

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

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/>



Abréviations :

- CEIP-A : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance ou Centres d'Addictovigilance
- CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
- CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
- DIVAS : DIVERs Autres Signaux
- DRAMES : Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances
- DTA : Décès Toxiques par Antalgiques
- M.S.O. : Médicaments de Substitution des Opioïdes
- SIMAD : Signalements Marquants en ADdictovigilance

1. RAPPEL DU 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. 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 des 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 concernent 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.

Les SIMAD CONFINEMENT incluent des cas cliniques ou toute autre information pertinente (identifiée comme DIVAS - DIVERs Autres Signaux-) pour lesquels le confinement a manifestement joué un rôle important dans l'histoire clinique. Ils peuvent concerner les syndromes de sevrage, les demandes de soins, les difficultés d'approvisionnement, les « switches » vers une autre substance ou autre thérapeutique, les rechutes, les surdosages (overdoses) ou décès (hors SIMAD COVID), les difficultés d'accès aux outils de réduction des risques (RDR), les nombreuses autres circonstances rencontrées (exemple : le confinement peut inciter un dealer à proposer une substance à un public plus « large » et différent des clients habituels).

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 CONFINEMENT 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 COVID faisant également l'objet d'un rapport de synthèse spécifique par le CEIP-Addictovigilance de Marseille.

2. METHODES

Les cas SIMAD COVID et SIMAD CONFINEMENT 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 national des CEIP Addictovigilance pour présentation, discussion et échanges collégiaux lors des conférences téléphoniques 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. SYNTHESE

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 306 SIMAD CONFINEMENT en provenance du Réseau français des Centres d'Addictovigilance ont été analysés à la date du 1^{er} juillet 2020.

L'une des principales questions soulevées au cours de cette surveillance renforcée d'Addictovigilance en période COVID-19 était d'évaluer les effets du confinement sur les pratiques addictives et leurs conséquences pendant cette période de confinement (17 mars -11 mai 2020) mais aussi au cours du

déconfinement. Rappelons qu'il était nécessaire de détecter précocement d'éventuelles différences régionales et même locales d'accessibilité aux soins ou aux substances et leurs conséquences, les mésusages ou comportements addictifs, inhabituellement fréquentes ou graves, avec des médicaments (notamment les médicaments de substitution des opioïdes (- M.S.O. -)). L'usage et les conséquences des substances addictogènes illicites devaient être évalués et comparés à l'accessibilité, au mésusage éventuel et aux complications des substances médicamenteuses, en fonction des éventuelles pénuries des unes et des autres.

	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 CONFINEMENT	18 (+35)	6	30	44	29	31	34	31	48	306
Dont sevrages	1	2	4	10	3	1	3	2	2	28
Dont Demandes de Soins	5	2	4	6	6	6	3	5	3	40
Dont difficultés approvisionnement	4	1	10	12	9	1	7	0	0	44
Dont switch pour autre substance	2	3	6	5	3	5	6	4	1	35
Dont Rechutes	1	2	1	0	2	0	2	6	3	17
Dont overdoses	2	1	2	5	2	9	6	10	8	45
Difficultés accès RDR et conséquences	0	0	0	2	2	3	2	0	0	9
Autres	4	2	13	21	16	16	18	8	23	113

Les notificateurs de ces SIMAD CONFINEMENT sont, en majorité, des professionnels de santé (médecins hospitaliers, libéraux ; médecins de SAMU, addictologues, médecins généralistes, etc. ; pharmaciens, infirmiers) ; des représentants de CAARUD mais aussi des usagers ou patients ont signalé des cas cliniques ou des informations diverses (approvisionnement ; difficultés d'accès aux soins, etc.).

Quelques cas cliniques n'ont pas été retenus, lorsque le confinement n'a pas été estimé être un facteur favorisant de ce cas clinique, même si la différenciation entre cas marquants et cas marquants liés au confinement peut être parfois difficile. Pour ces cas cliniques, les conséquences du confinement ont été très variées. A ces cas cliniques s'ajoutent un certain nombre d'informations contributives en termes de veille sanitaire (DIVAS pour Divers autres Signaux). Le premier cas SIMAD CONFINEMENT a été adressé à un Centre d'Addictovigilance le 26 mars 2020.

