



HAL
open science

Consommation de substances psychoactives et conséquences sur la santé chez les jeunes adultes

Justine Perino

► **To cite this version:**

Justine Perino. Consommation de substances psychoactives et conséquences sur la santé chez les jeunes adultes. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2023. Français. NNT : 2023BORD0415 . tel-04960736

HAL Id: tel-04960736

<https://theses.hal.science/tel-04960736v1>

Submitted on 21 Feb 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE SOCIÉTÉ, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE

Spécialité Pharmacologie, option Pharmaco-épidémiologie, Pharmacovigilance

Thèse préparée dans le cadre de l'assistantat hospitalo-universitaire réalisé dans le centre de pharmacovigilance, service de pharmacologie médicale du CHU de Bordeaux

Consommation de substances psychoactives et conséquences sur la santé chez les jeunes adultes

Par Justine PERINO

Sous la direction de Marie TOURNIER

Soutenue le 11 Décembre 2023

Membres du jury

SALVO Francesco	PU-PH, Université de Bordeaux	Président
VORSPAN Florence	PU-PH, Université René Descartes- Paris V	Rapportrice
MICALLEF Joëlle	PU-PH, Université d'Aix-Marseille	Rapportrice
GALERA Cédric	PU-PH, Université de Bordeaux	Examineur
PRISSE Nicolas	Président de la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA)	Examineur
TOURNIER Marie	PU-PH, Université de Bordeaux	Directrice de thèse

Unité de recherche

Université de Bordeaux

Inserm U1219 *Bordeaux Population Health Research Center*

Équipe AHead “*Assessing Health in a Digitalizing real-world setting: pharmacoepi and beyond*”

Université de Bordeaux

Site Carreire, Service de Pharmacologie Médicale, Bâtiment 1A, RDC, Case 36

146 rue Léo Saignat

33000 Bordeaux, France

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Francesco Salvo,

Je te remercie de me faire l'honneur de présider ce jury, et d'être un chef motivant au quotidien. C'est un plaisir de travailler avec toi, merci pour ton soutien important, ton écoute et ta bienveillance tout au long de mon assistantat au centre de pharmacovigilance.

Madame la Professeure Joëlle Micallef

Madame la Professeure Florence Vorspan

Je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur d'avoir accepté d'être juge de ce travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Cédric Galera

Monsieur le Docteur Nicolas Prisse

Je vous remercie d'avoir accepté de rejoindre ce jury de thèse en tant qu'examineurs, et j'espère sincèrement que cette thèse vous apportera de nouvelles perspectives et éclairages dans vos domaines de compétences respectifs.

À ma directrice de thèse,

Madame la Professeure Marie Tournier

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ces travaux de thèse, pour tes conseils avisés et ta confiance dans la réalisation de ce travail.

À mon comité de suivi doctoral,

Madame la Professeure Mélina Fatseas,

Je te remercie pour les précieux conseils que tu as pu me promulguer lors de mon suivi doctoral, et pour ta précieuse contribution à ces travaux de thèse.

Monsieur le Professeur Antoine Pariente,

Je te remercie de m'avoir permis de poursuivre sur cette thématique de recherche au sein de *Bordeaux Health Population*, et de m'avoir accompagnée au cours du suivi doctoral et plus largement depuis le début de mon internat dans la construction de mon projet professionnel.

A Madame le Docteur Amélie Daveluy,

Je te remercie de m'avoir fait découvrir l'addictovigilance, de m'avoir soutenue dans le projet de master puis de thèse d'université. Tu es bienveillante, motivante et brillante, je mesure la chance que j'ai de travailler avec toi aujourd'hui et pour longtemps encore, je l'espère.

À toute l'équipe de pharmacologie médicale,

Je vous remercie pour l'entraide et la bienveillance de chacun depuis mon internat. J'apprécie beaucoup de travailler avec vous au quotidien. Un remerciement tout particulier à Julien et Clément pour vos contributions à la réalisation de cette thèse, et à mes collègues du centre de pharmacovigilance pour m'avoir dégagé du temps sur la fin de mon assistanat en dépit d'un contexte de ressources humaines compliqué.

Aux internes,

Aux externes,

Aux stagiaires,

Merci pour votre motivation et votre implication dans vos missions, toujours exécutées avec joie et bonne humeur.

À toute l'équipe de i-Share

À toute l'équipe de l'UCAIM

A l'équipe du pôle UNIVA du Centre Hospitalier Charles Perrens

Je vous remercie pour votre contribution à ce travail de thèse, et de m'avoir fait confiance dans l'exploitation des données auxquelles vous m'avez donné l'accès.

À mes parents et mes sœurs

Merci pour votre soutien, même quand ce projet est devenu un peu flou pour vous. J'ai enfin terminé mes études.

À mon mari Lucas

Un nouveau chapitre va s'ouvrir, après ces dernières années très intenses à bien des égards. Je te remercie pour ton soutien au quotidien.

À ma famille et mes ami(e)s...

RESUME

Ces travaux de thèse ont permis de progresser vers une vision d'ensemble de la consommation de substances psychoactives (SPA) et ses conséquences sur la santé des jeunes adultes âgés de 18 à 29 ans en France. Dans un premier temps, nous avons analysé les prévalences de ces consommations sur une cohorte française de 10 066 étudiants. Les niveaux d'usage au cours de la vie en dehors de l'alcool et du tabac, étaient particulièrement élevés (65%) et concernaient en premier lieu le cannabis (57%), le protoxyde d'azote (26%) et les poppers (28%). La consommation de tabac et d'alcool apparaissaient comme des marqueurs potentiels pour identifier les étudiants consommateurs de SPA. Les forts niveaux de consommation du cannabis au cours de l'année (35%) chez les étudiants nous ont conduits à approfondir l'analyse des caractéristiques associées à ces consommateurs. Parmi les consommateurs de cannabis, ceux qui consommaient tous les jours à plusieurs fois par mois constituaient un sous-groupe à risque vis-à-vis de la consommation d'autres SPA, des conduites addictives en particulier avec l'alcool, et des conduites sexuelles à risque. Dans un deuxième temps, nous avons évalué l'impact de la consommation de SPA sur la santé des jeunes adultes par l'analyse des hospitalisations associées. Les conséquences de l'usage dit "social", largement répandu chez les jeunes adultes, a été estimé par l'étude de l'impact de la pandémie de COVID-19, ayant drastiquement limité les opportunités de rassemblement, sur les admissions à l'hôpital général. À l'échelle nationale, près de 4 hospitalisations sur 10 liées à l'usage de SPA chez les jeunes adultes impliqueraient un usage récréatif, la Nouvelle-Aquitaine étant la région la plus concernée.

Ainsi les disparités régionales retrouvées nous ont amenés à renouveler ces analyses de façon plus détaillée sur les données des patients hospitalisés au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux. L'ecstasy et l'alcool étaient les SPA les plus impliquées dans ces hospitalisations. Par ailleurs, si la sortie du confinement était davantage associée aux admissions suite à des rixes et des accidents de la voie publique, la période du confinement était davantage associée aux tentatives de suicide chez des patients ayant des antécédents psychiatriques. La vulnérabilité des individus ayant des troubles psychiatriques vis-à-vis de la consommation de SPA est bien documentée dans la littérature. Nous avons donc analysé les prévalences des consommations de SPA sur une cohorte de 200 patients atteints de troubles bipolaires ou psychotiques. Les profils d'usage étaient plus sévères qu'en population générale, en particulier pour le cannabis avec 67% d'usage quotidien parmi les usagers non expérimentaux. Nous avons donc évalué le risque de réadmission complète en hôpital psychiatrique en fonction de la consommation de

cannabis au moment de l'admission, qui s'est avéré plus élevé uniquement les trois mois suivant la sortie d'hospitalisation, avec un risque maximal (RR=2,8 ; IC95% 1,3-5,9) le premier mois suivant la sortie. Cette thèse souligne le rôle problématique du cannabis chez les jeunes adultes, en raison de son niveau d'exposition élevé, en particulier chez les plus vulnérables, ainsi que des risques associés, tels que les accidents de la route, la violence, les comportements sexuels à risque et les conséquences psychiatriques graves. De façon plus générale, les jeunes adultes constituent une population à risque nécessitant un suivi régulier de leurs consommations et de leurs conséquences, qui doit être fondé sur des données scientifiques multi-sources et décliné en région afin de mettre en place des stratégies de prévention adaptées.

Mots clés : addictovigilance, pharmaco-épidémiologie, santé publique, substance psychoactive, jeune adulte, étudiant, cannabis

Titre : Consommation de substances psychoactives et conséquences sur la santé chez les jeunes adultes

Inserm U1219 Bordeaux Population Health Research Center
Équipe AHead “Assessing Health in a Digitalizing real-world setting: pharmacoepi and beyond”
Université de Bordeaux, service de Pharmacologie Médicale – 146 rue Léo Saignat – 33000
Bordeaux, France

ABSTRACT

These thesis works have provided a comprehensive overview of the use of psychoactive substances (PS) and their impact on the health of young adults aged 18 to 29 in France. In the initial phase, we analyzed the prevalence of these uses in a French cohort of 10,066 students. Lifetime use levels of PS, excluding alcohol and tobacco, were particularly high (65%), primarily involving cannabis (57%), followed by nitrous oxide (26%) and poppers (28%). Tobacco and alcohol use emerged as potential markers for identifying student who use PS. The high levels of cannabis use during the year (35%) among students led us to further analyze the characteristics associated with these users. Among cannabis users, those who used it daily or several times a month constituted a high-risk subgroup for the use of other PS, addictive behaviors, especially with alcohol, and risky sexual behaviors. In a second phase, we assessed the impact of PS use on the health of young adults by analyzing associated hospitalizations. The consequences of so-called "social" use, which is widespread among young adults, were estimated by studying the impact of the COVID-19 pandemic, which drastically limited social opportunities, on general hospitalizations. Nationally, nearly 4 out of 10 hospitalizations related to PS use among young adults were associated with social use, with the Nouvelle-Aquitaine region being the most affected.

Thus, regional disparities prompted us to renew these analyses in more detail based on data from patients hospitalized at the University Hospital Center of Bordeaux. Ecstasy and alcohol were the most commonly involved PS in these hospitalizations. Furthermore, if the end of the lockdown was more associated with admissions following fights and road accidents, the lockdown period was more associated with suicide attempts among patients with psychiatric history. The vulnerability of individuals with psychiatric disorders to PS use is well-documented in the literature.

Therefore, we analyzed the prevalence of PS use in a cohort of 200 young adults with bipolar disorder or psychotic disorders hospitalized in Charles Perrens psychiatric hospital. Use profiles were more severe than in the general population, especially for cannabis, with 67% daily use among non-experimental users. We evaluated the risk of complete rehospitalization in psychiatry based on non-experimental cannabis consumption, which was found to be higher only in the three months following discharge, with a maximum risk (HR=2.8; CI95% 1,3-5,9) in the first month following discharge. This thesis highlights the problematic role of cannabis among young adults due to its high level of exposure, especially among the most vulnerable, as well as associated risks such as road accidents, violence, risky sexual behaviors, and severe

psychiatric harms. In a broader context, young adults constitute a high-risk population requiring regular monitoring of their consumption and its consequences, which should be based on multi-source scientific data and tailored to regional differences in order to implement adapted prevention strategies.

Keywords: addictovigilance, pharmaco-epidemiology, public health, psychoactive substance, young adult, student, cannabis

Title: Psychoactive substances use and health consequences among young adults

Inserm U1219 Bordeaux Population Health Research Center
Équipe AHead “Assessing Health in a Digitalizing real-world setting: pharmacoepi and beyond”
Université de Bordeaux, service de Pharmacologie Médicale – 146 rue Léo Saignat – 33000
Bordeaux, France

LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

ANSM	Agence nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé
CAARUD	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
CBD	Cannabidiol
CEIP-A	Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIM	Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé
COVID-19	Coronavirus Disease apparut en 2019
CSAPA	Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
DSM	Statistical Manual of Mental Disorders
EHESP	École des hautes études en santé publique
EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
EnCLASS	Enquête nationale sur la santé et les comportements des adolescents
ESCAPAD	Enquête sur la santé et les consommations lors de la Journée d'appel et de préparation à la défense
ESPAD	European School Project on Alcohol and other Drugs
GBL	acide 4-hydroxybutanoïque
GHB	γ -butyrolactone
HBSC	Health Behaviour in School-aged children
HDH	Health Data Hub
HHC	Hexahydrocannabinol
H-SPA	Hospitalisations en contexte d'intoxication par des substances psychoactives
HUGO	Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IST	Infection Sexuellement Transmissible
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
LSD	Diéthylamide de l'acide lysergique
MDMA	3,4-Méthylènedioxyamphétamine
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives
3-MMC	3-méthylméthcathinone

NIAAA	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
NPS	Nouveaux Produits de Synthèse
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
SIDA	Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
SNC	Système Nerveux Central
SNDS	Système national des données de santé
SPA	Substances Psychoactives`
SPF	Santé Publique France
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention et de l'Hyperactivité
TSO	Traitements de Substitution aux Opiacés
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION	16
1.1	Généralités	18
1.1.1	Définition et classification des substances psychoactives	18
1.1.2	Les niveaux d'usage	19
1.2	Problématique et objectifs	21
1.2.1	Problématique	21
1.2.2	Objectifs de la thèse	22
2	ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE ET ANALYTIQUE	24
2.1	Système de surveillance épidémiologique des consommations et des risques	26
2.2	Épidémiologie descriptive de l'usage des substances psychoactives	28
2.2.1	Bases de données pour l'évaluation des niveaux d'usage et leurs limites	28
2.2.2	Prévalence des usages en France	31
2.2.3	Prévalence des usages à l'international	32
2.2.4	Évolution de la prévalence des usages dans le temps	34
2.3	Épidémiologie analytique : Facteurs de risque de l'usage de substances psychoactives et du trouble de l'usage	37
2.3.1	Dans la population générale	38
2.3.2	Dans la population jeune	41
2.4	Premier article : description des prévalences d'usage de substances psychoactives chez les étudiants	43
2.4.1	Résumé de l'article	43
2.4.2	Article publié : psychoactive substance use among students: A cross-sectional analysis	44
2.4.3	Discussion des principaux résultats	47
2.5	Description des profils d'étudiants en fonction de leur fréquence d'usage de cannabis	48
2.5.1	Résumé de l'article	48
2.5.2	Article: Factors associated with frequent use of cannabis among students	49
2.5.3	Discussion des principaux résultats	68
2.6	Conclusion sur la caractérisation de l'usage de substances psychoactives chez les étudiants	69
3	MORBIDITÉ ET MORTALITÉ ASSOCIÉES À L'USAGE DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES	71

3.1	De l'usage de substances psychoactives au préjudice pour la santé.....	73
3.1.1	Aspects neurologiques et psychiatriques.....	73
3.1.2	Aspects non psychiatriques.....	75
3.2	Évaluation pharmaco-épidémiologique des conséquences de l'usage de substances psychoactives pour la santé.....	77
3.2.1	Bases de données administratives pour l'évaluation de l'impact sur la santé de l'usage de substances psychoactives et leurs limites	77
3.3	Évolution des hospitalisations à l'hôpital général en France chez les usagers de substances psychoactives pendant la pandémie de COVID-19	80
3.3.1	Résumé de l'article.....	80
3.4	Article publié : general hospital admissions in young and middle-aged people who use psychoactives substances: Impact of Covid-19 lockdowns.	82
3.4.1	Discussion des principaux résultats.....	83
3.5	Description des hospitalisations survenues chez les usagers de substances psychoactives au CHU de Bordeaux avant et pendant la pandémie de COVID-19	84
3.5.1	Résumé de l'article.....	84
3.5.2	Article soumis : psychoactive substance intoxication leading to general hospital admission in young and middle-aged people during and after the first lockdown in Bordeaux.....	86
3.5.3	Discussion des principaux résultats.....	107
3.6	Impact de la consommation de cannabis sur les réadmissions en hospitalisation complète en psychiatrie à Bordeaux.....	109
3.6.1	Résumé de l'article.....	111
3.6.2	Article: Readmission to psychiatric units and cannabis use: a retrospective study in young adults with bipolar and psychotic disorders	112
3.6.3	Discussion des principaux résultats.....	133
3.7	Conclusion sur l'évaluation de l'impact de l'usage de substances psychoactives sur les hospitalisations	135
4	CONCLUSION GÉNÉRALE DE LA THÈSE.....	137
4.1	Existe-il un usage récréatif ?.....	139
4.2	La nécessaire surveillance de l'usage des substances psychoactives chez les jeunes adultes	140
4.3	Les cas particuliers de l'usage de cannabis chez les jeunes adultes	141

4.4	Risques propres aux jeunes adultes avec trouble psychiatrique	144
5	Conclusion et perspectives	145
6	RÉFÉRENCES	147
	<i>Annexe 1. Publications et autres travaux issues du travail de thèse.....</i>	<i>163</i>
	<i>Annexe 2. Publications et autres travaux réalisés dans le cadre de l'assistantat hospitalo-universitaire dans le service de pharmacologie médicale, centre de pharmacovigilance de Bordeaux, CHU de Bordeaux</i>	<i>165</i>
	<i>Annexe 3. Enseignement universitaire et formation</i>	<i>169</i>
	<i>Annexe 4. Protocole de l'étude SHAPSS : Évaluation de la santé sexuelle chez les étudiants consommant de la drogue. Etude de cohorte à partir de la base de données du Health Data HuB</i>	<i>171</i>
	<i>Annexe 5. Protocole de l'étude soumis à l'appel à projet MILDECA 2023 pour la Nouvelle-Aquitaine : Surveillance des consommations de substances psychoactives et les risques associés chez les jeunes adultes en Nouvelle-Aquitaine. Etude Pilote</i>	<i>189</i>

1 INTRODUCTION

1.1 Généralités

1.1.1 Définition et classification des substances psychoactives

Les substances psychoactives (SPA) sont des substances « psychotropes » plus communément appelées « drogues ». Dans cette thèse, nous utiliserons le terme SPA qui comprend toutes les substances qui ont un effet sur le fonctionnement cérébral, y-compris l'alcool et le tabac, qu'elles soient licites ou non, et qui font l'objet d'un usage non thérapeutique.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit une SPA comme toute substance qui *« lorsqu'elle est ingérée ou administrée, altère les processus mentaux, comme les fonctions cognitives ou l'affect »*. Plus précisément, l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) définit les SPA comme tout *« produit psychoactif naturel ou synthétique, utilisé par une personne en vue de modifier son état de conscience ou d'améliorer ses performances, ayant un potentiel d'usage nocif, d'abus ou de dépendance et dont l'usage peut être légal ou non »* (1). Ainsi, le tabac et l'alcool, en dépit de leur légalité définie dans le Code pénal français, répondent à la définition de SPA.

Il existe plusieurs classifications des SPA en fonction des finalités auxquelles elles répondent. En effet, les enjeux relatifs aux SPA se situent au carrefour de plusieurs disciplines : médicale, pharmacologique, sociale ou encore juridique. Ces classifications sont complémentaires et peuvent être fondées sur le statut pénal, l'origine de la substance (synthétique, semi-synthétique ou naturelle), son usage (récréatif ou médical), sa structure chimique, son mécanisme d'action, ses indications thérapeutiques ou encore son potentiel « addictogène ».

Sur le plan sanitaire et social, la classification la plus utilisée est fondée sur le mécanisme pharmacologique des substances ; la classification publiée en 1957 par *Delay et Deniker* distingue trois grandes catégories : i) Les déprimeurs ou psycholeptiques ; ii) Les stimulants ou psychoanaleptiques ; iii) Les perturbateurs ou psychodysleptiques (2). Toutefois, la diversité des propriétés pharmacologiques des SPA rend cette classification délicate, certaines substances pouvant appartenir à plusieurs groupes comme le montre le diagramme de *Venn* réalisé par le Réseau Prévention des Addictions. Il a l'intérêt de présenter visuellement le chevauchement des propriétés pharmacologiques de ces substances (ex. dextrométhorphone classé à la fois dans les déprimeurs du Système Nerveux Central (SNC) et dans les hallucinogènes) (3).

Plus récemment, une nouvelle classification publiée par *Léonard et Ben Amar* en 2002 établissait cinq grandes catégories : i) Les dépresseurs ; ii) Les stimulants ; iii) Les perturbateurs du SNC ; iv) Les médicaments psychothérapeutiques ; v) Les androgènes/ stéroïdes anabolisants (4).

La classification de *Léonard et Ben Amar* est la plus adaptée aux objectifs de cette thèse. Le protoxyde d'azote pourrait alors être classé dans les perturbateurs du SNC. En accord avec la 12^{ème} version du *Goodman and Gilman*, il semble toutefois pertinent de considérer le cannabis à part, en raison de ses multiples propriétés pharmacologiques (5).

1.1.2 Les niveaux d'usage

L'appréhension des SPA et des risques associés sur les plans politique, sanitaire et social a connu de profonds bouleversements ces dernières décennies avec, notamment, la naissance de l'addictologie. Reconnue officiellement en 2002 comme une discipline médicale, l'addictologie évalue l'addiction dans son ensemble, alors qu'historiquement l'alcoologie et la toxicomanie étaient des disciplines distinctes (6,7). Il existe principalement deux classifications des conduites addictives sur le plan international : le *Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) élaboré par *l'American Psychiatric Association* (8) et la Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé (CIM) élaborée par l'OMS (9).

La classification des conduites addictives a évolué dans le DSM au cours des dernières années. Avant 2013, l'usage « simple » désignait une consommation ponctuelle ou régulière de SPA, maîtrisée par l'usager, qui peut moduler sa consommation en fonction de la situation même si elle est susceptible de l'exposer à des risques médicaux et/ou sociaux (*e.g.* accident de la voie publique) dans certaines situations ou en fonction de sa vulnérabilité.

L'usage « à risque » était défini comme susceptible de provoquer de telles complications chez tout utilisateur ; on peut citer en exemple l'alcoolisation ponctuelle importante, ou *binge drinking*, définie par le *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA) par une consommation de quatre unités d'alcool ou plus chez la femme et de cinq unités d'alcool ou plus chez l'homme dans un intervalle de temps d'environ deux heures. L'usage nocif désignait le cas où, l'usager maintient une consommation fréquente, en dépit des risques et des conséquences sociales négatives associés à l'usage de la substance. Enfin, la dépendance était définie par une tolérance pharmacologique accrue, une consommation compulsive, une perte

de contrôle et un usage continu en dépit de problèmes physiques et psychologiques causés ou exacerbés par la substance.

Depuis 2013, la cinquième version du DSM (DSM5) regroupe l'usage simple, à risque, nocif et la dépendance sous l'entité « conduites addictives ». L'usage nocif et la dépendance ont été regroupés sous le terme de « trouble de l'usage » avec une gradation fondée sur l'intensité du trouble : faible, modéré ou sévère (Figure 2). Cette nouvelle version introduit aux critères diagnostiques du trouble de l'usage la notion de *craving* défini comme le besoin irrésistible de consommer, et abandonne le critère concernant les problèmes judiciaires récurrents.

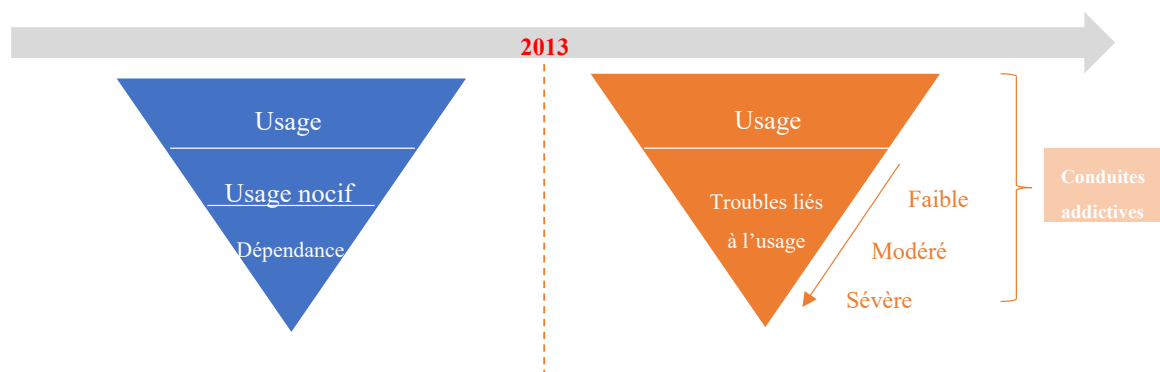


Figure 2. Définition des conduites addictives selon le DSM, avant et après 2013

La CIM fournit un langage commun et standardisé qui favorise le partage d'informations entre les professionnels de santé dans le monde. Ce sont les termes de cette classification, identifiables par des codes, qui sont utilisés dans les bases de données administratives ou hospitalières.

La 11^{ème} version a été publiée début 2022 (CIM-11) avec environ 17 000 codes uniques et plus de 120 000 termes codifiables. Dans cette dernière version, les troubles de l'usage ainsi que les troubles liés à l'usage d'une substance se trouvent au chapitre 6 « Troubles mentaux, comportementaux ou neurodéveloppementaux » sous la rubrique « Troubles dus à l'utilisation de substances ou à des conduites addictives ».

Nous détaillerons ici la 10^{ème} version publiée en 2008, encore actuellement utilisée dans la plupart des bases de données et donc dans le cadre de ces travaux de thèse. Dans la CIM-10, les troubles liés à une substance se trouvent au chapitre 5 « *Troubles mentaux et du*

comportement », dans le bloc F10-F19 « *Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives* ». Tous les codes de ce groupe font référence à un trouble lié à l'utilisation d'une ou de plusieurs SPA, prescrites ou non par un médecin.

Le code fait référence d'une part à la SPA impliquée (troisième caractère du code) mais aussi aux conséquences de son usage (quatrième caractère du code). Dans cette classification, l'intoxication aiguë est définie comme les « *perturbations de la conscience, des facultés cognitives, de la perception, de l'affect ou du comportement, ou d'autres fonctions et réponses psychophysiologiques* ». Elle est directement liée aux propriétés pharmacologiques aiguës de la SPA consommée et disparaît en général avec le temps (*e.g. Bad-trip*) sauf dans les cas ayant entraîné des lésions ou d'autres complications (*e.g. traumatisme après une ivresse aiguë, trouble panique à la suite d'une attaque de panique inaugurale sous substance*).

