leur méthadone à d'autres usagers, une partie de la méthadone stockée risque d'alimenter le marché de rue et d'être accessible à un prix plus faible facilitant son accessibilité et donc ses risques sanitaires.

Cette notion de prise de médicaments à l'origine d'OD alors qu'ils n'étaient pas les traitements des patients est également retrouvée pour d'autres médicaments (le skenan, le tramadol, l'oxycodone...)

La présence de la cocaïne dans ce panorama des OD est également à souligner, ce qui constitue finalement un marqueur de sa diffusion élevée actuellement. Il est à noter que la présence dans 2 observations émanant de 2 régions différentes d'un myosis bilatéral chez des usagers de cocaïne faisant donc suspecter l'existence d'une poudre de cocaïne d'un opioïde non recherché ou difficile à mettre en évidence. Elle constitue un signal de tout premier plan à surveiller, faisant écho à l'alerte en AURA sur les fentanylloïdes par le CEIP de Grenoble, à fortiori si la cocaïne est utilisée comme un moyen de diffusion de ces produits et dans la mesure où elle peut toucher des sujets naïfs aux opioïdes.

L'implication de l'héroïne dans des OD et dans différentes régions est à souligner également, ce qui est un témoin de sa diffusion malgré le confinement. Elle a été consommée par d'anciens héroïnomanes ou des usagers très occasionnels (donc pas de tolérance pharmacodynamique ni dépendance physique) ce qui a conduit à des tableaux sévères voir des décès (3 sur 17). L'usage de la naloxone par les tiers, tout comme pour les OD à la méthadone, a été rare.

En conclusion, les informations recueillies et analysées sont particulièrement illustratives, si l'on prend en compte la non-exhaustivité des cas, probablement accentuée durant la période de tension inédite et de réorganisation sanitaire. L'usage de la naloxone par les tiers (témoins) encore trop rare mérite une diffusion large et proportionnée aux opioïdes (méthadone, héroïne...). Compte tenu des spécificités pharmacologiques de la méthadone et de sa part prépondérante dans ce suivi, ces informations méritent d'être partagées, via une communication nationale forte portée institutionnellement, pour une appropriation par les différents acteurs impliqués afin d'optimiser la mise en place d'actions et de minimisation des risques.

Un point d'information a été publié sur le site de l'ANSM le 16 juillet 2020
<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/L-ANSM-rappelle-les-risques-de-la-methadone-et-l-importance-de-disposer-de-la-naloxone-Point-d-information>

5. REFERENCES

Maryse Lapeyre-Mestre, Alexandra Boucher , Amélie Daveluy, Valérie Gibaja , Emilie Jouanjus , Michel Mallaret , Helene Peyrière , Joëlle Micallef French Addictovigilance Network. Addictovigilance contribution during COVID-19 epidemic and lockdown in France
<https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.06.006>

Dubey MJ, Ghosh R, Chatterjee S, Biswas P, Chatterjee S, Dubey S. COVID-19 and addiction Diabetes Metab Syndr. 2020 Jun 9;14(5):817-823. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.008.

CEIP de Grenoble - Rapport DRAMES, année 2018, année 2017, année 2018

CEIP de Marseille - Rapport Methadone année 2019, année 2017

CEIP de Montpellier - Rapport Cocaïne année 2017