Ces 306 SIMAD CONFINEMENT concernent 223 cas cliniques et 83 DIVAS (« DIVERs Autres Signaux »). Comme certains DIVAS pouvaient concerner un patient ou un usager, on bénéficie d'informations sur 236 personnes (150 hommes et 86 femmes) d'âge moyen de 33,3 ans, les autres 70 DIVAS peuvent concerner une personne d'âge ou de sexe non précisé ou être une information sans cas clinique associé. Parmi ces 223 cas cliniques, 24 impliquent des mineurs dont deux nourrissons (ingestion de Cannabis).

a) Difficultés d'accessibilité aux soins

40 signalements (chaque signalement peut concerner un ou plusieurs patients) ont été effectués, pendant cette période pour pointer ces difficultés. Même s'il existe, au cours de ces dernières années mais de manière inégalement répartie sur le territoire français, des remontées d'informations d'attente trop longue pour pouvoir être pris en charge par un CSAPA, un addictologue ou un médecin généraliste, en cas d'addiction aux opioïdes, il est important de noter cette recrudescence manifeste de situations difficiles. Ces difficultés d'accessibilité peuvent expliquer (voir plus loin) la survenue de syndromes de sevrage, de difficultés d'accès à un médicament donné (notamment méthadone ou buprénorphine) ou les switches mais il n'y a pas eu de problématique nationale majeure au cours de cette période. Il faut noter que ces difficultés d'accès aux soins ont été signalées aussi bien pendant la période de confinement (période pendant laquelle la rencontre, en « présentiel », avec un soignant ou un accueillant était moins aisée et moins fréquente) que pendant le déconfinement. Le confinement a été également l'occasion de révéler des cas d'addiction méconnue : pour exemple, les médecins généralistes ont été confrontés aux cas cliniques d'addiction au Lyrica® (prégabaline) alors qu'avant le confinement, « seuls » (sauf exceptions) les pharmaciens signalaient aux Centres d'Addictovigilance ces mêmes addictions devant des ordonnances manifestement falsifiées.

b) Difficultés d'accès aux structures permettant une réduction des risques (RDR) liés aux addictions

Peu de cas (9) de telles difficultés ont été signalés : on ne peut pas exclure que les personnes confrontées à ces difficultés soient de moindres notificateurs aux centres d'addictovigilance. Si ces difficultés avaient été fréquentes, les Centres d'Addictovigilance auraient reçu des notifications de cas cliniques de complications sanitaires attribuables à de telles difficultés : cela n'a pas été le cas : la notification de surdosages en opioïdes (voir plus loin), rarement réduits par l'antagoniste des récepteurs opioïdes, est, néanmoins, un reflet indirect d'un accès, encore insuffisant, des usagers à la naloxone. Les usagers signalent peu le fait qu'ils n'ont pas un accès facilité à la naloxone.

c) Syndromes de sevrage

Les syndromes de sevrage (28) sont signalés pendant cette période : ils concernent, entre autres, les syndromes de sevrage aux opioïdes. Ces syndromes de sevrage ont été signalés majoritairement pendant la période de confinement. Les cas notifiés de syndromes de sevrage médicamenteux ont été relativement peu nombreux, preuve du maintien de l'accessibilité de ces médicaments (médicaments de substitution des opioïdes - M.S.O.- inclus). Une modification de réglementation de délivrance de méthadone pendant l'épidémie de COVID-19 a probablement pu prévenir la survenue d'un plus grand nombre de syndromes de sevrage opioïde, notamment dans des secteurs où les prescripteurs de M.S.O. sont peu nombreux. En effet, cette mesure réglementaire permettait une augmentation de la quantité de méthadone délivrée en pharmacie, un jour donné, du fait de la prolongation de la durée autorisée de délivrance.