L'utilisation nocive pour la santé est définie comme un « *mode de consommation d'une SPA préjudiciable à la santé* » avec des complications médicales comme une infection en lien avec l'injection de SPA ou des symptômes dépressifs secondaires à une consommation quotidienne d'alcool. Enfin, le syndrome de dépendance est défini comme « *l'ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques survenant à la suite d'une consommation répétée d'une substance psychoactive, typiquement associés à un désir puissant de prendre la drogue, à une difficulté à contrôler la consommation, à une poursuite de la consommation malgré des conséquences nocives, à un désinvestissement progressif des autres activités et obligations au profit de la consommation de cette drogue, à une tolérance accrue, et, parfois, à un syndrome de sevrage physique.* ». On retrouvera par exemple le code F11.2 pour identifier les « *Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés* » (F11) : syndrome de dépendance (.2).

1.2 Problématique et objectifs

1.2.1 Problématique

La surveillance des consommations de SPA ainsi que des risques qui leur sont associés représentent un enjeu de santé publique majeur, en particulier chez les jeunes identifiés comme une cible prioritaire dans le dernier rapport mondial sur les drogues en raison des risques et conséquences accrues dans cette population (10).

En effet, les pré-adolescents, les adolescents et les jeunes adultes présentent des facteurs de risque environnementaux et des facteurs de vulnérabilité génétiques et neurobiologiques

pouvant accroître la probabilité d'usage et de trouble de l'usage de SPA ainsi que leurs conséquences délétères pour la santé.

Si des données nationales sont disponibles au travers d'enquêtes réalisées chez les plus jeunes, peu de données sont disponibles chez les jeunes adultes, définis par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) comme ceux âgés entre 18 et 29 ans (11). Pourtant, cette population pourrait partager certains facteurs de risque identifiés chez les plus jeunes.

Parmi les jeunes adultes, on retrouve notamment les étudiants. Quelques études réalisées sur un nombre limité d'étudiants ont rapporté des prévalences de consommation de SPA particulièrement élevées (12,13). Ces consommations les exposent à des risques spécifiques tels que les difficultés de réussite académique ou d'insertion sociale et professionnelle à une période clé dans la construction de leur vie d'adulte (14,15).

Ainsi, la connaissance des prévalences d'usage des SPA, de leurs natures, des déterminants associés à ces usages et de leurs conséquences pour la santé des jeunes adultes apparaît capitale pour guider les stratégies de prévention, de sensibilisation et de réduction des risques dans cette population.

Deux constats ont été dressés et sont à l'origine de ces travaux de thèse. Il n'existe pas de données dans la littérature sur :

- (i) les prévalences d'usage de SPA à l'échelle nationale dans certaines sous-populations de jeunes adultes telles que les étudiants.
- (ii) le risque d'hospitalisation, marqueur de conséquences sévères pour la santé, associé à l'usage de SPA chez les jeunes adultes

1.2.2 Objectifs de la thèse

L'objectif principal de ce projet de thèse consiste à caractériser l'usage de SPA chez les jeunes adultes et à évaluer ses conséquences sur la santé psychiatrique et non psychiatrique à partir des bases de données hospitalières.

La première étape pour atteindre cet objectif consistait à réaliser une étude descriptive des prévalences d'usage de SPA dans la cohorte i-Share, plus large cohorte sur la santé des étudiants disponible à ce jour.

Nous avons publié ce premier manuscrit : *Perino J, Tournier M, Mathieu C, Letinier L, Peyré A, Perret G, Pereira E, Fourrier-Réglat A, Pollet C, Fatseas M, Tzourio C, Daveluy A. Psychoactive substance use among students: A cross-sectional analysis. Fundam Clin Pharmacol. 2022;36(5):908-914.*

Nous le présenterons après une revue de la littérature concernant l'épidémiologie descriptive et analytique des usages de SPA. A l'issue de cette étude, une analyse des caractéristiques des usagers a été faite selon les niveaux d'usage du cannabis. Ce deuxième manuscrit est en révision dans le journal *Pediatrics*.

Dans une seconde partie de ce mémoire, nous nous sommes intéressés à l'évaluation des conséquences de l'usage de SPA sur la santé, psychiatrique et non psychiatrique. Après une revue de la littérature sur ce sujet, nous exposerons trois études qui s'appuient sur des bases de données hospitalières.

(i) Nous avons dans un premier temps évalué l'impact de la pandémie de *Coronavirus Disease* apparue en 2019 (COVID-19) sur l'incidence des hospitalisations à l'hôpital général au cours de l'année 2020, par une série chronologique réalisée à partir de la base nationale du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Puis nous avons réalisé une analyse descriptive en utilisant également la base du PMSI à la même période, mais cette fois limitée aux hospitalisations survenues au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, ce qui nous a permis d'accéder à davantage d'informations médicales, notamment le motif d'hospitalisation. Le premier manuscrit a fait l'objet d'une publication : *Perino J, Ramarosan H, Ong N, Bezin J, Gilleron V, Daveluy A, Tournier M. General hospital admissions in young and middle-aged people who use psychoactive substances: Impact of Covid-19 lockdowns. Int J Drug Policy. 2023;118:104082*, et d'une communication orale en congrès scientifique. La seconde étude a fait l'objet d'un poster modéré en congrès scientifique et son manuscrit est en révision dans le journal *Therapies*.

(ii) Nous nous sommes par la suite intéressés aux hospitalisations en psychiatrie et aux niveaux d'usage de SPA dans cette population. Par un modèle de survie, nous avons évalué le risque de réadmission en hospitalisation complète au cours du temps en fonction de l'usage de cannabis au moment de l'hospitalisation index chez les patients hospitalisés au Centre Hospitalier Charles Perrens. L'hospitalisation index était la première enregistrée depuis 2017 et les patients étaient suivis jusqu'à mai 2023. Ce dernier manuscrit est en cours de finalisation.

2 ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE ET ANALYTIQUE

2.1 Système de surveillance épidémiologique des consommations et des risques

En mars 1999, le décret n°99-2 49 officialise la création depuis 1990 de structures médicales du secteur public, les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A), en lien avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et en charge de la surveillance des cas d'abus et de dépendance des SPA médicamenteuses ou non, à l'exception du tabac et d'alcool, et des complications en lien avec cette consommation. Ce système unique est organisé en France autour de 13 CEIP-A. Leur répartition sur le territoire a pour objectif de définir un maillage territorial optimal pour garantir une proximité avec les professionnels de santé et autres professionnels, mais aussi les patients, nécessaire à une déclaration la plus efficiente possible. La déclaration est basée sur la notification spontanée (plutôt rare, bien qu'elle soit obligatoire pour les professionnels de santé ayant connaissance d'un cas grave), mais surtout sur la collecte auprès des partenaires des centres (*e.g.* structures spécialisées en addictologie, toxicologues analystes experts auprès des tribunaux, pharmaciens d'officine, police) ou encore par l'exploitation de bases de données (*e.g.* bases de données hospitalières par l'utilisation d'outils comme l'entrepôt des données de santé, la base nationale de pharmacovigilance, les bases de l'Assurance Maladie). Le champ d'action et la compétence des CEIP-A les conduisent à agir en tant que soutien expert pour de nombreuses structures médico-sociales. Ce système fonctionne dans une dynamique permettant d'entretenir le lien avec les différents partenaires, en fonction de leur diversité (Figure 3) (16,17).

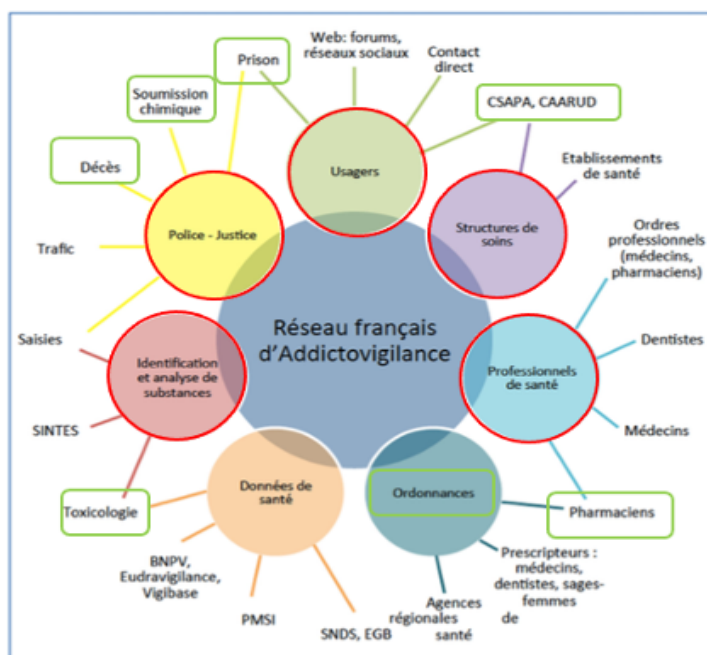


Figure 3. Partenaires du réseau français d'addictovigilance

Ce réseau contribue notamment, grâce à son approche multidimensionnelle, à l'identification précoce des phénomènes émergents et des signaux à risque pour la santé publique, la diffusion d'alertes et l'information auprès des professionnels de santé ou autres professionnels.

En 1993, la création d'un groupement d'intérêt public, l'OFDT, formalise la surveillance épidémiologique nationale française du phénomène des usages de drogues, licites et illicites, et des conduites addictives (incluant à ce jour les addictions sans substance comme les jeux d'argent). L'OFDT contribue au suivi de l'usage de SPA au niveau européen, par sa collaboration avec l'observatoire européen des drogues et des toxicomanies, l'*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA). Santé Publique France (SPF), en partenariat avec l'OFDT contribue à l'étude des niveaux et comportements de consommation de drogues illicites et met en œuvre des missions de prévention et d'information du grand public, des professionnels de santé et des pouvoirs publics (18). La Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA) placée sous autorité de la Première ministre depuis 2008, coordonne et finance plusieurs projets de recherche permettant de fournir des connaissances actualisées en matières de SPA et de conduites addictives dans le cadre ses missions d'animation et de coordination de l'action du gouvernement dans ce domaine (19).

Au niveau mondial, depuis deux décennies, l'office des nations unies contre la drogue et le crime, l'*United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC) est investi de l'information sur les niveaux d'usage de SPA, des trafics et de leurs évolutions dans le temps. Des rapports sont publiés annuellement.

Dans cette section, nous nous appuyerons principalement sur les rapports réalisés par ces organismes.

2.2 Épidémiologie descriptive de l'usage des substances psychoactives

L'usage de SPA est très ancien ; des chercheurs ont pu mettre en évidence des traces de cocaïne sur des momies datant de plus de 3000 ans (20). Dans cette partie, nous présenterons la prévalence des niveaux d'usage ainsi que son évolution dans le temps depuis les années 1970, en France et dans le Monde.

2.2.1 Bases de données pour l'évaluation des niveaux d'usage et leurs limites

Il existe plusieurs sources de données qui permettent d'étudier les niveaux d'utilisation de SPA dans la population. Ce sont des enquêtes menées dans divers types de population, notamment en France. Parmi elles, l'enquête *Baromètre santé* est réalisée depuis 1992 par SPF au travers d'un questionnaire téléphonique, auprès d'un échantillon représentatif de la population vivant en France métropolitaine, francophone et âgée entre 15 et 85 ans. Il existe également un volet sur les Départements et Régions d'Outre-mer. Cette enquête couvre plusieurs domaines de la santé (*e.g.* dépistage des cancers, pratique d'une activité physique *etc.*) dont la consommation de SPA illicites, de tabac et d'alcool. Elle offre une description macroscopique des niveaux d'usage pour les SPA les plus courantes, en particulier le cannabis (21).

L'étude « Baromètre santé » la plus récente concernait exclusivement les niveaux d'usage de cannabis sur un échantillon de 23 661 adultes. L'usage était considéré selon quatre catégories de fréquence : i/ Dans l'année ; ii/ Dans le mois ; iii/ Régulier ; iv/ Quotidien. Le niveau d'analyse était assez précis incluant des prévalences en région, selon le sexe et les classes d'âge (22). La dernière enquête « Baromètre santé » qui s'était intéressée de façon plus large aux niveaux d'usage de SPA illicites en France date de 2017. Cette enquête avait été réalisée chez 20 000 adultes âgés de 18 à 64 ans interrogés sur leurs consommations de cannabis, cocaïne (chlorhydrate et basée), MDMA/ ecstasy, champignons hallucinogènes, amphétamines, héroïne. Les fréquences d'usage étaient alors classées de façon binaire : i/ expérimentation ; ii/

usage dans l'année. Ce rapport s'était également intéressé à l'expérimentation de SPA détournées de leurs usages premiers telles que le poppers, les colles ou solvants, le Subutex®, la méthadone, l'acide 4-hydroxybutanoïque (GHB) / γ -butyrolactone (GBL), le *purpledrank*, le dextrometorphane (23).

Depuis les années 2000, l'enquête sur la santé et les consommations lors de la journée d'appel et de préparation à la défense (ESCAPAD), réalisée par l'OFDT, s'intéresse spécifiquement aux jeunes français âgés de 17 ans (24). Cette enquête se fait à l'occasion de la journée défense et citoyenneté (40 000 appelés), *via* un auto-questionnaire et avait recueilli 23 701 réponses lors de sa dernière édition en 2022. Elle permet d'offrir dans cette jeune population une description plus fine de l'usage de SPA incluant le tabac, l'alcool, le cannabis, la cocaïne (chlorhydrate et basée), la MDMA/ ecstasy, les champignons hallucinogènes, les amphétamines, l'héroïne mais aussi les produits à inhaler/sniffer (colle, solvant, trichlo), Mop, *Salvia divinorum*, le purpledrank, le dextrométorphane, les NPS et les médicaments psychotropes. Les questions sur les fréquences d'usage sont précises pour toutes les SPA (jamais, une fois, plusieurs fois, au cours des 12 derniers mois) et l'âge de première consommation est également demandé. Outre les questions sur les consommations de SPA, on retrouve des questions sur des caractéristiques individuelles relatives aux études, au contexte de vie (lieu, niveau socioéconomique) et à la santé (auto-évaluation de la santé, antécédent d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide).

Depuis 2018, une collaboration entre les équipes de recherche des enquêtes *Health Behaviour in School-aged children* (HBSC) et *European School Project on Alcohol and other Drugs* (ESPAD) a créé le projet d'une enquête nationale sur la santé et les comportements des adolescents (EnCLASS) coordonnée par l'OFDT et l'école des hautes études en santé publique (EHESP). Cette enquête est menée périodiquement auprès des élèves de collège à partir de la classe de quatrième et au lycée entre la seconde et la terminale en France (25). Les informations sont recueillies par un auto-questionnaire anonyme et confidentiel. Lors de sa deuxième édition en 2022, plus de 11 000 élèves avaient répondu. Elle s'intéresse à l'alcool au tabac, et au cannabis, mais aussi au comportement de santé et de bien-être (pratique physique, harcèlement, sexualité etc...).

Bien que ces enquêtes récentes ciblent des populations plus jeunes identifiées comme particulièrement à risque en termes d'usage de SPA, aucune ne cible les jeunes adultes définis par l'INSEE comme les sujets âgés entre 18 et 29 ans (11), population spécifique dans laquelle

on retrouve les étudiants. En France, les informations sur les consommations et les caractéristiques individuelles des étudiants peuvent être accessibles par la cohorte i-Share (www.i-share.fr). La cohorte i-Share est un projet national financé par des programmes d'investissement d'avenir. Elle constitue la plus grande étude scientifique sur la santé des étudiants avec près de 30 000 étudiants inscrits dans des structures d'enseignement supérieur en France. Le recueil des informations est réalisé de manière longitudinale, annuellement, pendant une durée de 10 ans, à l'aide d'auto-questionnaires en ligne. Les informations ainsi obtenues concernent plusieurs aspects de la vie des étudiants comme le stress, le sommeil, l'alimentation, l'exercice physique, l'état de santé général et psychiatrique, les revenus et notamment les différentes consommations dont celle de SPA. Le processus d'inclusion a débuté au mois de février 2013, et la communication autour de cette étude ciblait les étudiants par le biais d'affiches, de réunions d'information et d'actions promotionnelles. Les étudiants qui communiquaient leurs adresses mail étaient alors préinscrits, puis recontactés par mail et invités à s'inscrire sur le site officiel de l'étude (26). Les informations disponibles dans cette cohorte d'étudiants concernant la consommation de SPA seront détaillées dans l'article *Perino J, et al. Psychoactive substance use among students: A cross-sectional analysis. Fundam Clin Pharmacol. 2022;36:908-914.*

Plus récemment, l'étude PETRA initialement monocentrique s'attachant à décrire les caractéristiques sociodémographiques, le cursus universitaire et la consommation de SPA (fréquence, motif de consommation, voies d'administration) chez les étudiants de l'Université de Lille (27) a été étendue aux Universités de Bordeaux, Caen, Grenoble et Paris. Cette étude, dès lors multicentrique, permettra d'actualiser les données sur les consommations des étudiants.

Ces sources d'information présentent toutefois plusieurs limites inhérentes à leurs modes de recueil. Tout d'abord, un biais de mémorisation peut conduire à une distorsion des informations recueillies, en particulier concernant les événements qui se sont produits il y a longtemps. On ne peut pas non plus exclure un biais de désirabilité sociale, notamment concernant des comportements sensibles ou stigmatisés, par exemple illégaux ou faisant l'objet d'un jugement moral, familial ou social, comme la consommation de SPA ou d'alcool. De façon générale, les études reposant sur la participation volontaire sont soumises à un biais de sélection. Par exemple, les personnes ayant des comportements de consommation de substances plus intense ou plus problématique peuvent être moins enclines à participer, ce qui peut sous-estimer la

prévalence réelle de la consommation de SPA même si le questionnaire est anonyme. Par ailleurs, les données étant déclaratives, elles sont liées aux connaissances des sujets sur leurs consommations, ces dernières pouvant être erronées (e.g. un consommateur peut penser avoir fumé du cannabis alors qu'il a consommé un cannabinoïdes de synthèse)(28). Enfin, la plupart de ces études sont transversales répétées et ne permettent pas de faire des liens de causalité entre les caractéristiques des usagers et la consommation de SPA. Ces études présentent toutefois l'avantage de cibler spécifiquement les consommations de SPA sur de larges échantillons et sont à ce jour un appui pour les travaux de recherche, les organismes de santé publique et les décideurs politiques.

2.2.2 Prévalence des usages en France

Le tabac et l'alcool sont les SPA les plus consommées en France. On comptait, en 2021, près de 47 millions d'expérimentateurs d'alcool, dont 43 millions d'usagers dans l'année, 9 millions d'usagers réguliers et 5 millions d'usagers quotidiens (29). Concernant l'usage de tabac, 37 millions de personnes l'avaient déjà expérimenté, dont 15 millions d'usagers dans l'année et 12 millions d'usagers quotidiens (30). Parmi les autres SPA non classées comme stupéfiants et disponibles en vente libre, une étude réalisée sur un échantillon de 20 000 personnes âgées de 18 à 64 ans retrouvait 8,7 % d'expérimentation de poppers en 2017 (23). L'usage de protoxyde d'azote – également non classé comme stupéfiant – était surtout décrit chez les étudiants en santé et particulièrement en médecine par une étude réalisée en 2017 chez 10 985 étudiants ; elle rapportait une prévalence d'expérimentation très élevée (59,6 %) (13).

En 2021, le cannabis était la première SPA illicite consommée en France, se classant après l'alcool et le tabac, avec 18 millions d'expérimentateurs dont 850 000 usagers quotidiens (31,32). La France est le pays d'Europe où la prévalence de consommation de cannabis est la plus élevée (33). L'herbe est plus fréquemment consommée que la résine de cannabis (22). La cocaïne était la deuxième substance illicite consommée dans la population générale avec 2,1 millions d'expérimentateurs dont 600 000 usagers dans l'année, suivie par la 3,4-Méthylènedioxyamphétamine (MDMA), ou ecstasy, avec 1,9 millions d'expérimentateurs dont 400 000 usagers dans l'année. L'usage de l'héroïne restait plus marginal avec 500 000 expérimentateurs (31). Dans le rapport Baromètre santé de 2017, l'expérimentation du crack ou cocaïne basée était moins fréquente que celle de l'héroïne (0,7 %), tout comme son usage dans l'année (0,2 %) (23). Les champignons hallucinogènes étaient la troisième SPA illicite la plus expérimentée (5,0 %) après le cannabis (42 %) et la cocaïne (5,6 %). L'expérimentation du LSD

était moins fréquente (2,7 %). Toutefois, la prévalence d'utilisation de ces substances hallucinogènes au cours de l'année précédente était très faible, avec respectivement 0,3 et 0,4 % (23).

La prévalence de l'usage détourné de kétamine est moins étudiée ; toutefois, les derniers rapports vont dans le sens d'un élargissement du profil des usagers touchant en particulier les jeunes adultes (23,34). Les nouveaux produits de synthèse (NPS), définis par un éventail très hétérogène de substances qui imitent les effets de différents produits illicites, sont peu utilisés en France et essentiellement représentés par les cannabinoïdes, les cathinones et les phénéthylamines de synthèse, selon un rapport de 2018 (35). Bien que la prévalence d'usage des NPS soit très difficile à estimer, des données de 2014 sur les cannabinoïdes de synthèse rapporte une prévalence d'usage de 1,7 % chez les personnes âgées de 18 à 64 ans (35) . Plus récemment, en 2017, une étude chez les jeunes de 17 ans retrouvait 4,0 % de consommation de « produit imitant les effets d'une drogue » (35).

2.2.3 Prévalence des usages à l'international

On estimait à 2,3 milliards les usagers d'alcool en 2018 et 22,3 % de consommateurs de tabac au sein de la population mondiale en 2020 (10). En-dehors de l'alcool et du tabac, on estimait qu'il existait 284 millions d'usagers de SPA âgés entre 15 et 64 ans, soit environ 1 personne sur 18 (5,6 %) (10). Le cannabis était la SPA la plus consommée dans le monde en dehors du tabac et de l'alcool, avec 192 millions d'usagers en 2018, suivie par les opioïdes avec 58 millions d'usagers, et les stimulants avec les amphétaminiques (27 millions d'usagers), la MDMA (21 millions) et la cocaïne (19 millions). Il existe peu de données récentes concernant la prévalence de l'usage de SPA dans les pays d'Afrique, mais le cannabis y serait la SPA la plus consommée en dehors du tabac et de l'alcool (36).

En dehors du cannabis, il existe de fortes variations de prévalence d'usage d'un pays à l'autre. De façon générale, la forme chlorhydrate de la cocaïne semble être davantage consommée que la forme base, aussi appelée crack ou cocaïne basée et touchant des consommateurs plus marginalisés (37). Les niveaux de prévalence d'usage de cocaïne les plus élevés ont été enregistrés en Océanie, en Amérique du Nord, en Europe occidentale et centrale ainsi qu'en Amérique du Sud. L'Amérique du Nord est le plus grand marché de la cocaïne du monde, avec une prévalence d'usage de 2,0 % au cours de la dernière année dans la population âgée de 15 à 64 ans (6,4 millions d'usagers) (37). L'Europe, occidentale et centrale, représente le deuxième plus gros marché avec un taux de prévalence de 1,4 % d'usagers dans l'année, soit 4,6 millions

d'utilisateurs parmi lesquels les jeunes sont de plus en plus représentés d'après les enquêtes en milieux scolaires (37). D'après le rapport de 2022 publié par l'EMCDDA, la cocaïne est la substance illicite posant le plus de problèmes de santé en Europe (38). Toutefois, c'est en Océanie que la prévalence d'usage était la plus importante en 2020, et particulièrement en Australie avec un taux de prévalence de 2,7 %, soit 730 000 usagers dans l'année chez les 15 à 64 ans (37).

En ce qui concerne les substances stimulantes de type amphétaminiques, la métamphétamine représentait 72 % des saisies au niveau mondial entre 2016 et 2020. En 2020, son usage était surtout retrouvé en Amérique du Nord, avec un taux de prévalence d'usage de 3,9 %, et en Océanie, avec 1,3 % d'usage, suivies du Canada (1 % en 2019), et de l'Asie de l'Est et du Sud-Est (0,7 % en 2020) (37). En Europe, on retrouvait surtout des consommations d'amphétamines mais à un niveau moindre (0,5 % d'usage au cours de l'année) et d'ecstasy (0,7 % d'usage au cours de l'année) (37). L'ecstasy/ MDMA était surtout utilisée chez les jeunes, avec 2,3 % d'utilisateurs dans la population âgée entre 15 et 16 ans qui l'auraient consommée au moins une fois au cours de la vie. Chez les jeunes, l'ecstasy/ MDMA se classe au deuxième rang après le cannabis en terme de prévalence d'usage en dehors de l'alcool et du tabac (37). L'Europe est particulièrement concernée par la circulation de comprimés fortement dosés en MDMA exposant l'utilisateur à des risques importants pour la santé (38).

L'usage d'opioïdes en dehors du cadre médical se retrouve à peu près partout dans le monde. En Europe, le taux de prévalence de l'usage d'opioïdes était estimé en dessous de la moyenne mondiale (0,7% de la population âgée de 15 à 64 ans) et ces derniers étaient principalement représentés par l'héroïne (36). En revanche, l'Amérique du Nord rapportait un taux de prévalence d'usage parmi les plus élevés (3,4 %), impliquant en particulier le fentanyl, d'après les dernières données de 2020 (36). Une prévalence d'usage élevée a également été retrouvée en Asie du Sud-Ouest (36).

Peu de données sont disponibles concernant les niveaux de consommation d'hallucinogènes dans le monde, mais leurs prévalences d'usage restent plus faibles que pour les autres substances évoquées (39). L'usage de NPS, bien que préoccupant, reste très limité. Les prévalences les plus élevées ont été observées pour les cannabinoïdes de synthèse, avec des prévalences d'usage au cours de l'année de plus de 1 % (37). Le rapport européen de 2022 souligne la présence de cathinones de synthèse sur le territoire dont la 3-méthylméthcathinone

(3-MMC) et la 3-chloromethcathinone qui représentaient la moitié des saisies de cathinones de synthèse (38).