Au vu de ces modifications de réglementation de délivrance de la méthadone et de l'augmentation concomitante des chiffres de vente de la méthadone pendant la période de confinement, on peut

estimer que cette mesure réglementaire a pu participer à un moindre risque de syndrome de sevrage. Il sera discuté dans le point sur les surdosages de ce rapport, mais aussi dans le rapport SIMAD COVID, l'influence éventuelle de l'accessibilité de la méthadone sur les surdosages et les décès.

d) Difficultés « d'approvisionnement »

Ces 44 difficultés « d'approvisionnement » signalées au cours de cette période ont concerné diverses substances médicamenteuses ou non médicamenteuses. Ces difficultés « d'approvisionnement » ont été signalées, sans grande surprise, pendant la période de confinement (37 notifications). Selon les signalements, il peut être rapporté une bonne accessibilité, pour exemple, au Cannabis, dans certaines régions et ailleurs une difficulté d'accès à la même substance, ce qui peut être un reflet de la désorganisation des réseaux, lors du confinement. Ces difficultés d'approvisionnement ont donné lieu à d'autres notifications (classées dans les « Autres notifications ») mettant en évidence d'autres modalités de circuits d'approvisionnement (directement au domicile de la personne confinée via « deliveroo », etc...).

La crainte d'une difficulté d'approvisionnement a été l'occasion de « syndromes de l'écureuil » consistant à tenter d'obtenir davantage de substances médicamenteuses (notamment méthadone en début de confinement) et non médicamenteuses (exemple : phénibut) et ensuite de surconsommer du fait de l'accessibilité à domicile de ces substances.

Il a été signalé une possible difficulté d'accessibilité au protoxyde d'azote (hors achat sur internet) ce qui a pu expliquer l'achat d'autres substances de synthèse (cathinones) sur internet voire l'achat de...cocaïne dans un cas (nous verrons que d'autres usagers ont largement consommé du protoxyde d'azote).

Enfin, l'approvisionnement, via Internet, de substances de synthèse ne semble pas avoir été altéré au vu des données de notification aussi bien pour les cannabinoïdes de synthèse que pour les cathinones, souvent utilisées au cours du « chemsex ».

e) « Switches » pour une autre substance

35 « switches » sont survenus pendant toute la période de confinement et de déconfinement. Ils peuvent avoir plusieurs causes : en premier lieu, la difficulté d'approvisionnement de la substance habituellement consommée (ou du médicament habituellement prescrit ou obtenu au marché noir) mais d'autres circonstances liées au confinement peuvent rendre compte de ces « switches » : des cas ont été signalés de rechute de l'héroïnomanie pendant le confinement, en raison du caractère anxiogène de la pandémie chez des patients substitués par M.S.O. depuis longtemps. Il n'est donc pas étonnant que ces « switches » aient pu survenir pendant toute la période de l'épidémie. Parfois ce « switch » est clairement attribuable au dealer « confronté » à une réduction des usagers du « milieu festif » en période de confinement : le dealer vend alors la méthamphétamine à un public de rue encore relativement accessible.

f) Rechutes

Peu de rechutes (17) ont été notifiées au cours du confinement mais ce chiffre a son importance car les rechutes sont rarement signalées, hors période du COVID-19, aux Centres d'Addictovigilance : en effet, la maladie addictive est une pathologie chronique habituellement grevée de rechutes qui sont, malheureusement, fréquentes, voire très fréquentes : la notification d'une rechute, au cours du confinement, par le soignant est le signe que cette évolution était relativement « inattendue », y compris pour le soignant : le notificateur, dans ces cas, a estimé que le contexte du COVID-19 (confinement inclus) a grandement favorisé cette rechute. Pour exemple, une rechute de cocaïnomanie a pu être favorisée, selon un autre notificateur, lui-même, ancien cocaïnomanie, par l'impossibilité pour le patient d'obtenir un rendez-vous auprès de son médecin traitant et d'avoir une prescription médicamenteuse (alléguée par certains comme substitutive des psychostimulants ; le patient avait eu, auparavant, ce type de prescription médicamenteuse psychostimulante augmentant la dopamine et la noradrénaline synaptique neuronale).

g) Surdosages (ou « overdoses »)