2.2.4 Évolution de la prévalence des usages dans le temps

2.2.4.1 En France

Parmi les SPA non classées comme stupéfiantes, la consommation d'alcool était en baisse dans toutes les classes d'âge en 2021, à l'exception de l'ivresse aiguë qui restait stable depuis 2018 (29). Il était rapporté une baisse de l'usage quotidien du tabac dans toutes les classes d'âge, sauf pour les personnes nées avant 1965, puis une stabilisation à une prévalence restant élevée, marquée par des inégalités sociales et territoriales (29).

En ce qui concerne les autres SPA, l'héroïne autrefois issue de la *French Connection* à Marseille dominait le marché de SPA en France dans les années 1970 (40). Au début des années 1980, une mutation du marché vers l'héroïne asiatique nommée *Brown sugar* va contribuer à la massification et à la précarisation des usagers dans un contexte de propagation du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). L'héroïne est alors moins chère, de moins bonne qualité et souvent injectée (40). L'année 1996 est marquée par un tournant dans l'usage de l'héroïne avec l'arrivée sur le marché des traitements de substitution aux opiacés (TSO), dans un contexte où elle était considérée comme « la drogue du sida ». Son usage va connaître un infléchissement jusqu'en 2000, année pendant laquelle le taux d'expérimentation va se stabiliser, avant d'observer une diversification des profils d'usagers (41).

Le crack, ou cocaïne basée, s'est alors imposée comme la drogue de la précarité, mais aussi dans le milieu des festivals « techno », en particulier au nord de Paris et dans certaines régions d'outre-mer (Antilles-Guyane) (42). En France, les derniers rapports de surveillance montraient que le nombre d'usagers avait quadruplé entre 2010 et 2019 (42,43). Un rapport publié en 2022 confirmait cette augmentation des usagers de crack, notamment au travers du matériel de réduction des risques mis à disposition par les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) et les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD) pour fumer la cocaïne basée (44). Toutefois, un profil d'utilisateur de crack/ cocaïne basée, inséré sur le plan socio-économique était retrouvé dans les petites villes voire dans les zones rurales (44). Ceci s'inscrit dans un contexte d'augmentation de l'usage de la cocaïne depuis les années 1990, avec une accélération de ce phénomène depuis les années 2010 en lien avec une offre soutenue et une augmentation de son

accessibilité. Par ailleurs, une image positive de la cocaïne est véhiculée chez les usagers ; elle est vue comme un produit de grande pureté. La baisse de son prix a élargi la popularité de cette substance à toutes les classes sociales (45). Ainsi, on observe une augmentation significative du taux de prévalence de l'usage de cocaïne au cours de l'année, passant de 1,1 % à 1,6 % entre 2014 et 2017 (23).

En ce qui concerne les SPA hallucinogènes, l'expérimentation du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) et son usage dans l'année sont restés stables depuis 2014, alors que l'expérimentation des champignons hallucinogènes a significativement augmentée entre 2014 et 2017 passant de 4,8 à 5,4 % (23).

Le marché du cannabis a pris de l'ampleur entre 1980 et 1990 par la structuration des trafics de résine de cannabis en provenance du Maroc qui représentait 80 % du marché. À partir des années 2000, l'herbe - jusqu'alors minoritaire - était de plus en plus recherchée avec un développement de l'offre sur le territoire européen (31,32). Toutefois en 2020, si l'expérimentation du cannabis augmentait en particulier chez les hommes, la proportion des usagers dans l'année tendait à se stabiliser depuis 2014, avec une légère baisse du taux de prévalence d'usage régulier (défini comme au moins 10 usages dans le mois) de 3,6 % à 3,2 % entre 2017 et 2020 (22).

L'année 2022 est marquée par une diffusion plus large de la kétamine, mais aussi de la 3-MMC (une cathinone de synthèse) jusqu'alors associée à des usages dans des contextes spécifiques (*chemsex* et scène alternative techno) (35). La 3-MMC est arrivée en France fin 2010 et se diffuserait aujourd'hui dans tous les milieux festifs. Les usagers d'ecstasy et de cocaïne apprécieraient notamment ses effets moins intenses et de plus courte durée. En effet, depuis 2007, les NPS gagnent de plus en plus d'importance auprès des usagers en France. Ces substances imitent les effets des SPA « classiques », telles que l'ecstasy ou le cannabis par exemple, sans avoir une structure moléculaire strictement identique. Ceci leur permet de contourner la législation sur les stupéfiants, le temps que les autorités se positionnent sur leur classification. L'usage de NPS en France reste plutôt limité, représenté surtout par les cannabinoïdes de synthèse, les cathinones et les phénéthylamines. Toutefois, ces substances sont surveillées de près car peu connues et de plus en plus souvent recensées, avec en 2018 près de 368 molécules ayant circulé en France depuis l'identification du premier NPS (35).

2.2.4.2 A l'international

La prévalence d'usage du tabac tend à diminuer dans certains pays (46), en revanche aucune donnée récente n'est disponible sur l'évolution des niveaux d'usage d'alcool dans le monde.

La prévalence d'usage de SPA dans le monde (hors alcool et tabac) a augmenté de 26 % dans la population âgée de 15 à 64 ans entre 2010 et 2020. Cette augmentation est en partie due à l'augmentation de la population mondiale. Cette progression est plus marquée dans les pays en voie de développement (10).

La prévalence de consommation d'héroïne a connu de nombreuses variations ces dernières années. Si elle était particulièrement consommée dans les années 1970, en particulier aux États-Unis et au Vietnam, son usage a diminué dans les années 1980 suite aux campagnes de santé publique sur les risques associés à l'usage de drogue (47). Toutefois, une recrudescence de l'usage a pu s'observer dans le monde, en lien avec l'intensification de sa disponibilité et de sa production dans le Sud-Est de l'Asie et en Afghanistan. En Europe, l'usage de l'héroïne était resté stable en 2020 (38). Depuis 2005, les États-Unis traversent une crise sanitaire d'ampleur attribuée à l'abus d'opioïdes, avec de nombreux décès par overdose. Si les substances impliquées étaient surtout des antalgiques opioïdes soumis à prescription médicamenteuse, tels que l'oxycodone ou le fentanyl, cette crise a conduit à une recrudescence de l'usage d'héroïne sur le territoire à partir de 2006 (36). La prévalence d'usage de cannabis a connu une forte augmentation au niveau mondial, en particulier à partir des années 2000. En 2020, le taux de prévalence de l'usage dans l'année de cannabis poursuivait son augmentation passant de 3,8% en 2010 à 8,0 % (36). Ceci s'inscrit dans un contexte de prise de décisions politiques cette dernière décennie quant à la légalisation ou à la dépénalisation du cannabis au sein de plusieurs pays (États-Unis, Canada *etc.*). Ces prises de position ont pu contribuer à son accessibilité et à sa diffusion. Le cannabis à usage thérapeutique a également été autorisé dans plusieurs pays européens dès 2003, au Pays-Bas et plus récemment en France où il est en expérimentation depuis 2020 (48,49).

Les années 1990 ont été marquées par une augmentation de la consommation de stimulants, en particulier de la méthamphétamine en Amérique du Nord, en Asie de l'Est et du Sud-Est et en Océanie. Le taux de prévalence d'usage de métamphétamine en 2020 avait fortement progressé en Amérique du Nord passant de 1,3 % en 2010 à 3,9 % et en Asie de l'Est avec une progression de 30 % entre 2019 et 2020 (37). Des données récentes montrent une progression de son usage en Asie du Sud-Ouest également, tandis que les niveaux d'usage en Australie et en Nouvelle-

Zélande tendent à se stabiliser (37). Ces dernières années, une diffusion de l'usage de méthamphétamine a été constatée dans certaines villes d'Europe (occidentale, centrale et du Sud-Est) et en Afrique Australe (37). Dans la dernière décennie, les quantités de stimulants saisis sont en très forte progression, avec en 2020, cinq fois plus de méthamphétamine, près de quatre fois plus d'amphétamines et plus de trois fois plus d'ecstasy/MDMA (37). En Europe occidentale et centrale, l'usage d'amphétamines prédomine par rapport à celui de la méthamphétamine bien que les données récentes indiquent une augmentation de la disponibilité de cette dernière (38). En Europe, la prévalence d'usage des amphétamines est stable. Des données suggéraient une baisse de la consommation d'ecstasy/MDMA en 2020 en lien avec la pandémie de Covid-19 dans plusieurs pays où elle est consommée dans un contexte récréatif (37).

Les données disponibles sur la cocaïne tendent à montrer une expansion du trafic en particulier à destination de l'Europe occidentale et plus précisément de la Belgique (37). Si depuis 2015 la disponibilité et l'usage s'étaient fortement densifiés, une pause a été constatée en 2020, vraisemblablement en lien avec la pandémie de COVID-19, à l'exception de l'Australie où la prévalence de l'usage était restée stable (37). Toutefois en Europe, si la consommation de chlorhydrate de cocaïne affichait une baisse depuis la pandémie, l'usage de crack/cocaïne basée tendait à augmenter. Une représentation croissante des jeunes adultes au sein des usagers de chlorhydrate de cocaïne était retrouvée au Canada, aux Etats-Unis, en Australie et en Europe.

Les NPS sont une préoccupation croissante au niveau international en raison de leurs effets peu connus et de leur diversification importante avec 1 127 NPS identifiés en 2021 (37). On retiendra sur le plan international, l'augmentation importante des opioïdes de synthèse, qui se distinguent par leur dangerosité et leur progression ces dernières années en particulier aux Etats-Unis où ils sont impliqués de façon importante dans les décès par overdose (37). Enfin, les données de 2019 rapportent une tendance à l'augmentation de la consommation de substances hallucinogènes, toutefois elles restent moins préoccupantes en termes de fréquence que celles précédemment exposées.

2.3 Épidémiologie analytique : Facteurs de risque de l'usage de substances psychoactives et du trouble de l'usage

Plusieurs facteurs de risque de la consommation de SPA et du trouble de l'usage ont été identifiés à ce jour correspondant à un modèle étiopathogénique de type diathèse-stress

impliquant des interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux multiples. Ces facteurs sont multidimensionnels impliquant la vulnérabilité propre du sujet, mais aussi la dimension environnementale et sociale dans laquelle il évolue. Par ailleurs, les caractéristiques générales de ces substances ainsi que leurs caractéristiques propres jouent également un rôle déterminant. Dans cette partie, nous allons envisager ces facteurs dans l'ensemble de la population, puis ceux qui ont été plus spécifiquement identifiés dans la population des adolescents et jeunes adultes.

2.3.1 Dans la population générale

2.3.1.1 Facteurs génétiques et environnementaux précoces

Les facteurs génétiques et environnementaux précoces sont surtout impliqués dans la vulnérabilité des individus à un trouble de l'usage. Certains gènes pourraient également être impliqués dans la survenue d'un trouble de l'usage, notamment ceux codant pour les enzymes impliquées dans le métabolisme de chaque SPA. On peut citer l'exemple du cytochrome P450 2A6 dont la sous-expression prédisposerait à l'addiction à la nicotine, ou encore les variations des gènes codant pour les neurotransmetteurs cérébraux impliqués dans les processus de récompense, de l'humeur et du système opioïdes qui pourraient également intervenir dans la vulnérabilité à développer un trouble de l'usage (50).

Le développement psychoaffectif et, en particulier, la qualité des interactions précoces avec les parents dans la petite enfance joueraient un rôle important et pourraient, en cas d'attachement insécure, être un facteur de risque de trouble de l'usage (51,52). En effet, d'un point de vue génétique, épigénétique et neuroendocrinien, des données préliminaires suggèrent un rôle de l'hypo-méthylation (c'est-à-dire l'hyper-expression) de polymorphismes génétiques à haut risque dans les systèmes monoaminergique, hypothalamique hypophysaire et surrénalien et de l'hyper-méthylation (c'est-à-dire à l'hypo-expression) de polymorphismes protecteurs dans les systèmes impliquant les opioïdes et l'ocytocine (53).

En ce qui concerne l'usage de SPA, certains traits tempéramentaux tels que l'impulsivité ou un trait recherche de sensation élevés ou encore la difficulté à réguler les émotions seraient des facteurs de risque de l'usage. Dans une étude réalisée chez 1 612 lycéens, un trait de forte impulsivité était associé à un risque significativement 2,8 fois plus élevé d'avoir consommé du tabac, de l'alcool ou du cannabis dans les six derniers mois (54).

2.3.1.2 Facteurs de risque environnementaux tardifs

La consommation de SPA au sein de la famille et en particulier chez les parents constitue un facteur de risque d'usage et de trouble de l'usage en raison des conséquences sociales, psychologiques et comportementales auxquelles peuvent être confrontés leurs enfants (55). Par ailleurs, l'environnement familial et, plus tard, les pairs peuvent également jouer un rôle déterminant dans l'initiation de la conduite de consommation *via* l'apprentissage social. Dans ce cas, le modèle observé par le sujet joue un rôle renforçant dans l'apprentissage du comportement addictif par l'anticipation des conséquences immédiates qui sont alors connues (56). Sur le plan neurobiologique, la consommation de SPA pourrait entraîner une modification à long terme de la plasticité neuronale intervenant dans les circuits de récompense et d'apprentissage, en particulier au niveau de l'aire tegmentale ventrale, des ganglions de la base et du cortex préfrontal et avoir un rôle intrinsèque dans la survenue du trouble de l'usage (51). La consommation dans l'entourage permet une meilleure accessibilité aux SPA et précipite leur rencontre, sachant que la précocité de l'usage serait un facteur de risque de développement d'un trouble de l'usage (57,58). Une étude nationale réalisée aux États-Unis, avait montré que la consommation du cannabis au cours du dernier mois était significativement 15,6 fois plus élevée chez les 12-17 ans lorsque la substance était facile d'accès et que ce risque restait significatif mais diminuait lorsque l'âge augmentait (59).

Par ailleurs, les SPA augmentent intrinsèquement le risque de trouble de l'usage par leurs caractéristiques pharmacologiques. Ainsi, sur le plan pharmacocinétique, une substance lipophile passera plus facilement la barrière hématoencéphalique, ce qui est en faveur du potentiel addictogène de la substance au regard de la bonne distribution de la molécule dans le SNC. De plus, une action pharmacologique rapide, autrement dit une substance pour laquelle la concentration maximale sera rapidement atteinte (t_{max} de courte durée), potentialisera le pouvoir addictif de la substance. Il en est de même pour une substance à élimination rapide (demi-vie courte), qui nécessite une prise rapprochée de la substance pour maintenir l'effet recherché ou encore réduire le *craving*. Enfin, sur le plan pharmacodynamique, le phénomène de tolérance amène à augmenter les doses de la substance pour atteindre le même effet pharmacologique et peut également jouer un rôle dans le pouvoir addictogène de la substance (60,61).

Les troubles psychiatriques sont associés à l'usage de SPA ainsi qu'au trouble de l'usage. En effet, la prévalence de l'usage de SPA et de trouble de l'usage est plus élevée chez les patients

atteints de troubles psychiatriques : une étude de prévalence réalisée dans un échantillon de 20 291 américains avait montré que 53 % des patients ayant un trouble de l'usage lié à une drogue autre que l'alcool avaient un trouble psychiatrique (62). De même, une étude menée sur les dosages toxicologiques des substances chez 298 patients admis en psychiatrie aiguë avait rapporté 28 % de détection de SPA illicites et 46 % de médicaments psychoactifs (63). La relation entre trouble psychiatrique et trouble de l'usage de SPA est complexe et varie en fonction des troubles concernés et des substances impliquées. Il est important de rappeler que les caractères primaires des troubles (survenus avant l'usage de SPA) ou secondaire (survenus après la consommation de SPA) sont non seulement difficiles à établir mais ne préjugent pas d'une relation causale. En effet, certaines pathologies psychiatriques pourraient favoriser l'usage SPA selon plusieurs hypothèses. Certaines SPA pourraient être initiées à des fins d'automédication pour minimiser les symptômes de la maladie. On peut citer par exemple la consommation d'alcool chez les sujets atteints de troubles anxieux ou encore de psychostimulants (ex. cocaïne) chez les patients atteints d'un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (64,65). Une étude récente réalisée sur un échantillon de 438 patients ayant un TDAH a révélé que 43 % d'entre eux consommaient une autre substance que l'alcool, et la MDMA était parmi les substances les plus représentées (14 %)(66). Il est cependant avéré que le cannabis n'est pas utilisé à des fins d'automédication chez les patients présentant une schizophrénie, mais constitue un facteur de risque, alors que la relation semble davantage bidirectionnelle en ce qui concerne les troubles bipolaires de l'humeur. Cependant, le lien entre trouble bipolaire et conduites addictives liées au cannabis est difficile à évaluer en raison du retard diagnostic important qui pourrait être majoré chez les patients dépendants (67). Une méta-analyse publiée en 2016 rapporte un risque 3,9 fois plus élevé (IC95% 2,84-5,34) de développer une schizophrénie ou un autre trouble psychotique chez les forts consommateurs de cannabis par rapport aux non consommateurs (68). Les personnes présentant une vulnérabilité génétique présenteraient un risque 1,4 fois supérieur de développer une schizophrénie chez les usagers de cannabis par rapport aux autres (69). Enfin, l'existence de mécanismes communs entre la pathologie psychiatrique et le trouble de l'usage a également été évoquée dans le modèle de vulnérabilités partagées (51). Ainsi selon une étude norvégienne réalisée chez 2 659 966 patients, 15,6 % des patients présentant une schizophrénie et 7,6% des patients ayant un trouble bipolaire présentaient un trouble de l'usage impliquant une SPA autre que l'alcool (70).

2.3.2 Dans la population jeune

Les jeunes sont particulièrement à risque de consommation de SPA et de développement d'un trouble de l'usage. Ils constituent une cible de prévention privilégiée dans le rapport mondial sur les drogues publié par l'Organisation des Nations unies (ONU) en 2022 (10). L'adolescence, période de la vie entre l'enfance et l'âge adulte pendant laquelle se produit la puberté et se forme la pensée abstraite, est bornée par l'OMS entre 10 et 19 ans bien que ces limites ne soient pas figées. Cette période pourrait correspondre intrinsèquement à un âge à risque en particulier *via* le processus de séparation individuation, car révélatrice de fragilités antérieures jusqu'alors contenues par le statut de l'enfance. De plus, le rôle des pairs vis-à-vis de la consommation de SPA sera également très important, le groupe étant le support d'une identité d'appartenance et de différenciation vis-à-vis du monde adulte (56). Les adolescents présentent également des facteurs de vulnérabilité neurobiologique, cette période correspondant à des processus importants de la maturation cérébrale. Sur le plan psychologique, les premiers effets ressentis chez un adolescent lors de l'expérimentation de la substance joueront un rôle important dans sa poursuite. L'image véhiculée sur le produit, notamment par les réseaux sociaux, l'industrie de la musique, du cinéma, ou encore pour les produits licites le marketing industriel est également déterminante d'autant que le niveau de connaissance sur les risques liées à l'usage de SPA serait limité dans cette population (71).

Les jeunes adultes, définis par l'INSEE comme les personnes âgées de 18 à 29 ans (11), constituent également une population à risque, partageant certaines vulnérabilités avec les adolescents, d'autant que les jeunes entreraient de nos jours plus tôt dans l'adolescence, mais en sortiraient plus tard (72,73). Par ailleurs, l'insertion socioprofessionnelle ou encore la présence d'enfants qui constituent des facteurs protecteurs vis-à-vis de l'usage de SPA ne sont pas toujours présents (74).

Dans cette population jeune, on retrouve des modes de consommation différents de la population générale comme l'alcoolisation excessive (« *Binge drinking* ») ou encore l'usage du protoxyde d'azote appelé aussi « gaz hilarant » ou « proto » en particulier chez les étudiants (75,76). En effet, si le niveau d'éducation et le développement de l'esprit critique sont des facteurs protecteurs vis-à-vis de l'usage de SPA, les étudiants apparaissent particulièrement à risque (74,77). Le passage dans la vie étudiante est en général associé à une plus grande indépendance avec le plus souvent le départ du foyer familial (78,79). Par ailleurs, la vie étudiante est propice aux événements festifs, permettant d'agrandir le cercle social et de lâcher

prise face aux exigences académiques. Ces évènements sont souvent organisés par des pairs et ont pour vocation d'être fédérateurs (*e.g.* week-end d'intégration, gala de fin d'année etc...) mais vont souvent de pair avec l'usage récréatif de SPA. Ce constat a conduit les services du ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation à proposer à partir de 2017 un guide destiné aux organisateurs de ces évènements intitulé « L'accompagnement des étudiants dans l'organisation d'évènements festifs et d'intégration », qui aborde les risques à long et court termes associés à la consommation d'alcool mais aussi de cannabis, cocaïne, ecstasy/ MDMA, protoxyde d'azote, GHB/ GBL, poppers (80). Enfin, cette période peut être pour certains étudiants génératrice d'un stress important, à un âge de vulnérabilité pour les troubles psychiatriques, par exemple la dépression, ou le trouble de l'usage (81,82). Les jeunes adultes et en particulier les étudiants constituent ainsi une population d'intérêt dans le domaine de la recherche sur l'usage de SPA et ses conséquences.

2.4 Premier article : description des prévalences d'usage de substances psychoactives chez les étudiants

2.4.1 Résumé de l'article

Objectif

Peu de données sont disponibles sur la consommation de SPA chez les étudiants, en dehors du tabac, de l'alcool et du cannabis. Cette étude avait pour objectif d'évaluer la prévalence de la consommation de SPA et les polyconsommations chez les étudiants.

Méthodes

Cette étude transversale a été menée auprès de 10 066 étudiants inclus dans la cohorte i-Share entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2017. Le questionnaire d'inclusion a été la principale source d'information. Les SPA considérées étaient le cannabis, la cocaïne, les amphétamines, le protoxyde d'azote, les poppers et la MDMA. Leurs modes de consommation ont été classés en trois catégories : consommation au cours de la vie, au cours de l'année écoulée et consommation actuelle. La consommation d'autres SPA, y compris l'alcool et le tabac, a été décrite chez les consommateurs et les non-consommateurs de SPA.

Résultats

La plupart des participants étaient des femmes (75%) et leur âge moyen était de 21 ans. 65,5 % des participants ont déclaré avoir consommé au moins une SPA au cours de leur vie. Le cannabis était la substance la plus fréquemment consommée au cours de la vie (57% des étudiants) et au cours de l'année écoulée (35%), suivi par les poppers et le protoxyde d'azote (28% et 26% des étudiants au cours de la vie, respectivement). Parmi les polyconsommateurs (n=1 242), 65% ont consommé uniquement du protoxyde d'azote et des poppers, ce qui montre un lien étroit entre ces deux substances. La consommation régulière d'alcool, le *binge drinking* et la consommation actuelle de tabac étaient plus élevés chez les consommateurs de SPA que chez les non-consommateurs.

Conclusion

La consommation de SPA était plus élevée que ce qui avait été observé précédemment dans les études françaises et européennes chez les jeunes. La consommation de protoxyde d'azote était particulièrement élevée. La consommation régulière d'alcool, le *binge drinking* et le tabagisme pourraient être utilisés comme marqueurs pour identifier les étudiants à risque de consommation de SPA afin de les cibler dans les programmes de prévention.

2.4.2 Article publié : psychoactive substance use among students: A cross-sectional analysis

Perino J, Tournier M, Mathieu C, Letinier L, Peyré A, Perret G, Pereira E, Fourier-Réglat A, Pollet C, Fatseas M, Tzourio C, Daveluy A. Psychoactive substance use among students: A cross-sectional analysis. Fundam Clin Pharmacol. 2022 Oct;36(5):908-914. doi: 10.1111/fcp.12771

Psychoactive substance use among students: A cross-sectional analysis

Justine Perino^{1,2,3}  | Marie Tournier^{2,4} | Clément Mathieu² |
Louis Letinier^{2,3} | Alexandre Peyré^{1,3} | Garance Perret⁵ | Edwige Pereira⁵ |
Annie Fourier-Réglat^{2,3} | Clothilde Pollet⁵ | Mélina Fatseas^{3,6} |
Christophe Tzourio^{3,5} | Amélie Daveluy^{1,2,3} 

¹Department of Medical Pharmacology, Centre d'addictovigilance de Bordeaux, Bordeaux, France

²Univ. Bordeaux, INSERM U1219, Bordeaux Population Health Research Center, Bordeaux, France

³CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

⁴Hospital Charles Perrens, Bordeaux, France

⁵Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team HEALTHY, Bordeaux, France

⁶University of Bordeaux, Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine (INICIA), Bordeaux, France

Correspondence

Justine Perino, Centre de pharmacovigilance, Centre d'addictovigilance, Service de pharmacologie médicale, CHU de Bordeaux, Bât. 1A zone nord, 33076 Bordeaux cedex, France.

Email: perino.justine@gmail.com; justine.perino@u-bordeaux.fr

Funding information

French National Research Agency, Grant/Award Number: ANR-10-COHO-05; Health Determinants in Societies, Grant/Award Number: ANR-10-IDEX-03-02

Abstract

Little is known about psychoactive substance use in students, apart from tobacco, alcohol, and cannabis. This study investigated the prevalence of substance use and overlap between various psychoactive substances in students. This cross-sectional study was conducted in 10 066 students included in the i-Share cohort between January 1, 2015, and December 31, 2017. The baseline questionnaire was the key source of information. Psychoactive substances of interest (PSI) were cannabis, cocaine, amphetamines, nitrous oxide, poppers, and MDMA. Their patterns of use were categorized as lifetime, past year, and current use. The use of other psychoactive substances including alcohol and tobacco was described in PSI users and non-users. Most participants were female (75%), and their average age was 21 years. Lifetime use of at least one PSI was reported by 65.5% of participants. Cannabis was the most frequently used substance both over lifetime (57% of students) and past year (35%), followed by poppers and nitrous oxide (28% and 26% of students over lifetime, respectively). Among polydrug users ($n = 1242$), 65% used only nitrous oxide and poppers, showing a strong link between these two substances. Regular alcohol use, binge drinking, and current tobacco use were higher in PSI users than in non-users. Substance use was higher than previously found in both French and European studies in young people. Nitrous oxide use was particularly high. Regular alcohol use, binge drinking, and tobacco use could be used as markers to identify students at risk of PSI use to be targeted by prevention programs.

KEYWORDS

alcohol-related disorders, substance-related disorders, tobacco-related disorders

1 | INTRODUCTION

The attendance at students' parties and/or festivals [1] and academic stress may lead students to indulge in risky behaviors, including psychoactive substance use [2]. Harm associated with psychoactive substance use depends partly on the substance [3], so studying the types of psychoactive substances used by students, as well as their amount and patterns of use, remains an important public health challenge. This cross-sectional study investigated the prevalence of psychoactive

substances use and co-reported use in a large student population.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study design and population

This cross-sectional study was carried on in participants in the Internet-Based Students Health Research Enterprise cohort (i-Share, www.i-share.fr), for which

participation is on a voluntary basis. The i-Share study was approved by the *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* (CNIL) [DR-2013-019] [4–6]. The anonymous baseline survey was the key source of information. All students aged at least 18 years old and registered in the i-Share cohort between January 1, 2015, and December 31, 2017, were included.

2.2 | Measures

Psychoactive substances of interest (PSI) were defined as amphetamines, cannabis, cocaine, MDMA, nitrous oxide, or poppers. PSI use was defined as at least one exposure to PSI over lifetime. For each PSI, lifetime use, past-year use, and current use were collected. Because the inclusion questionnaire was not framed according to the definitions commonly admitted for use frequency [7] and data on use were heterogeneous between the different psychoactive substances, current use was defined differently according to the substance

consumed (Figure 1). Poly-drug use was defined as the current use of at least two PSI.

Some variables assessed alcohol use: (i) frequency of alcohol consumption (from “every day” to “several times a year”): occasional use was defined as one intake a week or less and regular use as two intakes a week or more; (ii) alcohol use disorders were approximated using six out of 10 questions in the Alcohol Use Disorder Test (AUDIT) [8]; (iii) binge-drinking was defined as the consumption of at least six units on one occasion. Current and past use of tobacco were reported and high tobacco consumption was defined as more than 10 cigarettes a day. In this study, tobacco or alcohol use was defined as current use with a frequency of at least once a month.

2.3 | Statistical analyses

Variables were described as means with standard deviation for quantitative and as numbers and proportions for qualitative ones. Comparisons were performed

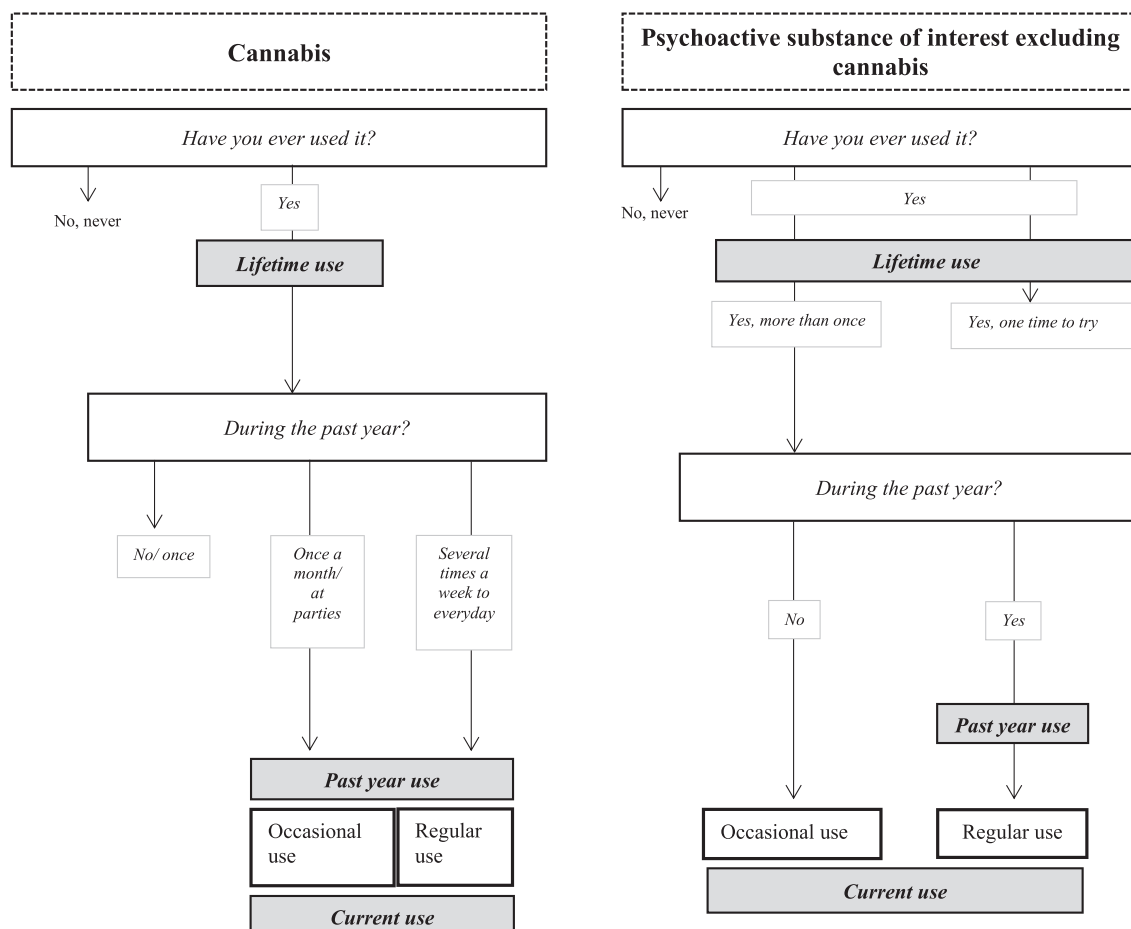


FIGURE 1 Classification of psychoactive substances of interest (PSI) use patterns

using chi-square tests and expressed with p -value ($\alpha = 0.05$). Prevalence was described by using percentages and 95% confidence intervals (95% CIs) and calculated after calibration on the margin on gender and age. These results were obtained by weighting with the ranking ratio method using the APOGEE database [9]. Analyses were performed using SAS Guide[®] version 3.7 and the chord circle (supporting information) was performed with R[®].

3 | RESULTS

The total sample comprised 11 046 students. Among them, 10 066 students answered the questions on their use of PSI and were included in the study (Figure 2). The average age of the participants was 21 (SD 2.69) years and 75% were females. They had mostly obtained a scientific high school diploma (63%) and were from privileged families (55%) while 47% of non-responders were from less privileged families (supporting information).

According to the definitions of substance use, 16.7% of students reported neither PSI nor alcohol or tobacco use, while 73.7% were alcohol users and 30.6% were tobacco smokers. More than half of students (65.5%) had consumed one or several PSI at least once over lifetime (Table 1). Cannabis ranked first

TABLE 1 Psychoactive substances use profile weighted on sex and age ($n = 10\ 066$)

	%
Non-psychoactive substances user	16.68
Psychoactive substances of interest (PSI) user	65.05
Tobacco and/or alcohol only user	18.27
Alcohol	
Use	73.71
Binge drinking	81.96
Tobacco	
Past use	27.61
Current use	30.61
>10 cigarettes a day	7.34

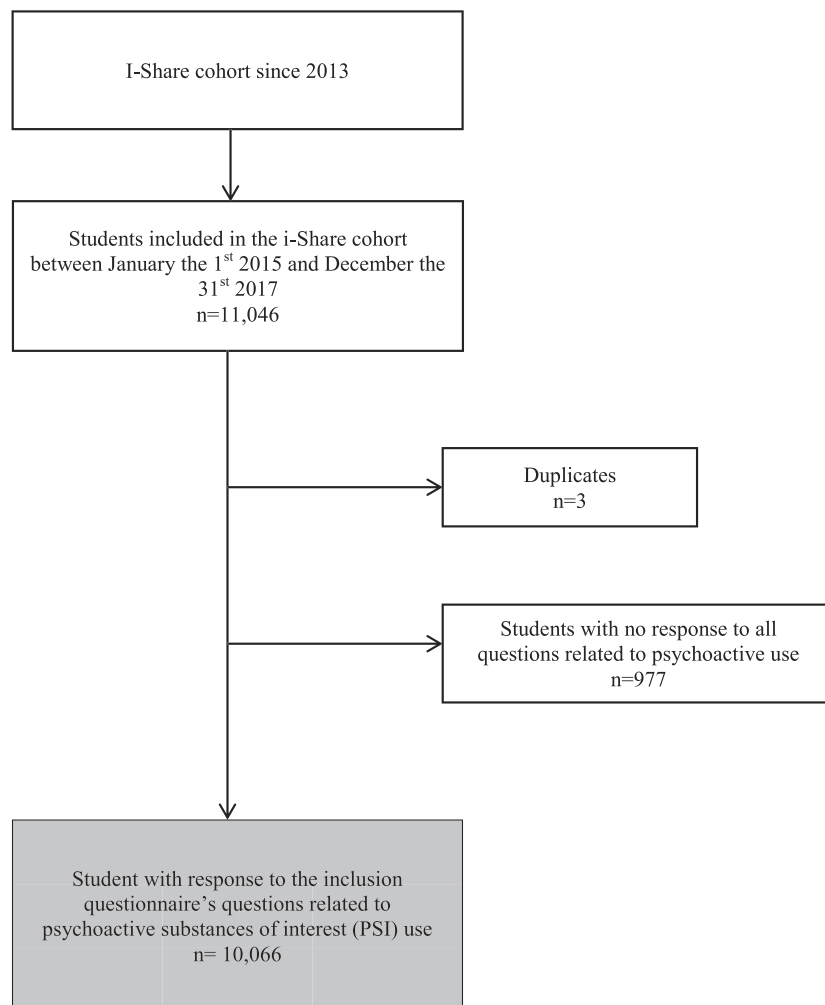


FIGURE 2 Flowchart of the study

with 57% of use over lifetime and 35% in the past year, before poppers and nitrous oxide with lifetime use of 28% and 26% and past year use of 14% and 12%, respectively. MDMA, cocaine, and amphetamine were consumed less frequently; the highest rate was found for MDMA with 12% of lifetime use and 5% over the past year (Figure 3).

The use of alcohol was more often reported by PSI users than by non-PSI users, with higher rates of regular alcohol use and binge drinking (Table 2): 85% and 90% in PSI users versus 46% and 64% in non-PSI users, respectively. Among non-PSI users, lower rate of binge drinking was found among alcohol/tobacco users in comparison to others. Current tobacco use was far higher in PSI users than in non-PSI users with 44% versus 5% (Figure 4). Co-reported use of various PSIs was assessed in current PSI users (Table 3; supporting information): nitrous oxide and cannabis were mostly used alone (51% and 34% respectively), whereas cocaine, amphetamines, and MDMA were mainly associated with another PSI. Among the 1242 poly-drug users, 65% consumed nitrous oxide and poppers, whereas 17% of poly-drug users used MDMA and cocaine.

4 | DISCUSSION

Extremely high rates of psychoactive substances use found in students raise questions about the health risks associated, particularly with cannabis, which is associated with an increased risk of psychiatric [10–12] and cardiovascular conditions [13,14], and nitrous oxide, which is used at a younger age and associated with neurological disorders [15,16]. The frequency of MDMA and cocaine use was not negligible (respectively 7% and 4% of lifetime use), which is consistent with an increase in cocaine consumption due to its high availability nationwide and an increase in the number of deaths and overdoses with cocaine [17]. The association of stimulants such as cocaine and MDMA can be particularly dangerous as it may trigger serotonin syndrome [18] and cardiovascular disorders [19,20], especially arrhythmia. Nitrous oxide, which was the second PSI most frequently consumed by students over the past year, rarely receives specific attention in national and European studies [21–24], as it is often grouped together with other inhaled substances. In a survey conducted in 2017 among young people in the French general population, poppers were found to be the

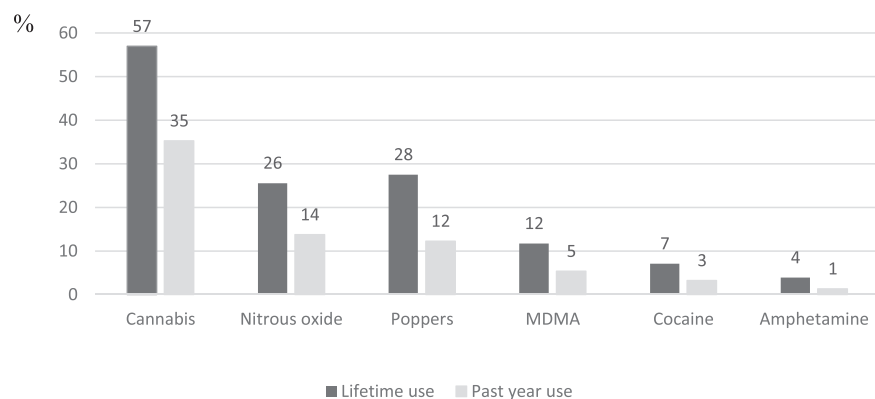


FIGURE 3 Prevalence of psychoactive substances of interest (PSI) use in the study sample over life and the past year with ponderation on sex and age ($n = 10\,066$)

TABLE 2 Comparison of alcohol and tobacco use between PSI user and non-users

	N (%) ($n_{\text{Non PSI users}} = 3723$)	N (%) ($n_{\text{PSI users}} = 6199$)	p
Alcohol use			<0.001
No	704 (19)	138 (2)	
Occasional	1294 (35)	794 (13)	
Regular	1725 (46)	5267 (85)	
Binge drinking			<0.001
Yes	2396 (64)	5575 (90)	
AUDIT score			<0.001
Mésusage de l'alcool	48 (1)	858 (14)	
Alcoololo-dépendance	1 (0)	99 (2)	
Tobacco use			<0.001
No	2958 (79)	1304 (21)	
Former tobacco user	576 (15)	2164 (35)	
Tabagisme actif	189 (5)	2731 (44)	

second psychoactive substance most often used after cannabis, with 8.8% of lifetime exposure, while “inhaled products” represented only 3.1% [21]. The strong association found in this study between nitrous oxide and poppers use in poly-users reinforces the hypothesis

that nitrous oxide consumption may be largely underestimated in national and European studies.

The over-representation of the use of PSI among tobacco users, regular alcohol users, and binge drinkers suggest that alcohol and tobacco use might be

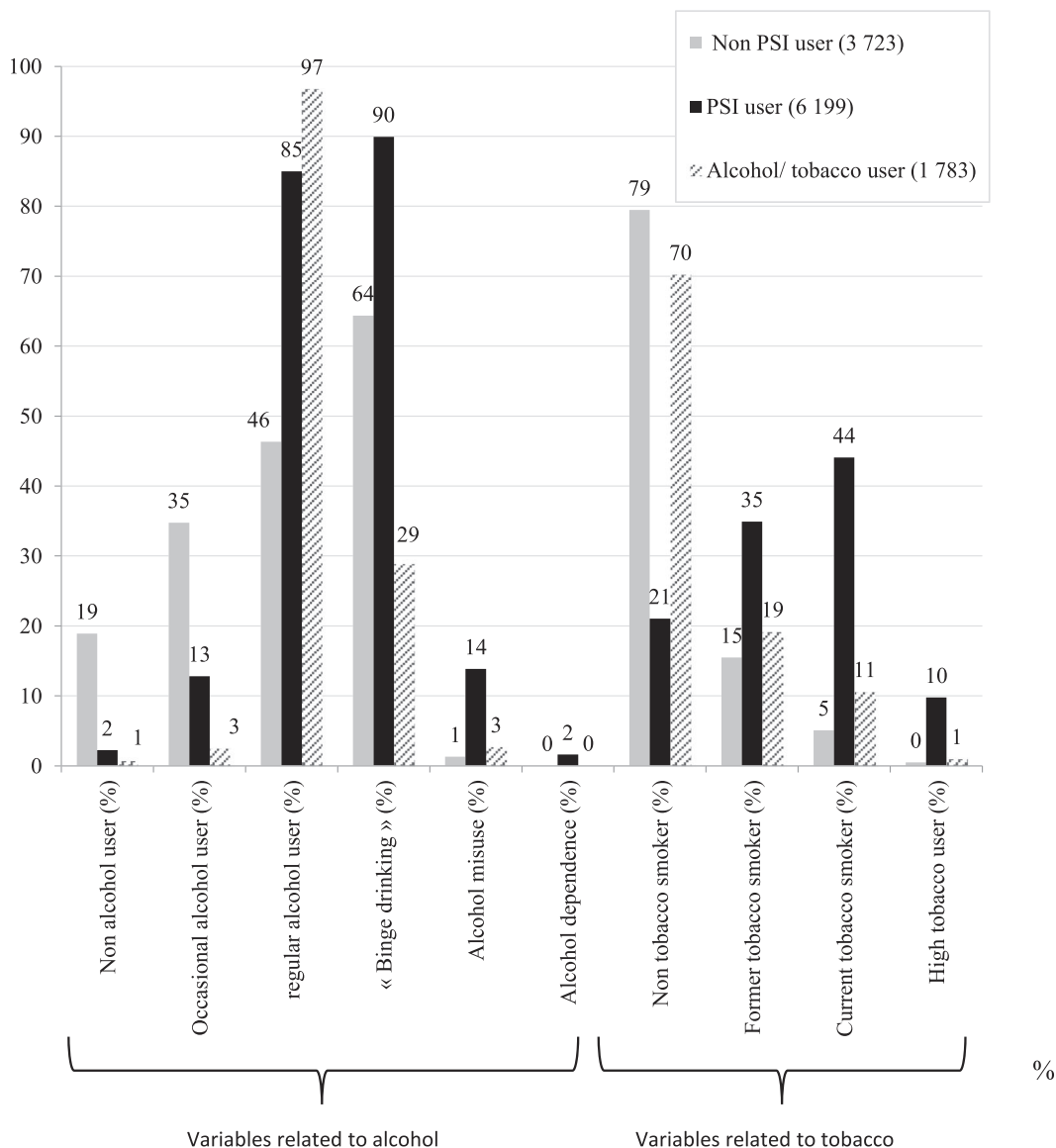


FIGURE 4 Alcohol and tobacco use patterns in non-PSI users, only alcohol/tobacco users and PSI users (in percentages)

TABLE 3 Co-reported substances by couples among current PSI users (n = 1242)

	Cocaine, n (%)	MDMA, n (%)	Cannabis, n (%)	Nitrous oxide, n (%)	Poppers, n (%)	Amphetamines, n (%)
Cocaine, n (%)	21 ^a (1.69)					
MDMA, n (%)	217 (17.47)	57 ^a (4.59)				
Cannabis, n (%)	134 (10.79)	253 (20.37)	425 ^a (34.22)			
Nitrous oxide, n (%)	147 (11.84)	251 (20.21)	294 (23.67)	629 ^a (50.64)		
Poppers, n (%)	83 (6.68)	161 (12.96)	236 (19.00)	802 (64.57)	310 ^a (24.96)	
Amphetamines, n (%)	94 (7.57)	118 (9.50)	83 (6.68)	78 (6.28)	55 (4.43)	3 ^a (0.24)

^aCurrent use of only one PSI.

interesting markers to target students at risk of other psychoactive substances use. However, the rates of binge drinking were also high in PSI non-users which does not allow this parameter to be used as a specific indicator.

This is the largest study in Europe conducted on the use of psychoactive substances among students. Geographical data were often missing and could not be included in the analysis. Information and participation biases cannot be excluded, and some variables were underestimated (alcohol use disorders) or might be imprecise due to the i-Share questionnaire. This exposed to an underestimation, which would have little impact on the conclusions.

5 | CONCLUSIONS

This study points to a wide use of psychoactive substances in students and draws attention to gaps in monitoring of nitrous oxide. It also reveals that regular alcohol use and tobacco use could serve as markers to identify students at risk for others psychoactive substance use to be targeted by prevention programs.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to the participants of the i-Share project, for their commitment and cooperation and to the entire i-Share staff for their contribution and assistance. The authors thanks French National Research Agency and the Health Determinants in Societies for fundings. The authors thank Ray Cooke and Cameron Herman for their assistance in reviewing the manuscript.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors have no conflict of interests to declare.

AUTHOR CONTRIBUTION

Dr Justine Perino, Dr Amélie Daveluy, Dr Annie Fourier-Réglat, and Prof Marie Tournier conceptualized and designed the study and reviewed and revised the manuscript. Dr Justine Perino drafted the initial manuscript. Dr Justine Perino, Dr Louis Letinier, Dr Clothilde Pollet, Mrs Edwige Peirera, Mr Clément Mathieu, and Mrs Garance Perret designed the data collection instruments, collected data, carried out the initial analyses, and reviewed and revised the manuscript. Prof Christophe Tzourio coordinated and supervised data collection, and critically reviewed the manuscript for important intellectual content. Alexandre Peyré and Prof Mélina Fatseas reviewed and revised the manuscript. All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

FUNDING/SUPPORT

This study is ancillary to the i-Share research project which has received funding from the French national Research Agency via the programme “Investissement d’Avenir”, reference ANR-10-COHO-05. This study was supported by a grant from the Excellence Cluster “Health Determinants in Societies” HEADS of the University of Bordeaux, managed by the Bordeaux ‘Initiatives d’excellence’ (IdEx) programme, grant number (ANR-10-IDEX-03-02).

ETHICS STATEMENT

The i-Share study was approved by the Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés (CNIL) [DR-2013-019].

ORCID

Justine Perino  <https://orcid.org/0000-0003-0039-0734>

Amélie Daveluy  <https://orcid.org/0000-0003-1922-8630>

REFERENCES

1. McCrae K, Tobias S, Tupper K, et al. Drug checking services at music festivals and events in a Canadian setting. *Drug Alcohol Depend.* 2019;205:107589. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.107589
2. Herault J, Dano C. Use of psychoactive substances by medical residents in medicine. *Exercer.* 2013;107:122-123.
3. Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet.* 2007;369(9566):1047-1053. doi:10.1016/S0140-6736(07)60464-4
4. Galera C, Salla J, Montagni I, et al. Stress, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms and tobacco smoking: the i-Share study. *Eur Psychiatry.* 2017;45:221-226. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.07.007
5. Kinouani S, Pereira E, Tzourio C. Electronic cigarette use in students and its relation with tobacco-smoking: a cross-sectional analysis of the i-Share study. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(11):1345. doi:10.3390/ijerph14111345
6. Macalli M, Tournier M, Galera C, et al. Perceived parental support in childhood and adolescence and suicidal ideation in young adults: a cross-sectional analysis of the i-Share study. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):373. doi:10.1186/s12888-018-1957-7
7. EMCDDA. Methods and definitions. 2012. Accessed January 5, 2022. <https://www.emcdda.europa.eu/stats07/GPS/methods>
8. Gache P, Michaud P, Landry U, et al. The alcohol use disorders identification test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: reliability and validity of a French version. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29(11):2001-2007. doi:10.1097/01.alc.0000187034.58955.64
9. République Française. Arrêté du 26 janvier 1995 portant création d’une application informatique nationale de gestion des enseignements et des étudiants. 1995. Accessed January 5, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000186826/>
10. Weinberger AH, Zhu J, Lee J, Anastasiou E, Copeland J, Goodwin RD. Cannabis use among youth in the United States, 2004-2016: faster rate of increase among youth with depression. *Drug Alcohol Depend.* 2020;209:107894. doi:10.1016/j.drugalcdep.2020.107894

11. Gukasyan N, Strain EC. Relationship between cannabis use frequency and major depressive disorder in adolescents: findings from the National Survey on Drug Use and Health 2012-2017. *Drug Alcohol Depend.* 2020;208:107867. doi:10.1016/j.drugalcdep.2020.107867
12. Verdoux H, Tournier M, Cougnard A. Impact of substance use on the onset and course of early psychosis. *Schizophr Res.* 2005;79(1):69-75. doi:10.1016/j.schres.2004.12.008
13. Jouanjus E, Raymond V, Lapeyre-Mestre M, Wolff V. What is the current knowledge about the cardiovascular risk for users of cannabis-based products? *A Systematic Review Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(6):26. doi:10.1007/s11883-017-0663-0
14. Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. The French Association of the Regional Abuse and Dependence Monitoring Centres (CEIP-A) Working Group on Cannabis Complications*. Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000638. doi:10.1161/JAHA.113.000638
15. Zacny JP, Lichter JL, Coalson DW, et al. Time course of effects of brief inhalations of nitrous oxide in normal volunteers. *Addiction.* 1994;89(7):831-839. doi:10.1111/j.1360-0443.1994.tb00986.x
16. French Association of Addictovigilance Centres, Micallef J, Mallaret M, et al. Warning on increased serious health complications related to non-medical use of nitrous oxide. *Therapie.* 2021;76(5):478-479. doi:10.1016/j.therap.2020.01.002
17. Eiden C, Vincent M, Serrand C, et al. Health consequences of cocaine use in France: data from the French Addictovigilance Network. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020;35(2):455-465. doi:10.1111/fcp.12603
18. Silins E, Copeland J, Dillon P. Qualitative review of serotonin syndrome, ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: hierarchy of risk. *Aust N Z J Psychiatry.* 2007;41(8):649-655. doi:10.1080/00048670701449237
19. Morentin B, Callado LF. Sudden cardiac death associated to substances of abuse and psychotropic drugs consumed by young people: a population study based on forensic autopsies. *Drug Alcohol Depend.* 2019;201:23-28. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.03.021
20. Shenouda SK, Carvalho F, Varner KJ. The cardiovascular and cardiac actions of ecstasy and its metabolites. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010;11(5):470-475. doi:10.2174/138920110791591526
21. Spilka S, Le Nézet O, Janssen E, et al. Les drogues à 17 ans: analyse de l'enquête ESCAPAD 2017. OFDT, 2018. Accessed January 5, 2022. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efxssy2.pdf>
22. EMCDDA and ESPAD. ESPAD Report 2015 — Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs, EMCDDA-ESPAD joint publications, Publications Office of the European Union, Luxembourg. 2016. Accessed January 5, 2022. https://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-publications/emcdda-espada-report_en
23. Beck F, Richard JB, Guignard R, et al. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014. OFDT, 2015. Accessed January 5, 2022. <https://www.ofdt.fr/publications>
24. Beck F, Spilka S, Nguyen-Thanh V, et al. Cannabis: usages actuels en population adulte. OFDT, 2017. Accessed January 5, 2022. <https://www.ofdt.fr/publications>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

How to cite this article: Perino J, Tournier M, Mathieu C, et al. Psychoactive substance use among students: A cross-sectional analysis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2022. 1-7. doi:10.1111/fcp.12771

2.4.3 Discussion des principaux résultats

Cette étude est la plus grande étude descriptive portant sur les prévalences de consommation de SPA dans la population étudiante en France.