45 overdoses ont été notifiées pendant cette période ; il faut noter que ces overdoses ont été, plus particulièrement, notifiées au cours du déconfinement (33) (même si certains surdosages non précisément datés ont pu être notifiés au cours du déconfinement alors qu'ils sont éventuellement survenus pendant la période du confinement) : une explication plausible est la plus grande accessibilité aux substances médicamenteuses et non médicamenteuses, à l'occasion du déconfinement ; la possibilité de circuler plus librement a pu également favoriser les rencontres, les « échanges », les trafics et les consommations en groupe. L'usage de naloxone par des proches, en cas de suspicion de surdosage en opioïde chez un patient, est manifestement insuffisant pendant toute cette période. Les « syndromes de l'écureuil » avec cumul de substances psychoactives à domicile (soit du fait de prescriptions soit du fait d'achats au « marché noir ») ont pu favoriser secondairement les surdosages.

h) Autres

Certaines complications survenues au cours du confinement ont nécessité des prises en charge spécialisées : pour exemple, les conséquences traumatiques d'une chute sous Pecfent® (fentanyl) ont été l'occasion de découvrir une addiction à cette substance.

i) Les substances concernées dans les cas SIMAD CONFINEMENT

A la différence des SIMAD COVID, la liste des substances psychoactives concernées n'est pas restreinte, à l'exception de l'éthanol s'il était utilisé isolément (la consommation d'alcool éthylique, en association avec des substances psychoactives) est souvent signalée au cours des SIMAD CONFINEMENT mais la fréquence réduite des données d'alcoolémie dans ces cas empêchait de faire une synthèse de cette donnée).

Dans cette période de confinement et de déconfinement, sont notifiées dans les SIMAD CONFINEMENT toutes les substances psychoactives habituellement signalées aux Centres d'Addictovigilance, y

compris les plus « exotiques » telles que le « kratom ». C'est un argument, certes insuffisant, pour estimer qu'il n'y a pas eu de grande réduction d'accessibilité à une ou plusieurs substances.

En dehors de 2 cas, peu documentés, de « sniff » de gel hydroalcoolique (évolution clinique non connue à ce jour), il n'y a pas eu de détection de nouvelles substances, lors du confinement.

Les catégories de substances psychoactives ont concerné aussi bien les psychostimulants (« psychoanaleptiques » : cocaïne, amphétamines diverses, cathinones...) que les dépresseurs (« psycholeptiques ») incluant les anxiolytiques variés, les antalgiques opioïdes certes davantage signalés dans les SIMAD COVID : l'héroïne était peu représentée de même que la morphine et la méthadone (des cas de surdosage ou de décès après l'usage d'opioïdes sont enregistrés dans les SIMAD COVID). L'abus de substances volatiles (protoxyde d'azote, etc...) chez des mineurs ou de jeunes majeurs n'a pas été grandement diminuée malgré certains « switches » du protoxyde d'azote pour d'autres substances.

L'absence de difficulté d'accès via internet aux substances de synthèse (agonistes puissants des récepteurs impliqués), usuellement obtenues via internet, a favorisé, très probablement, son usage, comme en attestent certaines intoxications nécessitant une hospitalisation en service d'Urgences médicales ; ces substances de synthèse concernent, notamment, les cannabinoïdes de synthèse et les cathinones.

Psychostimulants

Psychostimulants	Nombre de cas = 86
Cocaïne	45
3-MMC ou 4-MMC (cathinones)	18
MDMA	16
Méthylphénidate	3
Amphétamine	2
Methamphetamine	1
PMMA	1

Manifestement la cocaïne (ou « crack ») est restée accessible pendant le confinement et a fait l'objet d'un certain nombre de surdosages nécessitant une hospitalisation plus ou moins prolongée. Pour les seuls signalements SIMAD CONFINEMENT, 45 cas cliniques concernent la cocaïne (ou le « crack »).

Outre la cocaïne, l'usage de psychostimulants et ses conséquences variées ont été signalées aussi bien pour « l'ecstasy » (MDMA) que d'autres amphétamines (amphétamine, PMMA) ou que diverses cathinones (3-MMC, 4-MMC...) (le plus souvent à l'occasion du « chemsex »).

Agonistes des récepteurs opioïdes

Substances opioïdes	Nombre de cas = 30
Morphine	7
Méthadone	7
Buprénorphine	6
Héroïne	4
Tramadol	1
Codeine	1
Oxycodone	1
Fentanyl	1
Poudre d'opium (Lamaline®)	1
« Kratom » (mitragynine)	1

L'héroïne était peu représentée de même que la morphine et la méthadone (des cas de surdosage ou de décès après l'usage d'opioïdes sont enregistrés dans les SIMAD COVID) ; dans ces signalements liés au confinement, il y avait des arguments de moindre accessibilité de l'héroïne pendant cette période à la différence de la méthadone plus accessible.

Autres Dépresseurs du système nerveux central

« Dépresseurs SNC » (GABA, 5HT, Ca,..)	Nombre de cas = 69
Benzodiazépines et apparentées	44
Prégabaline	19
GHB	2
GBL	1
Cannabidiol	2
« Kava » (kavaïne)	1

Il n'est pas surprenant que les anxiolytiques et hypnotiques **benzodiazépiniques** (et apparentées) aient été largement notifiés au cours du confinement, les décompensations névrotiques ou psychotiques au cours de cette épidémie et du confinement ayant pu favoriser l'usage et l'abus de ces médicaments très accessibles dans les pharmacies familiales. En début de confinement, il a été également noté un usage abusif, à des fins diverses pas toujours explicitées, d'antidépresseurs et même d'antipsychotiques.

Le confinement a été le révélateur de cas cliniques (19) d'abus et d'addiction à la **prégabaline**, notamment dans des « groupes de jeunes » mineurs vivant souvent dans des foyers (le nombre de cas

notifiés est inférieur au nombre de personnes addicts à la prégabaline dans ces foyers). La recherche d'une « défonce » et parfois d'hallucinations était souvent signalée.

Hallucinogènes

Hallucinogènes (CB ;NMDA ; A.CH ;H1 ; 5HT)	Nombre de cas = 70
Cannabis	56
« chimique » (?)	1
Cannabinoïde de synthèse ?	1
Kétamine	5
Trihexyphénidyle	1
Doxylamine	2
Diphenhydramine	1
Oxoméazine	1
LSD	2

56 cas cliniques concernant le Cannabis ont été rapportés. Au cours du confinement, ont été signalés des tableaux cliniques opposés : des cas de syndromes de sevrage de cannabis, favorisés par les difficultés d'approvisionnement mais aussi des cas de surdosage cannabique, y compris des syndromes d'hyperémèse au Cannabis (à l'occasion d'une surconsommation). Les cas d'ingestion de « boulettes » de Cannabis par deux nourrissons ont été signalés pendant cette période (le confinement a pu favoriser une consommation majorée de Cannabis au domicile et donc ces expositions accidentelles pédiatriques) qu'il faudra comparer aux données des rapports (CEIP-A de Toulouse) successifs sur les expositions pédiatriques (nourrissons et jeunes enfants) au Cannabis du Réseau des Centres d'Addictovigilance (recrudescence estivale, potentiellement en relation avec des périodes festives et le possible « relâchement » de vigilance des adultes). Il sera important de déterminer plus en détail les conséquences du confinement sur ces intoxications.

La kétamine (antagoniste NMDA aux effets dépresseurs et hallucinogènes) a été rapportée dans 5 cas cliniques. Les hallucinogènes (« psychodysléptiques »), outre le Cannabis, largement représenté, ont été notifiés, y compris le LSD mais le détournement de médicaments a été rapporté également avec un antiparkinsonien atropinique et certains antihistaminiques utilisés à dose élevée.