Parmi les résultats clés, cette étude a mis en évidence :

- Des prévalences d'usage de SPA au cours de la vie très élevée avec 65 % des étudiants ayant déjà consommé une SPA en dehors de l'alcool et du tabac ;
- Une prévalence d'usage de cannabis élevée (première substance la plus consommée après le tabac et l'alcool) que ce soit au cours de la vie ou la dernière année ;
- Une prévalence d'usage de protoxyde d'azote élevée (deuxième substance la plus consommée au cours de l'année écoulée après le tabac et l'alcool) alors que son usage et les risques associés sont peu connus ;
- Des marqueurs d'intérêts pour la prévention tels que la consommation régulière de tabac, d'alcool et la pratique de *binge drinking* qui pourraient permettre de mieux cibler les étudiants consommateurs de SPA.

A la suite de cette étude, nous avons décidé de poursuivre les explorations pour identifier au sein des étudiants consommateurs de SPA un sous-groupe à risque de plus lourdes conséquences pour leur santé ou leur insertion sociale. Au regard de la large exposition au cannabis dans cette population (57 %), nous nous sommes intéressés plus spécifiquement à ces usagers. Ainsi, en utilisant les données de la cohorte i-Share, nous avons étudié les facteurs associés à l'usage de cannabis en fonction de sa fréquence de consommation. En effet, les données de la littérature suggèrent un lien entre la fréquence de consommation de cannabis et le préjudice associé chez les usagers (8,68,83). Les usagers fréquents ne soulèveraient donc pas les mêmes questions dans le domaine de la prévention. Les étudiants qui consomment du cannabis quotidiennement ou plusieurs fois par mois pourraient donc présenter des caractéristiques et des complications différentes de ceux ayant une consommation moins fréquente ou expérimentale. La connaissance de ces facteurs permettrait d'une part d'identifier les étudiants ayant une forte consommation de cannabis et d'anticiper au mieux les conséquences associées par des mesures de minimisation des risques.

2.5 Description des profils d'étudiants en fonction de leur fréquence d'usage de cannabis

2.5.1 Résumé de l'article

Objectif.

En dépit des niveaux importants de consommation de cannabis chez les étudiants en France, il n'existe pas de données sur les caractéristiques spécifiquement associées à la consommation fréquente de cannabis dans cette population.

Méthodes.

Cette étude transversale a été menée auprès de 4 456 étudiants francophones inclus dans la cohorte i-Share entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2017 ayant : i/ rapporté une consommation de cannabis ; ii/ fourni des informations sur leur fréquence de consommation. Le questionnaire d'inclusion auto-administré en ligne a été la principale source d'information. Les caractéristiques des étudiants ont été décrites selon quatre catégories : i) mode de vie actuel ; ii) antécédents et caractéristiques générales au cours de la vie ; iii) santé globale ; et iv) consommation d'autres SPA. Les facteurs associés à la consommation fréquente de cannabis par rapport à d'autres types de consommation ont été identifiés à l'aide de modèles de régression multivariés.

Résultats.

L'échantillon comprenait 72% de femmes et 17,7% étaient des consommateurs fréquents de cannabis. L'âge moyen était de 21 ans ; Les principaux facteurs associés à une consommation fréquente de cannabis étaient le sexe masculin (OR=1,7, IC95% [1,4 ; 2,0]), les rapports sexuels non protégés 1,7 (IC95% [1,32 ; 2,19]), l'abus d'alcool (OR= 1,8, IC95% [1,5 ; 2. 3]), le tabagisme (OR=10,6, IC95% [6,8 ; 16,6]), la maigreur (OR = 1,4, IC95% [1,1 ; 1,7]), les acouphènes (OR=1,5, IC95% [1,1 ; 2,1]) et des antécédents de dépression chez les parents (OR = 1,3, IC95% [1,1 ; 1,5]). La consommation d'autres SPA augmentait avec la fréquence de la consommation de cannabis.

Conclusion.

La consommation et le mésusage d'alcool, le tabagisme et le diagnostic d'acouphènes pourraient être les marqueurs d'une consommation fréquente de cannabis et pourraient aider à identifier un sous-groupe d'étudiants davantage exposés aux préjudices de la consommation de cannabis et plus susceptible d'adopter des comportements à risque.

2.5.2 Article: Factors associated with frequent use of cannabis among students

Perino J, Tournier M, Mathieu C, Pollet C, Fatseas M, Tzourio C, Daveluy A, Factors associated with frequent use of cannabis among students (Article soumis dans le journal Pediatrics)

Abstract

Objective. There is no data on the characteristics specifically associated with frequent cannabis use. This study aimed to identify factors significantly associated with frequent cannabis use in comparison to less frequent use in a large French student cohort.

Method. A cross-sectional study was conducted in the 4,456 cannabis users included in the i-Share study between 2015 January 1st and 2017 December 31st who provided information on their frequency of use, available through the baseline questionnaire: frequent users were defined as those who used cannabis several times a month to daily. Student characteristics were described according to four categories: i) Current lifestyle; ii) Lifetime history and general characteristics; iii) Global health and iv) Other substance use. Factors associated with frequent cannabis use in comparison with other types of use were identified using multivariate regression models.

Results. The sample included 72% females; mean-age was 21 years; 17.7% were frequent users. The main factors associated with frequent cannabis use were male gender (OR=1.7, 95%CI [1.4; 2.0]), unprotected sex 1.7 (CI95% [1.32; 2.19]), alcohol misuse (OR= 1.8, 95%CI [1.5; 2.3]), current smoking (OR=10.6, 95%CI [6.8; 16.6]), underweight (OR = 1.4, 95%CI [1.1; 1.7]), tinnitus (OR=1.5, 95%CI [1.1; 2.1]), and a history of depression in parents (OR = 1.3, 95%CI [1.1; 1.5]). Use of other psychoactive substances increased with the frequency of cannabis use.

Conclusion. Alcohol use and misuse, smoking and diagnosis of tinnitus appeared as markers of frequent cannabis use and might help in identifying students more likely to engage in risky behaviours.

Introduction

Cannabis is the third most used psychoactive substance worldwide after tobacco and alcohol. In France, the use and sale of cannabis are illegal except for medical purposes, which are currently in experimentation and strongly regulated (1). However, France ranks as the first European country concerning cannabis use with 18 million experimental users, including 850,000 current users in 2022 in the 11-75 year-old general population (2). Additionally, France ranks second in Europe regarding 17-year-old cannabis users, with 29.9% reporting experimental use and 1.7 % reporting daily use, despite a decrease since 2017 (3). Furthermore, cannabis was the third psychoactive substance used in a large sample of students after alcohol and tobacco, with 57 % of lifetime use and 35 % within the last year (4). Since social, psychiatric and non-psychiatric health adverse events are associated with cannabis use, especially in youth, knowledge of the risk factors of use in this population is of utmost importance (5–10).

Moreover, this risk partly depends on the type of cannabis use: first, because of dose-effect-related adverse events and, second, because of comorbidities associated with substance-use disorders likely to be associated with high use frequency (11–13). Thus, persons who use cannabis daily to several times per month might present with different characteristics and effects from those with experimental or less frequent use. These use patterns do not pose the same issues in terms of prevention. While students who frequently use cannabis experience worse health and social consequences than students who are non-users, there is still no data on the characteristics specifically associated with frequent cannabis use in comparison to experimental or occasional cannabis use in this population. Interestingly, an inverse relationship was found between the level of cannabis use and the perception of risk in students, as high-level use of cannabis was associated with reduced risk perception (14,15). This reinforces the importance of identifying the characteristics associated with frequent cannabis use in young users who might simultaneously be more prone to having to cope with adverse events and to underestimating use-related harm, including substance-use disorder.

This study therefore aimed to identify factors significantly associated with frequent cannabis use in comparison to less frequent use (experimental and occasional use) in a large French student cohort (i-Share, www.i-share.fr).

Methods

Study design

A cross-sectional study was conducted among participants in the Internet-Based Students Health Research Enterprise (i-Share, www.i-share.fr) project, a large population-based cohort study of students in France. The i-Share project aims to assess several health issues among university French students, including risk behaviors such as psychoactive substance use.

Study population

Eligible participants in the i-Share cohort were students aged at least 18 years old, understanding French, officially registered at a French university or higher institute, and who gave their informed consent for participation. Recruitment began with a campaign launched in February 2013, and information concerning the objectives was communicated to the students via social media, lectures, flyers, a newsletter, and an information stand at registration. In addition, a group of students trained to share study information with their peers helped launch the online recruitment process. First, online registration was required, then each student completed a self-administered online anonymous questionnaire about personal and family medical history, socio-demographic characteristics, lifestyle habits and health. The i-Share study was approved by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) [DR-2013-019].

This study included all students enrolled in the i-Share cohort between January 1st 2015 and December 31st 2017. All data used were extracted from the baseline survey.

Cannabis use

First, students were asked whether they had ever smoked cannabis ("In your lifetime have you ever used cannabis?"). If they used cannabis at least once, the frequency of use was quantified and categorized in two groups: "frequent cannabis use" (students used cannabis several times a month to daily) and "Infrequent cannabis use" (students experimented with cannabis or reported using cannabis once a month or in a festive context).

Other data collection

Several characteristics were collected concerning the students: (i) sociodemographic: age (year), gender, degree, economic level of family; (ii) academic course: field of study, time since baccalaureate; (iii) psychoactive substance use: lifetime use of poppers, nitrous oxide, amphetamine, cocaine and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA), alcohol misuse and use disorder that were approximated using six of the ten items of the Alcohol Use Disorder Test (AUDIT)(16). The score was the sum of the points attributed to each response (weighted from

0 to 4) defining misuse by a score > 8 in men or 7 in women, and use disorder by a score > 12 in men or 11 in women. Other psychoactive substance use was described using binary variables, except for tobacco; (iv) lifestyle binary variables: food quality, sport and leisure activity; (v) sexual health: voluntary abortion of pregnancy, protection during sexual relations, diagnosis of a sexually transmitted infection in lifetime and the number of sexual partners in the last 6 months (less than 2, more than 5 or between); (vi) family history: divorce, depression, anxiety or alcohol problems in parents, death in parents or siblings; (vii) global health: body mass index (BMI - less than 19, more than 23 or between), tinnitus diagnosis, consultation with ophthalmologist; and (viii) ability to cope with stress factors using categorical variables (Never, rarely, sometimes, often, very often): ability to control difficulties, control of important things and self-confidence assessment, difficulties in completing projects and meeting obligations. The variables were grouped into four models according to the information they contained among: i) current life; ii) prior study life and general characteristics; iii) mental and physical health and; iv) mood and other psychoactive substance use (Figure 1).

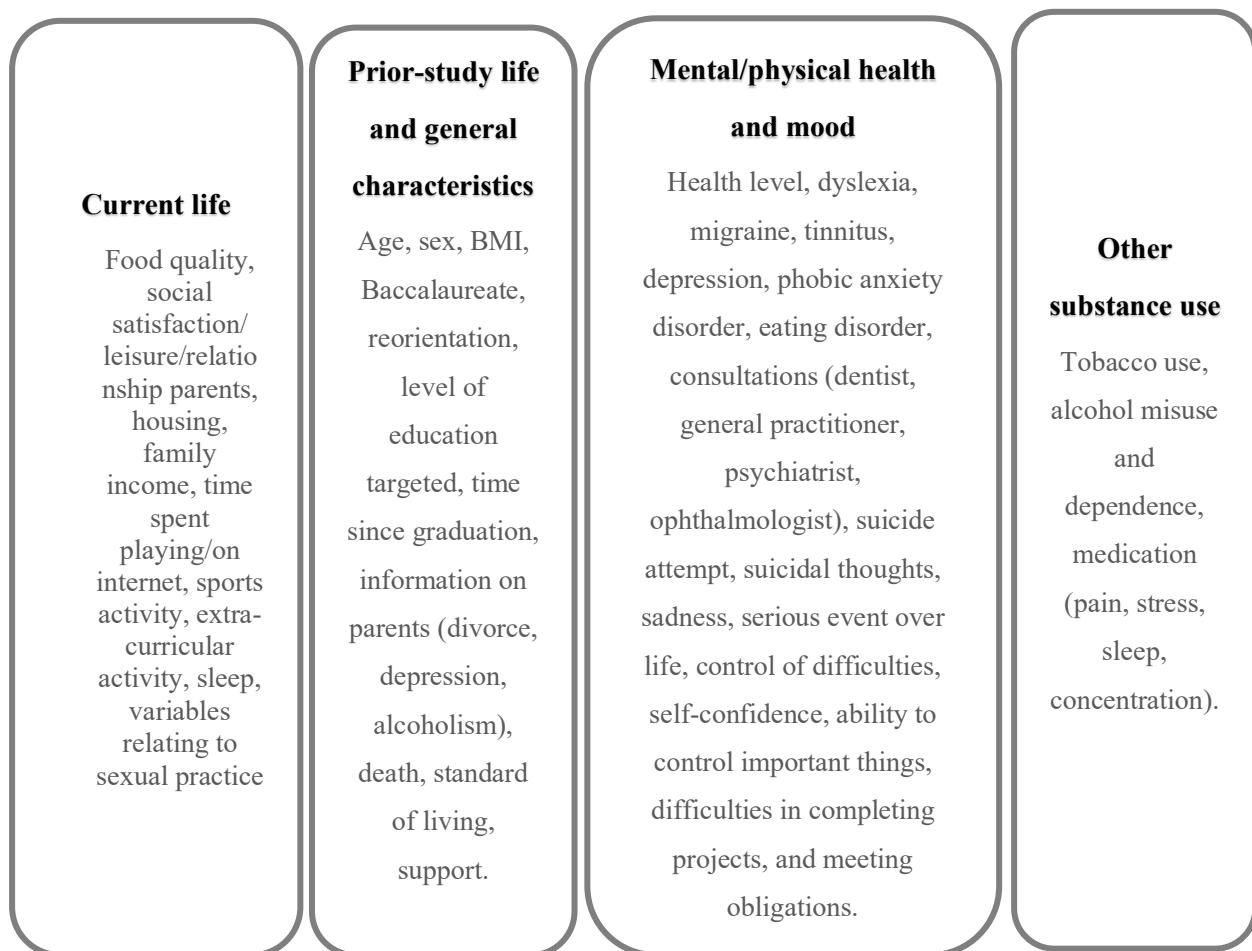


Figure 1 Distribution of variables in four-regression multivariate logistic models

Statistical analyses

Prevalence rates of patterns of use (infrequent and frequent use) were described by using percentages and 95% confidence intervals (95% CIs). The study sample characteristics (age, gender, bachelor's degree program, reorientation, intended level of study, time since baccalaureate and economic level of family) were described (n, %).

To ascertain characteristics significantly associated with frequent use of cannabis in comparison to infrequent cannabis use, we performed multivariate logistic regression analyses including all variables extracted, except when the answer rate was less than 5% and/or missing data over 50%. First, all variables were tested by a univariate regression model and those that were significantly associated ($p < 0.25$) were selected in descending mode. As multiple variables were selected, we grouped them into four main topics: i) current lifestyle; ii) prior study life and general characteristics; iii) mental and physical health, and iv) mood and other psychoactive substance use. Four multivariate regression models were then built according to these themes, and the variables that were significant ($p < 0.05$) in each of these models were tested in a final model in descending mode (OR, CI95%, $p < 0.05$). Correlations between variables were also verified. We performed all analyses using the SAS software version 9.4. The analysis was not pre-registered and that the results should be considered exploratory.

Results

Description of study sample

The total sample comprised 11,046 students with 10,066 questions answered about psychoactive substance use. Among them, 5,354 (53.2%) cannabis users were identified and 4,456 students for whom frequency of use was known were finally included in the study (**Figure 2**).

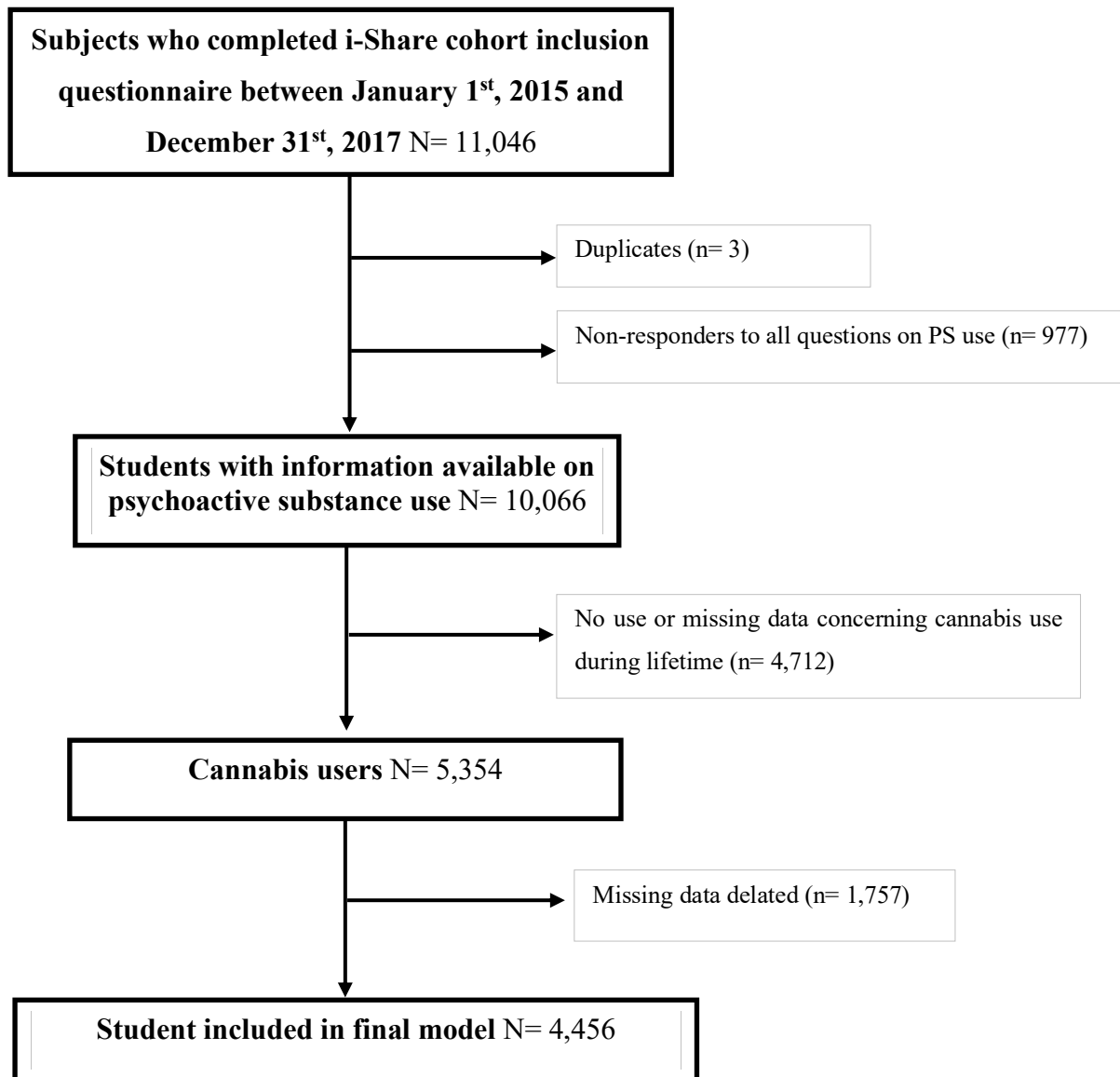


Figure 2 Flowchart of study

Their main characteristics are described in Table 1. Most of them were women. Wealthy backgrounds (56.4%) and scientific bachelor's degrees (60.1%) were mostly reported. The mean time since baccalaureate was 3.1 years, 47.9% of students were in a masters course, and most of them had not changed their field of study since baccalaureate (80.9%) (**Table 1**).

Table 1 Description of study sample (cannabis users)

	Study sample (n= 5,354)	
	mean	[min-max]
Age (years)	21.1	[17.7-47.1]
Time since baccalaureate (years)	3.1	[0-24]
	n	%
Gender		
Male	1538	28.7
Female	3816	71.3
Bachelor's degree program		
Literary	707	13.2
Technological	342	6.4
Social and economic	938	17.5
Professional	78	1.5
Scientist	3218	60.1
Equivalent	71	1.3
Reorientation		
After preparatory class	444	9.0
After other	496	10.0
No	3984	80.9
Intended level of study		
Bachelors	508	10.3

Master	2347	47.9
PhD	1701	34.7
Other	341	7.0
Economic level of family		
Deprived	492	9.2
Normal	1844	34.4
Wealthy	3018	56.4

Among cannabis users, 17.7% (n=900) were frequent users. Prevalence of poppers, nitrous oxide, amphetamine, cocaine and MDMA lifetime use was higher in frequent cannabis users than in infrequent users, with 41.6% and 16.4% lifetime use of MDMA and 25.5% and 8.1% lifetime use of cocaine, respectively (**Figure 3**).

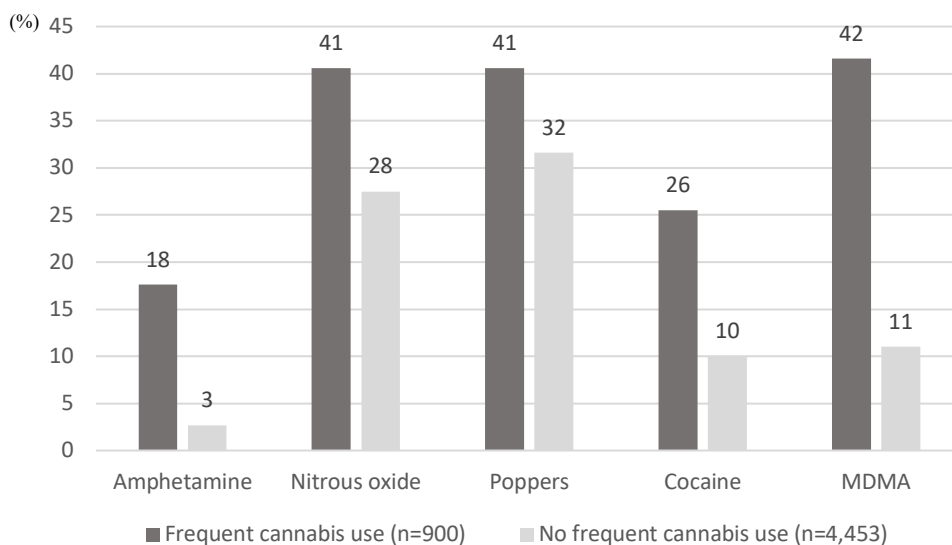


Figure 1 Amphetamine, nitrous oxide, poppers, cocaine and MDMA use during lifetime according to cannabis use frequency

Characteristics specifically associated with frequent use of cannabis

Among prior study life and general characteristics, male gender, BMI < 19kg/m² and a history of depression in parents were significantly associated with frequent cannabis use. An inverse association with frequent cannabis use was found when BMI was > 23kg/m². Regarding mental and physical health, only tinnitus was significantly associated with frequent cannabis use

(OR=1.5, CI 95% [1.1; 2.1]), and consultation with an ophthalmologist (OR=0.8, CI95% [0.7; 0.9]) was less associated with frequent cannabis use. Concerning other substance use, tobacco misuse (OR=10.6, CI95% [6.8; 16.6]), alcohol misuse (OR= 1.8, CI95% [1.5; 2.3]) and use disorders (OR=2.2, CI95% [1.4; 3.5]) were positively associated with frequent cannabis use, while pain medication use was inversely associated (OR=0.7, CI95% [0.6; 0.8]). Regarding current life characteristics, frequent cannabis use was positively associated with having unprotected sexual relations (OR =1.7 (CI95% [1.32; 2.19]) and with reporting difficulties in meeting obligations (**Table 2**).

Table 2. Factors associated with frequent use of cannabis in comparison to less frequent use

	<i>Frequent use (F+)</i> <i>n= 787</i>	<i>Infrequent use (F-)</i> <i>n=3669</i>	<i>F+ versus F-</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>OR [CI 95%]</i>
Gender			
Female	509 (64.7)	2676 (72.9)	-
Male	278 (35.3)	993 (27.1)	1.7 [1.4; 2.0]
Tinnitus	76 (9.7)	210 (5.7)	1.5 [1.1-2.1]
AUDIT scale			
Normal	541 (68.7)	3137 (85.5)	-
Misuse	209 (26.6)	482 (13.1)	1.8 [1.5-2.3]
Substance-related disorder	37 (4.7)	50 (1.4)	2.2 [1.4-3.5]
Tobacco use			
None	21 (2.7)	618 (16.8)	-
Past use	123 (15.6)	1426 (38.9)	2.6 [1.6-4.1]
Current use	643 (81.7)	1625 (44.3)	10.6 [6.8-16.6]
Difficulty to meet obligations			
Never	131 (16.6)	879 (24.0)	-
Rarely	279 (35.5)	1390 (37.9)	1.3 [0,2-1,6]
Sometimes	176 (22.4)	798 (21.7)	1.3 [1.0-1.7]
Often	153 (19.4)	454 (12.4)	1.7 [1.3-2.2]
Very often	48 (6.1)	148 (4.0)	1.7 [1.1-2.5]
Consultation with ophthalmologist	536 (68.1)	1436 (39.1)	0.8 [0.7-0.9]
Parents' depression			
No	318 (40.4)	1748 (47.6)	-
Yes	406 (51.6)	1694 (46.2)	1.3 [1.1-1.5]
Doesn't know	53 (6.7)	190 (5.2)	1.4 [1.0-2.1]
Does not wish to respond	10 (1.3)	37 (1.0)	[0.7-3.1]
BMI			
19-23	157 (19.9)	560(15.3)	-
<19	497 (63.2)	2383(64.9)	1.4 [1.1-1.7]
>23	133 (16.9)	726(19.8)	0.8 [0.6-0.9]

Pain treatment consumption	524 (66.6)	2692(73.4	0.7 [0.6-0.8]
Protection during sexual intercourse			
Yes, always	169 (21.5)	1006 (27.4)	-
Sometimes	400 (50.8)	1642 (44.8)	1.3 [1.1-1.7]
Never	218 (27.7)	1021 (27.8)	1.7 [1.3-2.2]
Number of sexual partners in last 6 months			
None	57 (7.2)	263 (7.2)	-
Between 1 and 2	309 (39.3)	1928 (52.5)	0.7 [0.5-1.0]
Between 2 and 5	328 (41.7)	1249 (34.0)	1.0 [0.7-1.4]
More than 5	93 (11.8)	229 (6.2)	1.4 [0.9-2.1]

F+ frequent cannabis users (n=787); F- infrequent cannabis users (n=3,669).