Substances volatiles

Substances inhalées ou sniffées	Nombre de cas = 20
Protoxyde d'azote	9
Butane, isopropane	4
Chloroéthane	3
Gel hydroalcoolique	2
« Poppers » (nitrites indéterminés)	2

L'abus de substances volatiles (protoxyde d'azote, chloroéthane, butane, propane...) chez des mineurs ou de jeunes majeurs n'a pas été grandement diminué malgré certains « switches » du protoxyde d'azote pour d'autres substances. La fréquence d'usage du protoxyde d'azote pendant le confinement est un signal d'alerte supplémentaire renforçant l'ensemble des données déjà recueillies par le réseau des Centres d'Addictovigilance depuis plusieurs années.

4. FAITS MARQUANTS, DISCUSSION & CONCLUSION

Rappel sur les différences entre notifications spontanées (NOTS), SIMAD et SIMAD CONFINEMENT.

Les notificateurs adressent au Réseau des Centres d'Addictovigilance des notifications spontanées (NOTS), correspondant habituellement à des cas cliniques impliquant une substance psychoactive (éthanol isolé exclu) mais aussi des questions, demandes d'informations ou d'expertises variées en addictovigilance. Les membres d'un tel Centre évaluent l'imputabilité d'une ou des substances dans la survenue d'un tel cas clinique : les NOTS seront enregistrées dans une base d'Addictovigilance. Parmi ces NOTS, il est discuté au niveau de chaque Centre d'Addictovigilance quelle NOTS peut être considérée comme un Signalement Marquant en Addictovigilance (SIMAD) et adressée à l'ensemble du Réseau des Centres d'Addictovigilance et à l'ANSM : en effet, les SIMAD concernent des nouvelles substances psychoactives, jamais enregistrées, mais aussi des cas cliniques « inhabituels », un nouvelle modalité d'administration (intraveineuse, nasale – « sniff » -, « parachute », etc.) (liste non exhaustive). Les SIMAD CONFINEMENT n'excluent pas les critères des SIMAD mais peuvent concerner d'autres situations cliniques, non incluses dans les SIMAD « classiques », à condition que le confinement (et le déconfinement, lors des premières semaines de celui-ci) ait eu des conséquences notables sur la survenue de ces cas.

En effet, le confinement a eu des effets manifestes sur l'état psychologique des usagers et patients ; ce confinement a eu des conséquences médicales, sanitaires et sociales soit directement soit indirectement via l'accessibilité aux substances, aux soins médico-psychologiques aux structures de réduction des risques.

Pourquoi y a-t-il eu, à l'occasion de cette étude de 98 jours, 422 SIMAD (306 SIMAD CONFINEMENT et 126 SIMAD COVID – pour ces derniers, voir le rapport COVID -) alors que, au cours d'une période équivalente de 98 jours, il n'y a eu « que » 90 SIMAD (cas marquants « classiques »), en moyenne, en

2019 ? Dans la liste des signalements présentés dans ce rapport, on constate bien que le caractère nouveau (nouvelle substance détectée ; nouvelle symptomatologie) des cas cliniques n'était pas l'objectif principal, lors du confinement : ces SIMAD CONFINEMENT et COVID étaient liés au contexte inhabituel du confinement et de ses conséquences. Les usagers, les patients et les professionnels de santé ont, d'eux-mêmes, sollicité davantage les Centres d'Addictovigilance qui ont également tout mis en place pour être disponibles et réactifs pendant toute la période du confinement et du déconfinement avec l'ensemble de leurs partenaires au sein des territoires.

Discussion

Les SIMAD CONFINEMENT ont permis d'évaluer les effets du confinement sur l'évolution des notifications au Réseau des Centres d'Addictovigilance quant aux cas cliniques et diverses questions et information concernant « Confinement et pratiques addictives » en France métropolitaine et ultramarine.

Le nombre élevé de signalements marquants (SIMAD CONFINEMENT = 306) au cours de cette courte période montre la volonté pour les personnels de santé, pour les personnes travaillant dans diverses structures (CAARUD...) mais aussi pour les patients et usagers de notifier des situations ou cas graves ou inhabituels manifestement influencés par le confinement ou le déconfinement. Des questions pouvaient aboutir à des signalements marquants de cas cliniques mais aussi de risques variés (« switches » à risque pour une substance plus à risque ; rechute d'une addiction ; surdosages). Ces signalements marquants traduisent des situations cliniques nouvelles ou inhabituellement fréquentes ou sévères, des préoccupations sanitaires, au jour le jour, signalées par leurs consultants ou leurs visiteurs (ces derniers dans des structures non médicalisées comme les CAARUD).