Odds ratios (OR); 95% Confidence interval (CI95%)

Discussion

This study highlighted characteristics specifically associated with frequent cannabis use defined as using cannabis several times a month to daily, which affected one out of six students who use cannabis. They might help in identifying students with frequent cannabis use, a problem that concerns every social class and all levels of diploma. Alcohol use, misuse, and disorder, as well as the diagnosis of tinnitus, could therefore be informative markers to identify students at risk of substance use disorder, as they are easy to detect. Sexually transmitted diseases, which might result from risky sexual behavior, could also be considered as a potential marker, although further investigations are needed to confirm this assumption.

Students who frequently use cannabis are a prime target for prevention for several reasons. First, some variables significantly associated with frequent use point to a substance-use disorder. For example, the inability to meet obligations and high frequency of use are criteria of cannabis-use disorders described by the cannabis abuse screening test and by the 5th version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (13,17). Second, the association between frequent cannabis use and alcohol use disorder a) suggests that alcohol misuse and use disorder could serve as markers to identify frequent cannabis use, and b) highlights the severity of addictive disorders and the need for care in these students, as well as the association with other substance use. The link between alcohol and cannabis use is complex as they are sometimes used together to enhance a sought-after effect, or they can be used to replace the effects of each other as a transfer (e.g. cannabis to replace the effects of alcohol) (18). In a recent study, use disorder associated with alcohol and nicotine were identified as predictive (47.6% of variance explained) of cannabis use disorder with an association between alcohol and cannabis use disorders (19). Apart from substance use disorder, the association of alcohol and cannabis use exposes young drivers to considerable risks on the road, with a 29-fold increased risk of being responsible for a fatal accident (20–22). The association found with tobacco use can partly be explained by the customary practice in France of mixing tobacco with cannabis. Thus, frequent cannabis users are more often exposed to tobacco, which represents an important public health concern. Indeed, tobacco exposure is associated with around 8 million deaths a year worldwide (23). Providing specialized care to treat tobacco use disorder would be helpful in frequent cannabis users. Third, the present findings raise questions about the access to health care of frequent cannabis users. Frequent cannabis users are less willing to consult ophthalmologists, with negative consequences for their health.

The lack of protection during sexual intercourse suggests a higher prevalence of sexually transmitted diseases or unwanted pregnancies in this population. However, despite their inclusion in the questionnaire, questions on abortion received very few responses. In fact, sexual diseases were not associated with frequent cannabis use, perhaps due to a lack of screening, as these diseases are often asymptomatic and therefore under-diagnosed and under-treated (24). Other studies concerning a total of about 50,000 students have shown that the use of psychoactive substances is associated with risky sexual behavior and infections. In particular, frequent cannabis users did not protect themselves during sexual intercourse and used abortion pills more often (25–27).

The reduced analgesic drug use reported by the frequent cannabis users in our cohort might be consistent with the analgesic property of cannabis (28). Other associations found with tinnitus and low BMI should be interpreted with caution and need further investigations, although these preliminary findings show that they are potential markers of inadequate interest in their health. The association with a history of depression in parents needs further investigation since (i) cannabis use and mood disorders are linked (8,29); ii) heritability is known to be a component of addiction and mood disorders (30). However, a history of alcohol use disorder in parents was not associated with the pattern of cannabis use.

The findings on the link between tinnitus and cannabis use are contradictory. On the one hand, cannabis could be used as self-medication despite the absence of evidence for its effectiveness, and on the other hand, it could worsen symptoms (31,32). In any regard, a diagnosis of tinnitus in students should lead to an assessment of cannabis use. However, the higher prevalence of other drugs, especially MDMA which is known to be used in parties with loud music, can be considered as a confusion bias (33). Finally, frequent use of cannabis seems to be associated with low BMI, an association that remains unclear despite the attention that it has received (34,35).

Strengths and limitations. These results remain exploratory and the associations found should be interpreted with caution. First, although the hypothesis of a correlation between the variables was verified, the association found with tinnitus or even the inverse association with consulting an ophthalmologist may be random or linked to other characteristics not studied in the model. Second, the proportion of frequent cannabis users could be underestimated as male sex is associated with cannabis use disorders, yet 71% of the students included in our sample were women (36). Third, the observational study design and the fact that participation was voluntary

involved a selection bias. The information collected was also declarative and no validation could be carried out, so an information bias cannot be excluded. Fourth, interpretation of our findings requires caution as the study's cross-sectional design did not allow causality to be assessed. Fifth, some variables might be underestimated such as the evaluation of alcohol use disorder, because of the incomplete nature of the questionnaire. In addition, the information collected might be imprecise. For example, regarding cannabis use, the expression 'in a festive context' may have been difficult to interpret in terms of frequency. Sixth, owing to a large number of missing data, we purposely did not include the study fields in the statistical models in order to have a significant sample size. Seventh, anxiety, depression and psychopathology were not medically assessed in the inclusion questionnaire and was based on self-assessment by students. However, with more than 10,000 subjects included, this is the largest study to date in Europe conducted on the characteristics specifically associated with frequent use of cannabis among students.

Conclusion. Frequent cannabis users appear to be a particularly important target for prevention campaigns in students. Alcohol use, misuse, and disorder as well as the diagnosis of tinnitus were specific characteristics associated with frequent cannabis use and could therefore serve as markers. Other characteristics such as risky sexual behaviors and the use of alcohol and other psychoactive substances could also be markers of inadequate interest in their health in students, underlining the need for care and prevention in this population. Furthermore, reinforcing the screening of sexually transmitted diseases and road safety policies to raise awareness of the dangers of driving whilst under the influence of alcohol and cannabis might be particularly important in this population.

Acknowledgements

The authors are grateful to the participants of the i-Share project for their commitment and cooperation and to the entire i-Share staff for their contribution and assistance. The authors thank Ray Cooke for his assistance in reviewing the manuscript.

References

1. Corso B, Bacle A, Demay E, Mercerolle M, Pelletier R, Gicquel T, et al. Place of therapeutic cannabis in France and safety data: A literature review. *Ann Pharm Fr.* 2023 Feb 24;S0003-4509(23)00021-4.
2. Drogues et addictions, chiffres clés - OFDT [Internet]. [cited 2023 Feb 1]. Available from: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/drogues-et-addictions-chiffres-cles/>
3. OFDT. Les drogues à 17 ans : Analyse de l'enquête ESCAPAD 2022. Tendances. OFDT. p. 8. Report No.: 155.
4. Perino J, Tournier M, Mathieu C, Letinier L, Peyré A, Perret G, et al. Psychoactive substance use among students: A cross-sectional analysis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2022 Feb 22;
5. Lichenstein SD, Musselman S, Shaw DS, Sitnick S, Forbes EE. Nucleus accumbens functional connectivity at age 20 is associated with trajectory of adolescent cannabis use and predicts psychosocial functioning in young adulthood. *Addict Abingdon Engl.* 2017 Nov;112(11):1961–70.
6. Griffith-Lendering MFH, Wigman JTW, Prince van Leeuwen A, Huijbregts SCJ, Huizink AC, Ormel J, et al. Cannabis use and vulnerability for psychosis in early adolescence-a TRAILS study. *Addict Abingdon Engl.* 2013 Apr;108(4):733–40.
7. Kalla A, Krishnamoorthy PM, Gopalakrishnan A, Figueredo VM. Cannabis use predicts risks of heart failure and cerebrovascular accidents: results from the National Inpatient Sample. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* 2018 Sep;19(9):480–4.
8. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J, et al. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2019 01;76(4):426–34.
9. Hasan A, von Keller R, Friemel CM, Hall W, Schneider M, Koethe D, et al. Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 Jun;270(4):403–12.
10. Adelman WP. The Need to Focus Research on Adolescent Cannabis Use Interventions. *Pediatrics.* 2020 Oct;146(4):e2020012336.

11. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull.* 2016 Sep;42(5):1262–9.
12. Elsevier Masson SAS [Internet]. [cited 2023 Jan 6]. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux | Livre | 9782294739293. Available from: <https://www.elsevier-masson.fr/dsm-5-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux-9782294739293.html>
13. Sznitman SR. The Cannabis Abuse Screening Test (CAST) revisited: examining measurement invariance by age. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2017 Dec;26(4):e1529.
14. Korn L, Haynie DL, Luk JW, Simons-Morton BG. Prospective associations between cannabis use and negative and positive health and social measures among emerging adults. *Int J Drug Policy.* 2018 Aug;58:55–63.
15. Salloum NC, Krauss MJ, Agrawal A, Bierut LJ, Gruzza RA. A reciprocal effects analysis of cannabis use and perceptions of risk. *Addict Abingdon Engl.* 2018 Jun;113(6):1077–85.
16. Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: reliability and validity of a French version. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005 Nov;29(11):2001–7.
17. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry.* 2013 Aug;170(8):834–51.
18. Gunn RL, Aston ER, Metrik J. Patterns of Cannabis and Alcohol Co-Use: Substitution Versus Complementary Effects. *Alcohol Res Curr Rev.* 2022;42(1):04.
19. Shephard A, Dölek Ş, Barrett SP. Investigating predictors of problematic alcohol, cannabis, and nicotine use among legal users of all three substances. *Front Psychiatry.* 2023;14:1110415.
20. Martin JL, Gadegbeku B, Wu D, Viallon V, Laumon B. Cannabis, alcohol and fatal road accidents. *PloS One.* 2017;12(11):e0187320.
21. Simmons SM, Caird JK, Sterzer F, Asbridge M. The effects of cannabis and alcohol on driving performance and driver behaviour: a systematic review and meta-analysis. *Addict Abingdon Engl.* 2022 Jul;117(7):1843–56.

22. Patel M, Thai CL, Meng YY, Kuo T, Zheng H, Dietsch B, et al. Smoke-Free Car Legislation and Student Exposure to Smoking. *Pediatrics*. 2018 Jan;141(Suppl 1):S40–50.
23. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 7]. Global Burden of Disease (GBD). Available from: <https://www.healthdata.org/gbd>
24. Assurance maladie [Internet]. maladies infections sexuellement transmissibles. Available from: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mst/ist/maladies-infections-sexuellement-transmissibles>
25. SMERRA. 9th national survey: contraception and sexuality section. SMERRA [Internet]. 2015. Available from: https://smerra.fr/wp-content/uploads/2014/10/DP-Enquete-sant%C3%A9-2015_sexualit%C3%A9_contraception_SMERRA.pdf
26. Peyrière H, Mano Q, Tribout V, Jacquet JM, Ferreira M, De Carvalho E, et al. Distinct Profiles of Consumers of Psychoactive Substances in People Attending French Sexual Transmitted Infections Centers. *AIDS Behav*. 2019 Dec;23(12):3375–83.
27. Chung T, Hipwell AE, Stepp SD, Miller E, Sartor CE. Profiles of young women’s alcohol and cannabis use linked to risk for sexually transmitted infection highlight the importance of multi-level targeted interventions: Findings from the Pittsburgh girls study. *Subst Abuse*. 2022;43(1):231–9.
28. Hill KP, Palastro MD, Johnson B, Ditre JW. Cannabis and Pain: A Clinical Review. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017;2(1):96–104.
29. Feingold D, Weinstein A. Cannabis and Depression. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1264:67–80.
30. Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet*. 2005 Jul;6(7):521–32.
31. Mavedatnia D, Levin M, Lee JW, Hamour AF, Dizon K, Le T. Cannabis use amongst tinnitus patients: consumption patterns and attitudes. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale*. 2023 Feb 24;52(1):19.
32. Narwani V, Bourdillon A, Nalamada K, Manes RP, Hildrew DM. Does cannabis alleviate tinnitus? A review of the current literature. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020 Dec;5(6):1147–55.
33. M ter Bogt TF, Engels RCME. ‘Partying’ hard: party style, motives for and effects of MDMA use at rave parties. *Subst Use Misuse*. 2005;40(9–10):1479–502.
34. Le Foll B, Trigo JM, Sharkey KA, Le Strat Y. Cannabis and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) for weight loss? *Med Hypotheses*. 2013 May;80(5):564–7.

35. Goyal H, Singla U, Gupta U, May E. Role of cannabis in digestive disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;29(2):135–43.
36. Kim J, Coors ME, Young SE, Raymond KM, Hopper CJ, Wall TL, et al. Cannabis use disorder and male sex predict medical cannabis card status in a sample of high risk adolescents. *Drug Alcohol Depend*. 2018 Feb 1;183:25–33.

2.5.3 Discussion des principaux résultats

Cette étude est la première à s'intéresser aux caractéristiques spécifiquement associées à une consommation fréquente de cannabis chez les étudiants.

Parmi les résultats clés, elle a mis en évidence :

- que les étudiants qui consomment fréquemment du cannabis représentent un sous-groupe à risque vis-à-vis de la consommation de SPA et des préjudices auxquels ils sont exposés ;
- que les conduites addictives associées à la consommation d'alcool et le diagnostic d'acouphène étaient associés à une consommation fréquente de cannabis chez les étudiants ;
- que les étudiants qui consomment fréquemment du cannabis auraient plus de conduites sexuelles à risque (absence de protection des rapports, multiples partenaires).

Cette étude a mis en évidence que les étudiants consommateurs fréquents de cannabis constituent un sous-groupe d'étudiants à risque vis-à-vis des effets doses-dépendant du cannabis mais aussi de l'entrée dans les conduites addictives. En effet, l'abus et le trouble de l'usage à l'alcool étaient davantage retrouvés parmi eux de même qu'un profil d'usager plus sévère, avec de plus fréquentes consommations d'autres SPA telles que la cocaïne ou encore la MDMA. La détection précoce d'un trouble de l'usage chez ces étudiants devrait permettre de les orienter vers des soins en addictologie et de leur communiquer des informations sur les risques associés aux substances tels que les accidents de la route ou les conduites sexuelles à risque.

2.6 Conclusion sur la caractérisation de l'usage de substances psychoactives chez les étudiants

Les étudiants en France rapportent des niveaux de consommation particulièrement élevés par rapport aux résultats des enquêtes menées en population générale et chez les adolescents, ainsi que certaines spécificités comme la forte exposition au poppers et au protoxyde d'azote (23,84). Bien que l'usage occasionnel ou expérimental soit majoritairement rapporté chez les étudiants, leurs fortes prévalences d'exposition aux SPA alertent sur les risques associés pour leur santé. La surveillance de la nature des SPA consommées chez les étudiants, de leur prévalence et de leur mode d'usage ainsi que de leur évolution au cours du temps est indispensable pour adapter les mesures de prévention et de réduction des risques. Par ailleurs, la consommation d'alcool et de tabac, plus facile à identifier car légales en France, apparaissent comme des marqueurs intéressants pour cibler les étudiants usagers de SPA lors d'interventions de prévention.

La forte exposition au cannabis des étudiants interroge à plusieurs égards. Tout d'abord, il ne peut pas être exclu qu'une partie du cannabis consommé par les étudiants soit en réalité des cannabinoïdes de synthèse dont les risques sont parfois peu connus. En effet, les cannabinoïdes de synthèse sont les NPS les plus fréquemment retrouvés en Europe (85). De plus, la large diffusion des produits à base de cannabidiol, cible d'un marketing intense et pouvant contenir une faible teneur en tétrahydrocannabinol, participe à la banalisation de la consommation de cannabis dans cette population et peut être une opportunité de diffusion de cannabinoïdes de synthèse (86). Récemment, l'hexahydrocannabinol (HHC), un cannabinoïde de synthèse, a été commercialisé sous l'appellation de cannabidiol avant son classement sur la liste des stupéfiants (87). Par ailleurs, les conséquences psychiatriques associées à l'usage de cannabis alertent particulièrement dans cette population dont la santé mentale est une préoccupation croissante en particulier depuis la pandémie de COVID-19 (88). Les consommateurs fréquents de cannabis ont été identifiés comme un sous-groupe à risque de préjudices plus importants et donc d'intérêt pour la prévention et notamment la détection précoce d'un trouble de l'usage. Une sensibilisation au risque d'accident de la route - à la vue de la forte association à la consommation d'alcool - et aux conduites sexuelles à risque apparaît importante.

Enfin, la forte exposition aux SPA des étudiants interroge plus largement sur les niveaux d'utilisation de ces substances chez les jeunes adultes, en particulier chez ceux ayant une pathologie psychiatrique ou encore ayant des difficultés d'insertion socio-professionnelle, *a priori* à risque plus élevé d'usage et de trouble de l'usage de SPA. L'étude de l'impact de

l'usage de SPA au sens large chez les jeunes adultes apparaît alors essentielle pour guider les politiques de prévention dans cette population.

Notre travail présente toutefois des limites, inhérentes à la construction de la cohorte i-Share et aux modalités de recueil des informations dans notre étude. Tout d'abord, en termes de représentativité de l'échantillon vis-à-vis de la population étudiante en France, la participation des étudiants sur la base du volontariat implique un possible biais de sélection des sujets. Les étudiants consommant moins de SPA, ou encore, ceux qui se sentaient davantage concernés par les problématiques de santé, pourraient avoir davantage répondu au questionnaire.

Ainsi, une large participation de femmes (75%) parmi les étudiants ayant répondu au questionnaire de la cohorte i-Share, nous ont conduit à manipuler statistiquement les prévalences d'usage de SPA retrouvées dans notre étude *Perino J, Tournier M, Mathieu C, Letinier L, Peyré A, Perret G, Pereira E, Fourrier-Réglat A, Pollet C, Fatseas M, Tzourio C, Daveluy A. Psychoactive substance use among students: A cross-sectional analysis. Fundam Clin Pharmacol. 2022;36(5):908-914.* Afin de rendre notre échantillon plus représentatif de la population étudiante et d'améliorer la généralisation de nos résultats. Les prévalences d'usage de SPA ont été ajustées sur le sexe et l'âge par une pondération réalisée sur la base des données concernant l'âge et le sexe des étudiants inscrits à l'Université de Bordeaux.

Toutefois, les biais potentiels évoqués ci-dessus présentent le risque de sous-estimer les prévalences d'usage de SPA, ce qui impacte peu les conclusions de ce travail au regard des niveaux importants de consommation de SPA retrouvés dans cette population. Ces biais n'impactent pas la seconde étude, puisqu'elle est centrée sur la recherche d'associations avec la consommation fréquente de cannabis.

Par ailleurs, bien que la participation des étudiants fût anonyme, un biais d'information ne peut être exclu dans la mesure où les étudiants ont pu minimiser leurs consommations lors de la réponse au questionnaire. Une autre limite concerne la nature des informations recueillies, qui dépendait directement de la construction du questionnaire et n'était donc pas exhaustive. Ainsi, les bases de données hospitalières, davantage représentatives, apparaissent particulièrement intéressantes dans l'étude de l'impact de l'usage de SPA chez les jeunes adultes.

L'évaluation de l'impact de l'usage de SPA sur les hospitalisations en tant que marqueur de conséquences graves pour la santé fait l'objet de la seconde partie de ce manuscrit de thèse.

3 MORBIDITÉ ET MORTALITÉ ASSOCIÉES À L'USAGE DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES

3.1 De l'usage de substances psychoactives au préjudice pour la santé

L'usage de SPA, qu'il soit simple ou associé à un trouble de l'usage, expose à un risque pour l'utilisateur, mais aussi pour l'entourage. Dès 2007, Nutt *et al.* ont hiérarchisé ce risque en fonction de la SPA par la création d'une échelle fondée sur une expertise britannique (89,90). Le risque y est catégorisé en fonction du préjudice physique (aigu, chronique, lié à l'injection), de la dépendance (physique, psychique et l'intensité du plaisir ressenti) et du préjudice social (prix pour le système de soin, intoxication) générés par l'usage de la SPA (89). Dans une étude publiée plus récemment par la même équipe, l'appréhension du risque introduisait les notions de préjudice pour l'utilisateur et pour les autres (90). Cette thèse s'intéressera plus particulièrement au préjudice pour la santé, psychiatrique et non psychiatrique, de l'utilisateur.

3.1.1 Aspects neurologiques et psychiatriques

3.1.1.1 Facteurs de risque

De façon générale, les SPA altèrent les fonctions cognitives lors d'une exposition aiguë et certaines de ces conséquences peuvent s'inscrire dans le temps telles que les troubles de la mémoire, comme cela a été montré avec les agonistes complets des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (*e.g.* cannabis) (91).

Sur le plan psychiatrique, les données de la littérature rapportent une forte prévalence de certains troubles chez des personnes ayant un trouble de l'usage on parle de « pathologies duelles » sans préjuger du caractère primaire ou secondaire de ces troubles (92). Une étude américaine réalisée chez 20 291 personnes rapporte que les troubles psychiatriques étaient associés par un facteur 2,7 au fait de développer un trouble de l'usage au cours de la vie. Les troubles anxieux multipliaient par un facteur 1,7 fois le risque de trouble de l'usage, en particulier le trouble panique. D'autres troubles psychiatriques tels que la schizophrénie ou les troubles de la personnalité de type antisocial étaient largement associés au trouble de l'usage, avec un risque de 4,6 et 29,6 respectivement (56,62). D'après une revue de la littérature, les conduites suicidaires étaient plus souvent retrouvées chez les patients ayant un trouble de l'usage, avec près de 40 % ayant un antécédent de tentative de suicide. Le risque de tentative de suicide serait près de 17 fois supérieur en cas de poly consommation de SPA (93). Les troubles psychiatriques tels que le trouble bipolaire, la dépression caractérisée et les troubles de la personnalité, le TDAH ainsi que le trouble du comportement alimentaire étaient particulièrement à risque de trouble de l'usage (92,93).

Par ailleurs, le syndrome de sevrage, c'est-à-dire l'état de manque provoqué par l'arrêt de l'exposition d'un sujet à une substance peut impliquer plusieurs symptômes psychiatriques propres à chaque substance parmi lesquels on retrouve généralement l'anxiété, l'irritabilité, les perturbations de l'humeur et du sommeil (94–96).

Les conséquences psychiatriques associées à l'usage de SPA peuvent également être abordées par leurs caractéristiques pharmacodynamiques. Les stimulants tels que la cocaïne, l'amphétamine et la méthamphétamine peuvent provoquer des symptômes d'agitation, de délire et des comportements impulsifs, tandis que les dépresseurs du système nerveux central tels que l'alcool, les benzodiazépines et les opioïdes peuvent entraîner plutôt des symptômes dépressifs et de perturbation de l'humeur (61). Par ailleurs, certaines substances, en particulier les hallucinogènes ou les stimulants, peuvent provoquer des épisodes psychotiques aigus. On peut citer les épisodes psychotiques aigus lors de l'exposition au LSD, au cannabis ou à la cocaïne (97,98). Les symptômes incluent des hallucinations, des idées délirantes, une désorganisation de la pensée et du comportement. Chez certaines personnes vulnérables, et en particulier chez les personnes ayant un trouble de l'usage du fait des grandes quantités consommées par ces usagers et des relations de type dose-réponse, ces symptômes peuvent persister et évoluer vers des troubles psychotiques chroniques (99). Plusieurs études ont mis en évidence une relation causale entre la consommation de cannabis et l'apparition de la schizophrénie en utilisant des approches épidémiologiques et génétiques (68,69,100). La consommation de cannabis peut également induire des états d'angoisse d'évolution spontanément favorable avec l'élimination de la substance. Toutefois, chez les forts consommateurs, le sevrage peut également entraîner des symptômes d'anxiété comme évoqué précédemment. Ainsi la relation entre usage de cannabis et anxiété est bidirectionnelle et ils s'aggravent mutuellement (67,101).

3.1.1.2 Facteurs pronostiques

L'usage de SPA et ses conséquences peuvent également être abordés comme des facteurs pronostiques de la pathologie psychiatrique. Toutefois, il est important de noter que le trouble psychiatrique et le trouble de l'usage s'aggravent l'un et l'autre. En effet, la perception des effets néfastes de l'usage de SPA serait moins importante chez les sujets ayant une pathologie psychiatrique et le risque de rechute du trouble de l'usage serait alors majoré (92). La consommation de SPA est un facteur connu pour provoquer l'apparition ou l'aggravation de symptômes psychiatriques et pour être un facteur de mauvais pronostic de l'évolution de la maladie chez les patients ayant une pathologie déjà connue (102). Le trouble lié à l'usage de

SPA a d'ailleurs été identifié comme un des facteurs de risque du *Revolving Door Phenomenon*, pouvant être un marqueur d'aggravation ou de sévérité de la pathologie, car ce terme se réfère à une sous-population de patients souffrants de maladies psychiatriques chroniques et fréquemment réadmis dans des unités psychiatriques (103–105).

Par ailleurs, la consommation précoce de SPA pourrait précipiter le début des troubles psychotiques comme nous l'avons décrit précédemment avec le cannabis et les troubles schizophréniques. Or, la précocité de la maladie est un facteur de pronostic défavorable de la maladie. Il est de même chez les patients avec un trouble bipolaire qui auraient un début plus précoce des troubles et des sous types plus sévères (cycle rapide, mixte)(92). La consommation de SPA peut jouer un rôle renforçant sur les mécanismes délirants mais aussi, contribuer à des difficultés financières en particulier en cas de trouble de l'usage, à une désinsertion sociale et à une moins bonne adhésion au traitement. De façon plus générale, les patients ayant des pathologies duelles ont un moins bon état de santé en raison du risque cumulé de l'usage de SPA, des pathologies et des traitements associés favorisant la survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses (92).

3.1.2 Aspects non psychiatriques

De façon générale, l'altération des processus cognitifs associés à la consommation de la plupart des SPA expose à un risque d'accident. En 2020, un décès sur la route sur cinq impliquait un conducteur ayant consommé des SPA. L'alcool et le cannabis étaient les SPA les plus impliquées, respectivement dans 31,5 % et 4,3 % des accidents mortels sur la route ; les jeunes et les hommes étaient particulièrement concernés (106,107). Par ailleurs, l'association d'alcool et de cannabis multiplierait par 29 le risque de provoquer un accident de la voie publique mortel (108). Les accidents du travail sont également favorisés par l'usage de SPA, retrouvés chez près de 20 à 30 % des victimes d'un accident du travail dans une enquête de l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé réalisée en 2012 (109). Les traumatismes secondaires aux agressions peuvent également être favorisés par la consommation de SPA, en particulier par l'alcool et les psychostimulants (110,111).

Par ailleurs, la létalité d'un surdosage est propre à chaque substance et le risque de létalité s'interprète sur la base de la concentration plasmatique toxique et létale. Dans le cas des opioïdes par exemple, une forte variabilité interindividuelle peut s'observer entre les consommateurs chroniques et les naïfs en raison du phénomène de tolérance pharmacologique (112). On peut citer la toxicité cardiovasculaire des stimulants (cocaïne et amphétamines) liée

à leurs propriétés sympathomimétiques (inotrope, chronotrope et dromotrope positifs), leurs propriétés vasoconstrictrices en particulier au niveau des artères coronaires, leurs effets pro-thrombotiques et pro-arythmiques. Sur le plan respiratoire, les opioïdes sont connus pour entraîner une dépression respiratoire dose-dépendante par l'inhibition des centres de la respiration par l'agonisme des récepteurs μ_1 . Ces effets dose-dépendants seront d'autant plus délétères en cas d'injection de la substance, permettant d'atteindre plus rapidement la concentration létale (biodisponibilité de 100% et t_{max} plus court).

La voie d'administration est en effet discriminante pour la toxicité. Ainsi, une substance inhalée (poppers, protoxyde d'azote) ou fumée (cannabis, crack, tabac) provoque classiquement des atteintes respiratoires. On peut citer le risque de pneumonie ou de bronchiolite obstructive chez les patients consommant du crack, ou un risque supérieur de carcinome pulmonaire épidermoïde chez les fumeurs de cannabis (113,114). Les voies injectable et nasale (cocaïne) présentent un risque infectieux important, en particulier concernant l'infection par le VIH et par l'hépatite C (115).

Certaines conséquences non psychiatriques sont directement liées aux propriétés pharmacologiques des SPA. La constipation est un effet connu des opioïdes et un enjeu d'iatrogénie en pratique clinique lorsqu'ils sont utilisés à visée antalgique. Certaines toxicités sont décrites même si le mécanisme reste incertain, c'est le cas des troubles neurologiques rapportés lors de la consommation de protoxyde d'azote (qui pourraient être en lien avec un déficit en cyanocobalamine) ou encore de la rétinopathie liée au poppers (116,117). De même, des modifications du tractus urinaire sont décrites chez les usagers de kétamine (118). Plusieurs SPA telles que le tabac et le cannabis sont connues pour entraîner des anomalies de la fertilité que ce soit au niveau de la spermatogénèse ou encore de l'ovulation (119,120).

Enfin, le syndrome de sevrage peut entraîner des manifestations cliniques (*e.g.* douleurs, diarrhées *etc.*) comme cela est décrit pour les opioïdes par exemple ; et ces symptômes sont généralement bénins et transitoires (95).

3.2 Évaluation pharmaco-épidémiologique des conséquences de l'usage de substances psychoactives pour la santé

3.2.1 Bases de données administratives pour l'évaluation de l'impact sur la santé de l'usage de substances psychoactives et leurs limites

Il existe plusieurs sources pouvant être exploitées pour estimer l'impact de la consommation de SPA sur la santé.

Tout d'abord, les centres d'addictovigilance se reposent sur des systèmes de recueil adaptés (notification spontanée et enquêtes pharmaco-épidémiologiques) pour l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et de ses risques pour la santé publique. Ces données ne permettent pas d'estimer la prévalence d'usage mais donnent une vision globale des tendances et des conséquences de l'usage de SPA dans la population. Les centres d'addictovigilance œuvrent également à la surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs. Leurs missions comprennent l'identification précoce des phénomènes émergents et des signaux à risque pour la santé publique, la diffusion d'alertes et l'information auprès des professionnels de santé ou autres professionnels. Enfin, ils participent à la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques et sont acteurs de la mise en place et du suivi des plans de gestion des risques. Ces analyses permettent d'identifier les populations à risque de trouble liés à l'usage de SPA, de suivre les évolutions temporelles et géographiques des signaux en matière de consommation de SPA, et d'évaluer l'impact global de ces consommations sur la santé publique. Leurs activités de surveillance participent au classement des produits psychoactifs sur la liste des stupéfiants et des psychotropes. Les principales limites de leur base de données sont la sous-notification, l'hétérogénéité du codage entre les centres et l'exploitation des informations des cas qui sont le plus souvent très succinctement renseignées.

Une hospitalisation peut constituer un marqueur d'une conséquence grave de l'usage de SPA ; elle peut être étudiée dans plusieurs bases de données. Les bases de données hospitalières obtenues par la collecte d'informations dans les dossiers informatisés des patients sont pertinentes si l'objectif de la recherche nécessite des données médicales très précises et détaillées. Toutefois, ce type d'étude est à l'heure actuelle chronophage, impliquant un gros travail de saisie manuelle ou de codage et traitement des données si le recueil est informatisé, fondé sur la reconnaissance de texte libre et le traitement automatisé du langage. De plus, les informations du dossier médical sont hétérogènes : elles dépendent des cliniciens, du motif

d'hospitalisation et des informations communiquées par le patient. Cependant, le développement des entrepôts de données de santé hospitaliers constitue un outil puissant, contenant des données médicales individualisées et détaillées, dont l'exploitation est appelée à se développer dans les années à venir. Il est à noter que certains centres hospitaliers ont d'ores et déjà prévu de regrouper leurs données afin de gagner en puissance, comme les hôpitaux de la région Hôpitaux Universitaire du Grand Ouest (HUGO).

Une autre source de données permettant l'étude des hospitalisations associées à la consommation de SPA est représentée par les données du PMSI. Cette base de données nationale est particulièrement intéressante puisqu'elle enregistre certaines données hospitalières de tous les établissements publics et privés sur le territoire français. Cette base de données à vocation médico-économique permet d'obtenir des informations sur les diagnostics par les codes de la classification CIM-10, associés aux hospitalisations. Elle présente toutefois plusieurs limites. Elle ne permet pas d'évaluer l'impact sur la santé chez les patients n'ayant pas été hospitalisés (*e.g.* prise en charge extrahospitalière, décès avant l'hospitalisation, passage aux urgences non suivi d'une hospitalisation). De plus, la qualité et l'exhaustivité des diagnostics recueillis dépendent des modalités de codage qui peuvent être hétérogènes d'un hôpital à un autre. Les données relatives à la consommation de SPA pourraient être sous-représentées pour plusieurs raisons : (i) ces codes n'impliquent pas de remboursement d'actes ; (ii) la consommation de SPA n'est pas toujours révélée par les patients ni recherchée par les équipes soignantes ; et (iii) les SPA ne sont pas codées de façon exhaustive (*e.g.* protoxyde d'azote). Par ailleurs, les diagnostics médicaux constituent les seules informations médicales enregistrées et les informations précises incluses dans les dossiers médicaux informatisés des patients (traitements prescrits, examens paracliniques effectués et leurs résultats, réponses au traitement, symptomatologie) ne pourront pas être accessibles lors d'un retour aux dossiers, car la base est pseudonymisée. Ces limites pourraient être davantage retrouvées pour les hospitalisations en psychiatrie (121). En effet, même si l'activité est enregistrée, l'absence de tarification à l'activité dans les hôpitaux psychiatriques implique que la qualité du codage n'impacte pas les montants de financement alloués.

Les données du Système national des données de santé (SNDS) permettent une analyse plus fine en croisant plusieurs sources de données : les données du PMSI, les données de remboursement des soins ambulatoires par l'assurance maladie, les données relatives aux causes de décès. Ceci permet de réaliser des études longitudinales à une échelle nationale. L'usage de

SPA pourra alors être identifié *via* les codes de la CIM 10 relatifs aux hospitalisations, ainsi que par les affections de longue durée, les congés de longue durée ou les invalidités. Toutefois, ces informations restent probablement parcellaires et sous-estimées. D'autres informations indirectes sont disponibles concernant les troubles de l'usage, fondées principalement sur les délivrances en pharmacie des médicaments prescrits et remboursés (médicaments utilisés dans les troubles de l'usage d'alcool ou de tabac et traitements de substitution des opiacés). Ces informations ne couvrent pas les populations non assurées (c'est-à-dire en situation irrégulière ou n'ayant pas effectué leurs démarches administratives) ou qui n'accèdent pas aux soins de santé. Or, ces populations sont particulièrement d'intérêt en matière d'usage de SPA. De plus, si nous avons accès aux soins et examens prescrits et effectués, le résultat n'est pas renseigné. L'accès à ces données nécessite une formation spécifique et leur manipulation est complexe (122).

Dans le cadre du projet du *Health Data Hub* (HDH), les données de plusieurs cohortes, dont la cohorte i-Share, pourraient être chaînées dans les prochaines années avec celles du SNDS. Cette perspective ouvre d'importantes possibilités dans l'étude de l'impact de la consommation de SPA chez les étudiants. Des études longitudinales d'ampleur pourront alors être réalisées dans la mesure où l'usage sera identifié sur la base du questionnaire de la cohorte d'une part et associé pour chaque participant à ses données de santé d'autre part (123).

3.3 Évolution des hospitalisations à l'hôpital général en France chez les usagers de substances psychoactives pendant la pandémie de COVID-19

3.3.1 Résumé de l'article

Contexte

La pandémie de Covid-19 a représenté une occasion unique d'étudier l'évolution des hospitalisations survenues dans un contexte d'intoxication par des SPA, dans une période d'isolement social. En effet, les préjudices de santé inhérents à une consommation sociale lors de fêtes et de rassemblements étaient susceptibles d'être réduits pendant les périodes de confinement, de fermeture des lieux collectifs et de couvre-feu. Les jeunes adultes étant les principaux consommateurs de substances psychoactives à des fins expérimentales et récréatives, cette étude a identifié et comparé les tendances en matière d'hospitalisations chez les jeunes adultes et les adultes de plus de 30 ans au cours de l'épidémie.

Méthodes utilisées

Cette étude de cohorte nationale a été réalisée à partir de la base de données française des hospitalisations. Une analyse de séries temporelles interrompues pour la période allant de 2014 à 2020 a été réalisée dans deux groupes : les jeunes (18-29 ans) et les autres adultes (30+) afin de déterminer l'évolution de l'incidence mensuelle des hospitalisations en contexte d'intoxication par des SPA (opiacés, cocaïne, benzodiazépines, psychostimulants, alcool et cannabis). Les caractéristiques des hospitalisations durant le premier et le deuxième confinements et la période entre les deux ont été comparées à la période de référence (du 01/01/2014 au 29/02/2020).

Résultats

Parmi les 1 358 007 séjours associés à une intoxication par une SPA, 215 430 concernaient des jeunes adultes. Par rapport aux adultes de 30 ans et plus, les tendances des hospitalisations chez les jeunes adultes ont montré une diminution plus importante du nombre de séjours pendant le confinement, avec une diminution maximale de -39% pendant le premier confinement (1 566 vs. 2 576; IC95% : 2 285-2 868) contre -20 % (10 212 vs. 12 894; IC95% : 12 001-13 787) pendant le deuxième confinement. Les hospitalisations dans un contexte d'intoxication alcoolique ont diminué tout au long de la pandémie, en particulier au cours du deuxième confinement, tandis que les admissions en état d'intoxication aux benzodiazépines ont

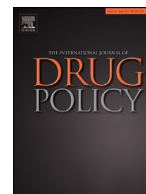
augmenté au cours des deux confinements. Les admissions associées à une intoxication au cannabis ont augmenté pendant toute la période.

Conclusions

Les confinements ont été associés à une réduction des hospitalisations en contexte d'intoxication par des SPA dans les deux groupes d'âge, et de manière plus marquée chez les jeunes adultes, ce qui pourrait refléter une diminution de la consommation « sociale ». La consommation récréative pourrait donc être une cible importante pour la prévention et la réduction des risques.

3.4 **Article publié** : general hospital admissions in young and middle-aged people who use psychoactives substances: Impact of Covid-19 lockdowns.

Perino J, Ramaroson H, Ong N, Bezin J, Gilleron V, Daveluy A, Tournier M. General hospital admissions in young and middle-aged people who use psychoactive substances: Impact of Covid-19 lockdowns. Int J Drug Policy. 2023 Jun 8;118:104082. doi: 10.1016/j.drugpo.2023.104082.



Research Paper

General hospital admissions in young and middle-aged people who use psychoactive substances: Impact of Covid-19 lockdowns



J Perino^{a,b,c,*}, H Ramaroson^d, N Ong^d, J Bezin^{b,c}, V Gilleron^d, A Daveluy^{a,b}, M Tournier^{b,e}

^a University hospital of Bordeaux, Centre d'addictovigilance de Bordeaux, Department of medical pharmacology, Bordeaux F-33000, France

^b Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, Bordeaux F-33000, France

^c CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

^d Unité de Coordination et d'Analyse de l'Information Médicale, Département d'Information Médicale (Ucaim-DIM), Service D'information Médicale, Chu De Bordeaux, FR, France

^e Hospital Charles Perrens, Bordeaux F-33000, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Young adults

Covid-19 pandemic

Intoxications

Psychoactive substances

ABSTRACT

Backgrounds: The Covid-19 pandemic offered a unique opportunity to investigate trends in hospitalizations related to psychoactive substance intoxication, since the usual health burden of social use at parties and gatherings was likely to be decreased during lockdowns and curfew periods. Since young adults are the main users of psychoactive substances for experimental and recreational purposes, this study identified and compared hospitalization trends in young adults and adults over 30 years old.

Methods: This national cohort study was conducted using the French hospital discharge database. An interrupted time-series analysis for the period between 2014 and 2020 was performed in two groups: young (age 18–29) and other adults (30+) to ascertain the trends in the monthly incidence of hospitalization related to psychoactive substance intoxication (opiates, cocaine, benzodiazepines, psychostimulants, alcohol and cannabis). Hospitalization characteristics during the first and second lockdown and the period between them were compared to the reference period (from 01/01/2014 to 29/02/2020).

Results: Among 1,358,007 stays associated with psychoactive substance intoxication, 215,430 concerned young adults. Compared with adults 30+, hospitalization trends in young adults showed a greater decrease in the number of stays during lockdown, with a maximum decrease of -39% during the first lockdown (1,566 vs. 2,576; CI95%: 2,285–2,868) versus -20% (10,212 vs. 12,894; CI95%: 12,001–13,787) in the second lockdown. Presentations for alcohol intoxication decreased throughout the pandemic, particularly during the second lockdown, while admissions for benzodiazepine intoxication increased during both lockdowns. Admissions for cannabis intoxication increased throughout the entire period.

Conclusions: Lockdowns were associated with fewer hospitalizations related to psychoactive substance intoxication in both age groups, especially among young adults, which might reflect a decrease in social use. Recreational use might therefore be an important target for prevention and risk minimization.

Introduction

The increasing accessibility of drugs and their widespread use, particularly among young people, make the use of psychoactive substances and its consequences a major public health concern. Whether their use is for experimental or recreational purposes, or whether it is related to substance use disorders (d'Angelo et al., 2017; Ghandour et al., 2012), there are potential health risks that partly depend on the psychoactive substances consumed (Nutt et al., 2007). Psychoactive substance intoxication can be a direct result of the drug (e.g. overdose, agitation) or

may be associated with drug consumption (e.g. accident, fight). It is the leading cause of hospitalization, especially in emergency and intensive care units (Mégarbane et al., 2020).

The contribution of the COVID-19 pandemic to trends in psychoactive substance use and substance use disorders is an increasing public health concern (Jager & Keyes, 2021). During the pandemic, the contexts in which psychoactive substances were used may have been strongly impacted in various ways. Firstly, the availability of psychoactive substances was disturbed, and this may have restructured the supply routes. After the temporary contraction of the psychoactive substance

* Corresponding author.

E-mail address: justine.perino@u-bordeaux.fr (J. Perino).

market, the offer was maintained for some substances with an increase in online shopping, shipping by boat and the increased domestic cultivation of cannabis (EMCDDA, n.d.; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2020), Impact of COVID-19 on patterns of drug use and drug-related harms in Europe, EMCDDA Trendspotter briefing, Lisbon., 2020). Secondly, parties and gatherings were forbidden during lockdown and curfew periods. Thirdly, the first lockdown in France from March 17th to May 10th 2020 and the second from October 30th to December 15th, 2020 led to major lifestyle changes. Known risk factors of substance use disorders worsened (Benke et al., 2020; Dumoulin et al., 2022; González-Sanguino et al., 2020; Palgi et al., 2020). For example, social contact was reduced, professional activity was limited or even ceased for many people, stress increased and many hobbies involving interaction with others tailed off. Mental health may have been rapidly impacted in such conditions and young adults are particularly vulnerable in this context (Arsandaux et al., 2021; Grebely et al., 2020).

While psychoactive substance use may have remained stable or even increased in patients with substance use disorders, experimental and recreational use may have been reduced during lockdowns due to the lack of festive and social opportunities (EMCDDA, 2022; Grau-López et al., 2022; Marsden et al., 2020). The period between the two lockdowns has also attracted attention because of the associated risk of intoxication by psychoactive substances. On the one hand, the return to a normal situation after a period of deprivation can lead to risky behavior; on the other, the risk of overdose may have been increased in users who stopped using substances for a long period and then resumed at their usual dose (Grigoletto et al., 2020). Therefore, studying the trend in hospitalizations related to psychoactive substance use during the pandemic offers a unique opportunity to estimate the usual burden of social use on these hospitalizations. Since young adults are the main users for experimental and recreational purposes (EMCDDA, 2022; Järvinen & Ravn, 2011; Perino et al., 2022), we assumed that lockdowns could have differently impacted the incidence of these hospitalizations according to age. This nationwide study assessed the impact of lockdowns on general hospital admissions due to psychoactive substance intoxication according to patients' age. The secondary objectives were to describe the characteristics of these admissions and the psychoactive substances involved.

Methods

Data source

This study was conducted by using the French national database of the Programme de Médicalisation des Systems d'Information (PMSI). The PMSI initially served to analyze hospital activity and assist in the planning of healthcare. Since 2004, it has been used for health resource allocation with the implementation of activity-based funding policy estimates. Although not initially designed for epidemiologic research, it was rapidly considered as an important source of information on hospitalizations and has been used in various studies (Daveluy et al., 2012; de Léotoing et al., 2018). The PMSI database contains administrative (age, sex, unique patient identifier) and medical information through diagnostic codes according to the 10th revision of the World Health Organization International Classification of Diseases (ICD-10), adapted for the PMSI as primary diagnoses (the reason why the patient was admitted to hospital) and the associated significant diagnoses (complications and morbidities that could have an impact on the course of the hospitalization) (Quan et al., 2008). The PMSI covers all public and private French hospitals. This study focused on hospitalization in short-stay units. Outpatients and psychiatric hospitalization were not considered.

Study design and study population

This national historic cohort study included all patients aged 18 years and over and hospitalized in France for psychoactive substance

intoxication with a discharge date between 1st January 2014 and 31st December 2020. Stays of interest, i.e. admission (including short stays in emergency departments) and not just presentation to the hospital, were identified through the main or significant associated diagnoses coded in the PMSI database that referred to intoxication by opiates (T403, T401, T402, F110, T404), cocaine (T405, F140), benzodiazepines (T424), psychostimulants (T436), alcohol (F100, T51) and cannabis (F12). Benzodiazepines were considered as they are often misused with or without other substances (O'Brien, 2005; Votaw et al., 2019). As the focus was on stays, it was not necessary to handle duplicate patients for this analysis. According to the definition of young adults used by the National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE) (France, Portrait Social Édition, 2019. Les Jeunes de 18 à 29 Ans, n.d.), two populations were considered: (i) Young adults: aged < 30 years old; (ii) middle- and older-aged adults: aged \geq 30 years old.

Collection of data

The following variables were coded during the stay considered but information on their anteriority was not extracted. They were collected in both age groups: (i) psychoactive substances involved in the present hospitalization including polysubstance use (at least two psychoactive substances involved in the intoxication); (ii) characteristics of the patients: age, sex, main and associated psychiatric and non-psychiatric diagnoses, use of psychoactive substances (which could be complemented by a diagnosis of substance use disorders, if applicable) and social context (housing, social, partner's difficulties); and (iii) characteristics of the hospitalizations: severity assessed by the Acute Physiology Score (Le Gall et al., 1993), discharge modes (home, transfer to psychiatric unit, transfer to medical unit), and associated diagnoses of suicide attempt, aggression, domestic violence or road accident through codes used in the system by the caregiver. Finally, French regions of hospitalizations were described for each period of time using the Metropolitan French map function of Excel® to identify the regions the most exposed to these hospitalizations.

Statistical analyses

Monthly incidence of hospitalizations that occurred in the context of psychoactive substance intoxication was computed over the years 2014 to 2020. An interrupted time-series analysis (Mathieu et al., 2022) was performed in each group to ascertain whether trends in the monthly incidence of these hospitalizations changed during the lockdowns. We used the Unobserved Components Model to predict the monthly incidence of hospitalizations associated with psychoactive substance intoxication in 2020 on the basis of the monthly incidences observed over the previous years (2014 to 2019). The prediction was compared to monthly incidences that were really observed during the pandemic (from 2020/01/01 – 2020/10/30), using SAS 9.4 PROC UCM Software®. The six years of anteriority guaranteed a robust prediction of the model. Characteristics of patients and stays were described in terms of numbers and proportions with 95% confidence intervals (95% CI). For each psychoactive substance considered, their involvement in stays was described in both age groups by the weekly number of patients with intoxication per substance out of 1000 patients hospitalized for all cases of psychoactive substance intoxication. Values found during first lockdown (2020/03/01 – 2020/05/31), second lockdown (2020/11/01 – 2020/12/31) and the period between them (2020/06/01 – 2020/10/30) were compared via a chi-square test with the pre-pandemic data registered between 2014/01/01 and 2020/02/29 and statistical significance was expressed by the p-value. For the reference period and each period of the pandemic, the standardized incidence of stays over 30 days was represented within the French regions.

Ethical considerations

This work was conducted in compliance with the French Regulations (MR005). Because this was a retrospective study using an anonymized database and had no influence on patient care, ethics committee approval was not required. The protocol of this study was declared to the Health Data Hub (registration number: F20220825095155).

Results

Study population

Over the study period, there were 1358,007 stays for psychoactive substance intoxication. Among them, 215,430 concerned young adults and 1142,577 middle- and older-aged adults. The majority of patients were men, but women in the young adults group were significantly more often hospitalized during the two lockdowns (Table 1). No difference was found concerning age in the young adults (median of 23 years old (IQR, 20–26) during the reference period and after the first lockdown; median of 24 years old (IQR, 20–27) during first and second lockdown) and in middle- and older-aged adults (median of 51 years old (IQR, 42–60) during second lockdown and after first lockdown; median of 50 years old (IQR, 41–59) during first lockdown and the reference period). Over the pandemic period, problems with housing, social environment and one’s intimate partner were significantly more frequent in both age groups (Table 1). There was a higher rate of substance use disorders in middle- and older-aged adults than in young ones, but substance use disorders and psychiatric disorders were significantly increased during lockdowns, especially in young adults.

The main difference according to age concerned psychoactive substance intoxication without substance use disorder diagnosis (Table 1). Young psychoactive substance users were less often hospitalised during the two lockdowns (73.5% ($p < 0.001$) and 69.8% ($p < 0.001$) respectively vs. 77.2% during the reference period), while substance use disorders increased during the same period, suggesting a decrease in hospitalisations in the context of substance use without a diagnosis of substance use disorders (Table 1). Conversely, both substance use and substance use disorders increased during the pandemic among middle-aged and older adults. The frequency of mood and anxiety disorders increased significantly in both age groups except during the lockdown lifting period,

especially in young adults. A significantly higher rate of schizophrenia was found during both lockdowns only in young adults (2.7% ($p < 0.001$) and 2.4% ($p < 0.001$) respectively vs. 1.7% during the reference period) (Table 1).

Impact of lockdowns on incidence of hospitalizations for acute psychoactive substance intoxication

The monthly incidence of hospitalizations for psychoactive substance intoxication decreased significantly during the lockdowns in both age groups, but the decrease was greater in young adults (Fig. 1). During the first lockdown, a maximum decrease of –39% was found compared to the April forecast in this population (1566 cases vs. 2576; CI95%: 2285–2868) (Fig. 1i), while the maximum decrease in middle- and older-aged adults was –20% compared to the March and April forecasts (Fig. 1ii). A similar trend was also observed during the second lockdown with a maximum decrease of –30% in young adults vs –11% in the others.

Whereas there were no major regional changes in hospitalizations due to psychoactive substance intoxication in middle- and older-aged adults (Fig. 2ii), changes did occur in young adults. The largest decrease in hospitalizations was observed in the *Nouvelle Aquitaine* area during the 1st and 2nd lockdowns with 175 and 156 stays respectively compared to the reference of 301 stays. The Auvergne-Rhone-Alpes area was the only one where hospitalizations due to psychoactive substance intoxication increased, with an increase in young adults during the second lockdown (Fig. 2i).

Characteristics of hospitalization and psychoactive substances involved

Alcohol, benzodiazepines and cannabis were the substances mostly involved in hospitalizations due to psychoactive substance intoxication regardless of the age and the period of time (Table 2). However, while the involvement of benzodiazepines and alcohol was quite similar in both age groups before the pandemic, large differences were noted thereafter. Alcohol was used less by young adults during the pandemic and especially during the second lockdown (653 stays/ week/ 1000 patients), while it was used more by middle- and older-aged adults over the same period. On the other hand, benzodiazepines were highly involved in psychoactive substance intoxications during both

Table 1
Characteristics of patients hospitalized for psychoactive substance intoxication during Covid-19 pandemic and within reference period (2014–2019) in adults according to age (<30 and 30+ years old).