Ces signalements marquants, lors du COVID et du CONFINEMENT devaient tenter de déterminer précocement d'éventuelles nécessités urgentes sanitaires, notamment thérapeutiques pour y remédier rapidement. Le nombre élevé (306) de signalements marquants au cours du confinement (SIMAD CONFINEMENT) pour la France métropolitaine et d'outre-mer (cf « chimique » à la Réunion) montre que la remontée d'informations a fonctionné et ce d'autant plus que les Centres d'Addictovigilance ont enregistré de nombreux autres appels ou cas cliniques, pendant cette même période temporelle : ces autres appels ou cas cliniques, écartés de cette évaluation, n'ont pas été estimés comme liés au confinement ou au déconfinement

Conclusion

Les SIMAD CONFINEMENT ont permis de caractériser les difficultés recrudescentes d'accessibilité aux soins. Cette moindre accessibilité aux soins s'est traduite par différents « switches » mais a également révélé, chez les médecins généralistes, des cas d'addiction manifeste au Lyrica® (prégabaline), alors que c'était une addiction auparavant quasiment uniquement signalée par les pharmaciens aussi bien pour les substances psychoactives médicamenteuses ou illicites. Les difficultés d'accès aux structures permettant une réduction des risques (RDR) liés aux addictions ont été peu signalées : il faudra une analyse plus détaillée des surdosages et des décès (SIMAD COVID et DRAMES) mais aussi des

contaminations infectieuses (HIV et pour différents virus – hépatite C, notamment – et bactéries) dans différents registres pour déterminer les conséquences d'un moindre accès aux mesures de RDR pendant la période de confinement. Les syndromes de sevrage médicamenteux signalés pendant cette période ont été peu nombreux, ce faible nombre est possiblement en lien avec les modifications de réglementation de délivrance de la méthadone. Il y a eu une probable sous-notification des syndromes de sevrage de substances illicites dans le contexte du COVID. Les difficultés « d'approvisionnement » en substances médicamenteuses ou non médicamenteuses ont été notifiées de manière variable selon les centres d'Addictovigilance : elles ont montré les capacités d'adaptation des usagers à ce contexte. La crainte d'une difficulté d'approvisionnement a été responsable de « switches » à risque mais aussi de « syndrome de l'écureuil » à risque éventuel de surdosage ultérieur. Le confinement a confirmé que l'approvisionnement, via Internet, de substances de synthèse (notamment cannabinoïdes, cathinones) reste très accessible. Les rechutes sont très probablement, très sous-estimées, donc peu notifiées, au cours du confinement. Les surdosages notifiés sont nombreux et sont probablement le reflet d'une accessibilité persistante aux substances médicamenteuses ou non.—La naloxone reste encore largement sous-employée. Les substances concernées dans les cas SIMAD CONFINEMENT sont très variées parmi les psychostimulants, dépresseurs et hallucinogènes : on ne peut que remarquer l'importance numérique des psychostimulants concernés et notamment celle de la cocaïne ; les alertes du Réseau des Centres d'Addictovigilance ont été confirmées par ces SIMAD CONFINEMENT.

Ces données du SIMAD CONFINEMENT mettent en évidence la grande réactivité de notification ou de questionnement des patients, usagers, personnes de la société civile, professionnels de santé aux Centres d'Addictovigilance face à un évènement comme celui du COVID-19 et ses diverses conséquences. Les Centres d'Addictovigilance ont su répondre à cet afflux de notifications et de questions. Cette évaluation devrait être prolongée quant aux conséquences envisageables à moyen et à long terme et pourrait faire l'objet d'une communication nationale. Information et diverses propositions de mesures de prévention pourraient prolonger ce travail d'expertise.

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 Méthadone année 2019, année 2017

CEIP de Montpellier - Rapport Cocaïne année 2017