	Age group	Reference period		First lockdown		Between lockdowns		Second Lockdown	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
		$N_{<30} = 193,570$	$N_{<30} = 5700$	$N_{<30} = 12,517$	$N_{<30} = 3643$	$N_{<30} = 12,517$	$N_{<30} = 3643$	$N_{<30} = 12,517$	$N_{<30} = 3643$
		$N_{30+} = 1018,498$	$N_{30+} = 34,232$	$N_{30+} = 67,180$	$N_{30+} = 22,667$	$N_{30+} = 67,180$	$N_{30+} = 22,667$	$N_{30+} = 67,180$	$N_{30+} = 22,667$
				Pvalue*		Pvalue*		Pvalue*	
Sex : Female	<30	70,745 (36.5)	2180 (38.2)	0.008	4619 (36.1)	0.43	1473 (40.4)	<0.001	
	30+	366,603 (36.0)	12,251 (35.8)	0.43	22,921 (34.1)	<0.001	8121 (35.8)	0.60	
Depression and bipolar disorders	<30	42,122 (21.8)	1524 (26.7)	<0.001	2801 (22.4)	0.105	1073 (29.5)	<0.001	
	30+	324,333 (31.8)	10,367 (30.3)	<0.001	19,236 (28.6)	<0.001	7146 (31.5)	0.309	
Anxiety disorder	<30	10,135 (5.2)	399 (7.0)	<0.001	703 (5.6)	0.065	256 (7.0)	<0.001	
	30+	61,474 (6.0)	2610 (7.6)	<0.001	4374 (6.5)	<0.001	1605 (7.1)	<0.001	
Schizophrenia	<30	3232 (1.7)	152 (2.7)	<0.001	191 (1.5)	<0.001	88 (2.4)	<0.001	
	30+	33,874 (3.3)	1220 (3.6)	0.016	2245 (3.3)	0.824	758 (3.3)	0.880	
Substance use disorder	<30	20,010 (10.3)	805 (14.1)	<0.001	1484 (11.9)	<0.001	487 (13.4)	<0.001	
	30+	260,790 (25.6)	9767 (28.5)	<0.001	18,332 (27.3)	<0.001	6291 (27.8)	<0.001	
Psychoactive substance use	<30	149,502 (77.2)	4191 (73.5)	<0.001	9604 (76.7)	0.191	2542 (69.8)	<0.001	
	30+	823,107 (80.8)	28,371 (82.9)	<0.001	55,994 (83.3)	<0.001	18,604 (82.1)	<0.001	
Difficulties with housing	<30	2957 (1.5)	153 (2.7)	<0.001	275 (2.2)	<0.001	84 (2.3)	<0.001	
	30+	29,534 (2.9)	1294 (3.8)	<0.001	2611 (3.9)	<0.001	802 (3.5)	<0.001	
Difficulties with social environment	<30	2038 (1.1)	99 (1.7)	<0.001	220 (1.8)	<0.001	75 (2.1)	<0.001	
	30+	26,614 (2.6)	1637 (4.8)	<0.001	3012 (4.5)	<0.001	1091 (4.8)	<0.001	
Difficulties with partner	<30	10,013 (5.2)	430 (7.5)	<0.001	790 (6.3)	<0.001	284 (7.8)	<0.001	
	30+	56,265 (5.5)	2355 (6.9)	<0.001	4326 (6.4)	<0.001	1659 (7.3)	<0.001	

* pvalue of the comparison to the reference period proportion in each group.

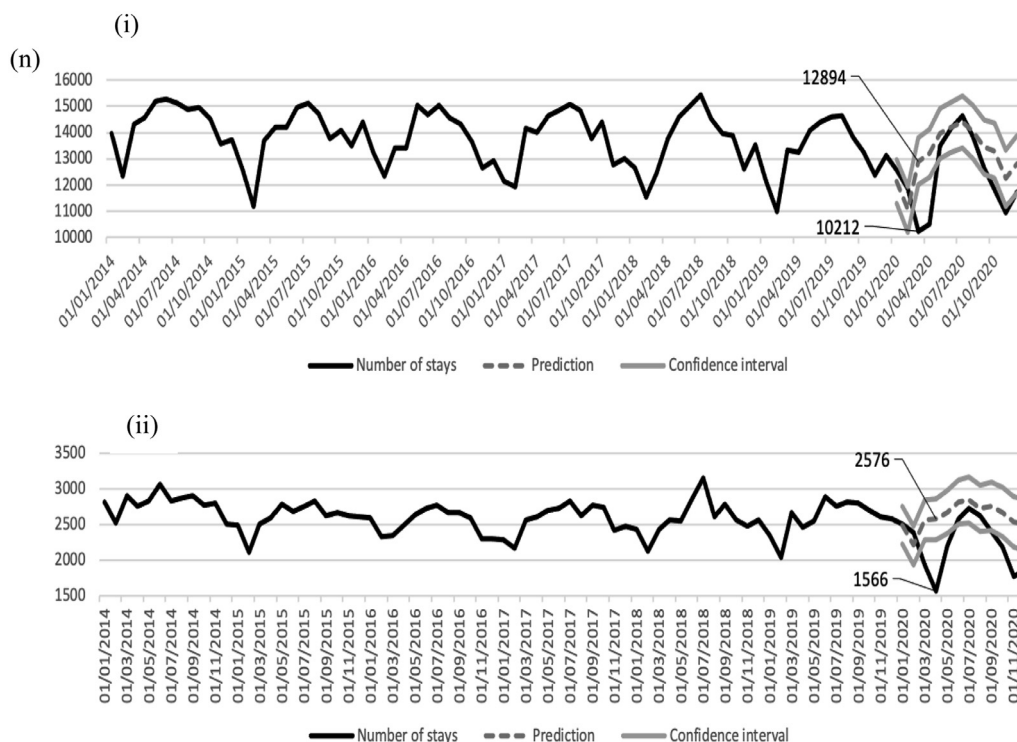


Fig. 1. Interrupted time series of incidence of hospitalizations due to psychoactive substance intoxication in patients aged under 30 years old (i) and 30 years and over (ii).

lockdowns and especially in young adults, with respectively 308 and 341 stays/ week/ 1000 patients during the first and second lockdowns compared to 256 stays/ week/ 1000 patients during the baseline period, while their involvement decreased throughout the pandemic in middle- and older-aged adults (Table 2). Cannabis use was more often the cause of hospitalizations in young adults than in middle- and older-aged adults throughout the study period. However, its involvement increased strongly in young adults during the pandemic. Polysubstance use increased significantly in young adults only during the lifting of confinement ($p = 0.05$), whereas no difference was found for polysubstance use when alcohol, benzodiazepines or both were not taken into account (Table 2). Among co-diagnoses studied that reflected the rea-

son for hospital admission, the proportion of suicide attempts increased specifically among young adults during the lockdowns, whereas the rate was even slightly decreased in middle- and older-aged adults between the lockdowns (Table 3). Domestic violence increased throughout the pandemic period in both age groups, and rates of aggressions and road accidents were also higher in both age groups between the lockdowns. The proportion of serious hospitalizations was increased during the first lockdown and between lockdowns in both age groups. However, the rates of discharge to home were reduced in young adults and the rates of transfer to psychiatric units increased in young adults, particularly during the second lockdown (17.1% versus 11.4% during the reference period; $p < 0.001$) (Table 3).

Table 2

Types of psychoactive substance involved in hospitalization during Covid-19 pandemic in adults according to age (<30 and 30+).

Psychoactive substance	Age group	Reference period $n_{<30} = 193,570$ $n_{30+} = 1,018,498$		First Lockdown lifting $n_{<30} = 12,517$ $n_{30+} = 67,180$		p-value	First lockdown $n_{<30} = 5,700$ $n_{30+} = 34,232$		p-value	Second Lockdown $n_{<30} = 3,643$ $n_{30+} = 22,667$		p-value
		n	time-person (/1000)	n	time-person (/1000)		n	time-person (/1000)		n	time-person (/1000)	
Alcohol	<30	144,760	748	3936	691	0.005	9198	735	0.507	2378	653	<0.001
	30+	803,981	789	27,445	802	0.471	54,263	808	0.290	18,030	795	0.741
Cannabis	<30	9009	47	372	65	0.008	713	57	0.31	222	61	0.166
	30+	12,256	12	613	18	0.270	1138	17	0.350	390	17	0.350
Psychostimulant	<30	640	3	26	5	0.479	58	5	0.479	20	5	0.479
	30+	575	1	34	1	NA	57	1	NA	20	1	NA
Benzodiazepine	<30	49,516	256	1755	308	0.010	3234	258	0.918	1242	341	<0.001
	30+	245,862	241	7828	229	0.527	14,495	216	0.183	5188	229	0.527
Cocaine	<30	3963	20	175	31	0.119	334	27	0.301	119	33	0.070
	30+	7300	7	353	10	0.465	709	11	0.344	259	11	0.344
Opiates	<30	2538	13	83	15	0.703	173	14	0.846	61	17	0.461
	30+	10,086	10	362	11	0.826	760	11	0.826	241	11	0.826
Polysubstance use	<30	11,741	61	449	79	0.115	832	66	0.650	305	84	0.050
	30+	72,512	71	2658	78	0.551	4769	71	NA	1700	75	0.731

*p-value of the comparison to the reference period proportion in each group; NA: not applicable.

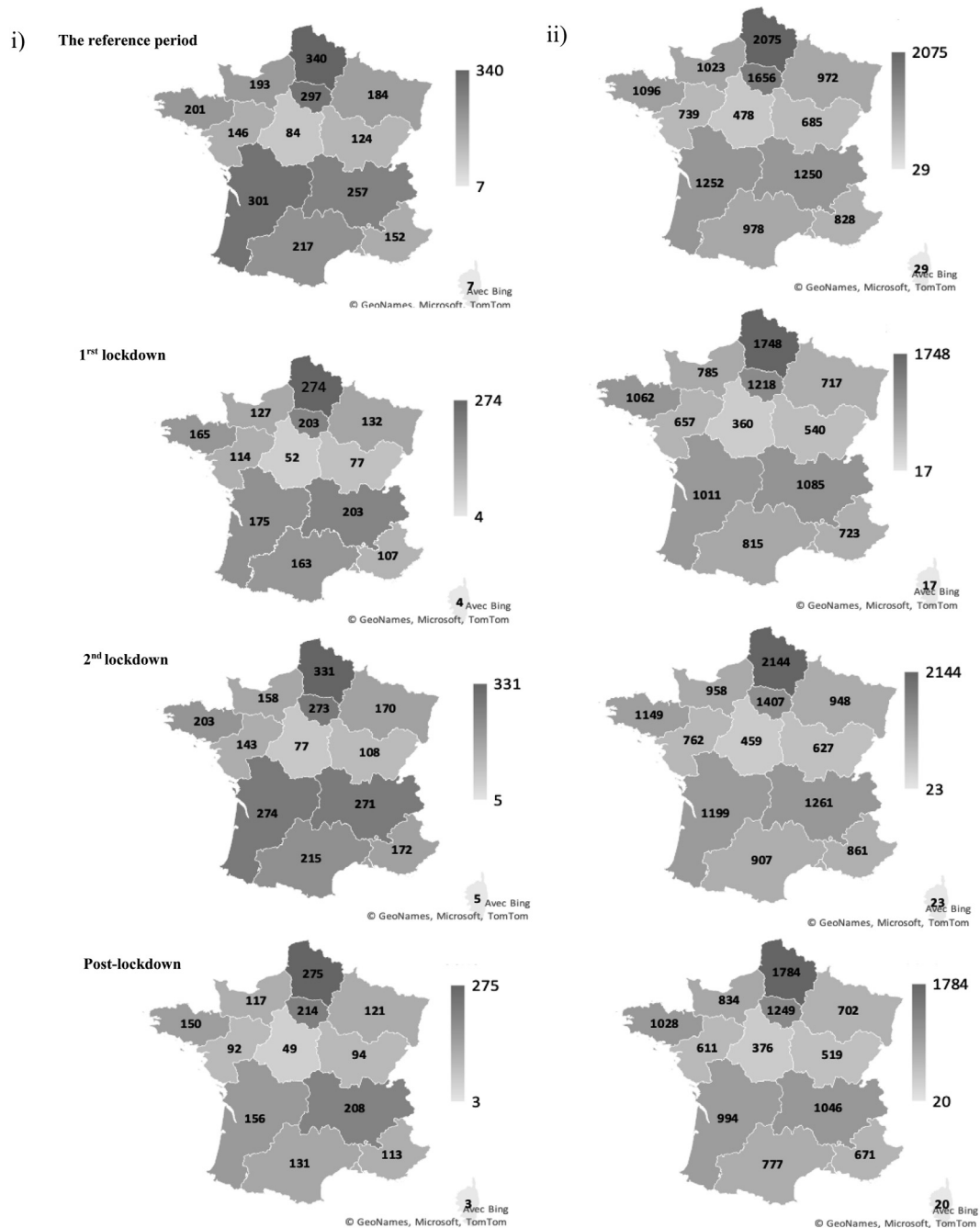


Fig. 2. Distribution of hospitalizations standardized on 30 days associated with psychoactive substance intoxication in Metropolitan French regions according to period in young adults (i) and middle or older-aged adults (ii).

Discussion

We estimated the significant burden of social use leading to admission to general hospital in France by comparing the COVID-19 pandemic period and previous years. In line with the prevalence of substance use in France and the increase in benzodiazepine prescription during the pandemic, alcohol, benzodiazepines and cannabis were the substances mostly involved in hospitalizations due to psychoactive substance intoxication (Douchet, 2022; *Drogues et Addictions, Chiffres Clés - OFDT, n.d.*). In young adults, a large decrease in hospitalizations due to psychoactive substance intoxication was observed during the lockdowns, so social use probably accounted for up to four hospitalizations out of ten. The characteristics of patients and the reasons for their admission to hospital in this context were quite different within the pandemic pe-

riod, with higher rates of inpatients presenting with psychiatric disorders, substance use disorders and suicidal behaviors.

A significant number of admissions to general hospital for acute psychoactive substance intoxication may have been due to recreational use in young adults which often occurred in a social context (EMCDDA, 2022). This hypothesis is supported by some of the present findings. First, the number of hospitalizations for acute psychoactive substance intoxication decreased during the lockdowns, especially in young adults. Second, the proportion of psychoactive substance users among patients hospitalized also decreased, i.e. patients known to use psychoactive substances without a diagnosis of substance use disorders. This is consistent with a European survey that assessed the impact of COVID-19-related restrictions in 10,600 usual drug users with an average age of 29 years: the use of ecstasy and cocaine decreased dur-

Table 3

Characteristics of hospitalizations for psychoactive substance intoxication during Covid-19 pandemic and within reference period (2014–2019), in adults according to age (<30 and 30+).

	Age group	Reference period	First lockdown	P _{value} *	Between both lockdowns	P _{value} *	Second Lockdown	P _{value} *
		n _{<30} = 193,570 n ₃₀₊ = 1018,498	n _{<30} = 5700 n ₃₀₊ = 34,232		n _{<30} = 12,517 n ₃₀₊ = 67,180		n _{<30} = 3643 n ₃₀₊ = 22,667	
		n (%)	n (%)		n (%)		n (%)	
Suicide attempt	<30	53,001 (27.4)	2000 (35.1)	<0.001	3525 (28.2)	0.058	1349 (37.0)	<0.001
	30+	243,655 (23.9)	8232 (24)	0.595	14,840 (22.1)	<0.001	5308 (23.4)	0.078
Agression	<30	5018 (2.6)	166 (2.9)	0.135	427 (3.4)	<0.001	92 (2.5)	0.801
	30+	11,482 (1.1)	551 (1.6)	<0.001	1020 (1.5)	<0.001	297 (1.3)	0.01
Road accident	<30	8428 (4.4)	278 (4.9)	0.057	744 (5.9)	<0.001	156 (4.3)	0.833
	30+	17,268 (1.7)	604 (1.8)	0.331	1494 (2.2)	<0.001	364 (1.6)	0.301
Domestic violence	<30	6134 (3.2)	247 (4.3)	<0.001	440 (3.5)	0.033	162 (4.4)	<0.001
	30+	34,735 (3.4)	1478 (4.3)	<0.001	2596 (3.9)	<0.001	1004 (4.4)	<0.001
Serious hospitalization	<30	10,926 (5.6)	410 (7.2)	<0.001	776 (6.2)	0.009	231 (6.3)	0.0714
	30+	81,000 (8)	2842 (8.3)	0.019	5579 (8.3)	0.001	1695 (7.5)	0.009
Psychiatric unit transfer	<30	22,113 (11.4)	857 (15)	<0.001	1550 (12.4)	0.001	622 (17.1)	<0.001
	30+	120,065 (11.8)	3755 (11.0)	<0.001	7387 (11.0)	<0.001	2634 (11.6)	0.438
Medical unit transfer	<30	7244 (3.7)	262 (4.6)	0.001	564 (4.5)	<0.001	162 (4.4)	0.027
	30+	49,803 (4.9)	1834 (5.4)	<0.001	3330 (5)	0.436	1140 (5.0)	0.336
Home Discharge	<30	162,432 (83.9)	4531 (79.5)	<0.001	10,295 (82.2)	<0.001	2827 (77.6)	<0.001
	30+	813,104 (79.8)	27,412 (80.1)	0.27	54,006 (80.4)	<0.001	18,052 (79.6)	0.47

ing lockdown due to fewer opportunities (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2020), Impact of COVID-19 on patterns of drug use and drug-related harms in Europe, EMCDDA Trendspotter briefing, Lisbon., 2020). In another survey, most Australian people with at least monthly use of illicit stimulants and an average age of 24 years (70%) reported a decreased use of ecstasy from March 2020, mostly for social reasons (Price et al., 2021). Third, alcohol was less implicated in intoxications during the pandemic and particularly during the two lockdowns, especially in young adults. This is in line with a national study based on hospital data on acute alcohol intoxication which also reported a decrease during the pandemic (Karila et al., 2021). Furthermore, a cross-sectional online survey conducted in 21 European countries between 24 April and 22 July 2020 found a decrease in alcohol use, especially in heavy episodic drinking events (Kilian et al., 2021). A prospective longitudinal cohort study conducted in young Australian adults showed a 17% decline in alcohol use, and a 35% decline in the rate of alcohol-related harm over the same period compared with February 2020 (Clare et al., 2021). Fourth, the Nouvelle-Aquitaine area was the most concerned by this large decrease observed in young adults during the two lockdowns. In a study performed at the University Hospital of Bordeaux (main hospital in the region), the decrease in hospitalizations related to acute psychoactive substance intoxication in young adults was mainly due to the decrease in alcohol and ecstasy acute intoxications (J. Perino, H. Ramarosan, N. Ong, V. Lancelot, J. Bezin, V. Gilleron, A. Daveluy & M. Tournier, 2022). Thus, preventive interventions aimed at social and festive events could be useful. Indeed, a review of the literature on early intervention, harm reduction, and management of substance use problems in young people underlined the paucity of data regarding effective interventions in this population and encouraged research on this topic (Stockings et al., 2016).

During the lockdowns, young adults hospitalized for acute psychoactive substance intoxication presented more often with psychiatric comorbidities and substance use disorders than in the reference period. Although many teleconsultations were conducted during the lockdowns, the overall decrease in access to care in this vulnerable population corroborates these results (Chevance et al., 2020). Higher rates of suicide attempt were observed in young adults during the two lockdowns than in the older group. At the same time, high exposure to benzodiazepines was more often involved in hospitalizations during the two lockdowns in young adults than in the older group. Reasons for this benzodiazepine use over the pandemic period may be the following: i) they are often involved in intentional drug overdose, alone or in association with alcohol and other drugs; ii) the psychiatric vulnerability of young adults

during the lockdowns may have led to the broad prescription of benzodiazepines in this population, making them more available and facilitating their misuse (Baldwin, 2022). This increase in prescription might have particularly concerned patients with psychiatric disorders or substance use disorders. In addition, since patients with psychiatric disorders are more likely to present with substance use disorders, this might explain their over-representation in the study population during the lockdowns (Schuckit, 2006). Thus, the higher schizophrenia rates found only in young adults hospitalized for psychoactive substance intoxication during the pandemic period might be consistent with (i) a high exposure to cannabis in this population and (ii) the harmful impact of cannabis use on psychiatric health (Hasan et al., 2020; Johnson et al., 2021; Koskinen et al., 2010; Verdoux & Tournier, 2004; Wang et al., 2022).

The increase in road accidents and domestic violence in the context of acute psychoactive substance intoxication observed in both age groups after the lifting of the first lockdown is another concern. Use of psychoactive substances and alcohol is known to be associated with these adverse events (Lindenbaum et al., 1989). Lockdown has been associated in many studies with a considerable decrease in road accidents and domestic violence (Calderon-Anyosa & Kaufman, 2021; Jacob et al., 2020; Rhodes et al., 2020), but no study to date has reported such an increase from the end of lockdown. The sudden return to social life after a long period of isolation may have been associated with the end of cautious behavior and more risk-taking. Moreover, we hypothesize that people were less used to psychoactive substances and that drug tolerance was reduced after the lockdown, with a higher subsequent impact of acute intoxication on attention and aggression. This issue requires further investigation.

Limitations and strengths

This is the first study to assess the nationwide impact of the COVID-19 pandemic on hospitalizations for acute psychoactive substance intoxication according to age. A particular strength is the monitoring of the incidence of hospitalization, which provides an appraisal of the impact of psychoactive substance use on healthcare. Data was collected by using a national hospital database, which provided a large sample size and inclusion of the general population. However, psychiatric hospitalization data was not included, so the harmful effects of psychoactive substance use may have been underestimated. In addition, an inherent limitation of the codes used is the lack of precision and the risk of formulation errors. For example, more precise information for ben-

zodiazepines would have thrown light on their involvement in suicide attempts. The sources of psychoactive substances were unknown, and there was no specific information on prescribed medication. Motivations and contexts of psychoactive substance use were not recorded in the database. Finally, during the lockdowns and the pandemic period, people avoided going to hospital as they were afraid of contracting the virus (Frank, 2022; Morgand et al., 2022). Hence, the study may have underestimated the monthly incidence of severe psychoactive substance intoxication over this period. However, patients with acute psychoactive substance intoxication and without hospitalization were less likely to present with severe conditions.

Conclusion

The incidence of hospitalizations for psychoactive substance intoxication decreased during the lockdowns in both age groups, but the decrease was greater in young adults. The COVID 19 lockdowns may have reduced the social use of psychoactive substances and led to fewer hospitalizations for acute intoxication among young adults. This highlights the potential burden of recreational and experimental use; which could be an important target for preventive interventions. Such interventions would need to be tailored according to age, the type of psychoactive substances and the area of residence.

Funding

The authors have no source of funding to declare.

Declaration of Competing Interest

Authors have no conflicts of interest to declare.

CRediT authorship contribution statement

J Perino: Conceptualization, Formal analysis, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing. **H Ramarosan:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Validation. **N Ong:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Validation. **J Bezin:** Conceptualization, Methodology, Validation. **V Gilleron:** Validation. **A Daveluy:** Conceptualization, Methodology, Validation. **M Tournier:** Supervision, Validation.

Acknowledgment

The authors thank Ray Cooke for his assistance in reviewing the manuscript.

References

- Arsandaux, J., Montagni, I., Macalli, M., Texier, N., Pouriel, M., Germain, R., et al., (2021). Mental health condition of college students compared to non-students during COVID-19 lockdown: The CONFINS study. *BMJ Open*, 11(8), Article e053231. [10.1136/bmjopen-2021-053231](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053231).
- Baldwin, D. S. (2022). Clinical management of withdrawal from benzodiazepine anxiolytic and hypnotic medications. *Addiction*, 117(5), 1472–1482. [10.1111/add.15695](https://doi.org/10.1111/add.15695).
- Benke, C., Autenrieth, L. K., Asselmann, E., & Pané-Farré, C. A. (2020). Lockdown, quarantine measures, and social distancing: Associations with depression, anxiety and distress at the beginning of the COVID-19 pandemic among adults from Germany. *Psychiatry Research*, 293, Article 113462. [10.1016/j.psychres.2020.113462](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113462).
- Calderon-Anyosa, R. J. C., & Kaufman, J. S. (2021). Impact of COVID-19 lockdown policy on homicide, suicide, and motor vehicle deaths in Peru. *Preventive Medicine*, 143, Article 106331. [10.1016/j.ypmed.2020.106331](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.106331).
- Chevance, A., Gourion, D., Hoertel, N., Llorca, P.-M., Thomas, P., Bocher, R., et al., (2020). Ensuring mental health care during the SARS-CoV-2 epidemic in France: A narrative review. *L'Encephale*, 46(3), 193–201. [10.1016/j.encep.2020.04.005](https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.04.005).
- Clare, P. J., Aiken, A., Yuen, W. S., Upton, E., Kypri, K., Degenhardt, L., et al., (2021). Alcohol use among young Australian adults in May–June 2020 during the COVID-19 pandemic: A prospective cohort study. *Addiction*. [10.1111/add.15599](https://doi.org/10.1111/add.15599).
- d'Angelo, L.-S. C., Savulich, G., & Sahakian, B. J. (2017). Lifestyle use of drugs by healthy people for enhancing cognition, creativity, motivation and pleasure. *British Journal of Pharmacology*, 174(19), 3257–3267. [10.1111/bph.13813](https://doi.org/10.1111/bph.13813).

- Daveluy, A., Miremont-Salamé, G., Kostrzewa, A., Couret, A., Lacoïn, L., Lecomte, C., et al., (2012). Identification of abuse and dependence cases through a hospital database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 21(12), 1344–1349. [10.1002/pds.3369](https://doi.org/10.1002/pds.3369).
- de Léotoing, L., Barbier, F., Dinh, A., Breilh, D., Chaize, G., Vainchtock, A., et al., (2018). French hospital discharge database (PMSI) and bacterial resistance: Is coding adapted to hospital epidemiology? *Medicine Et Maladies Infectieuses*, 48(7), 465–473. [10.1016/j.medmal.2018.03.007](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.03.007).
- Douchet, M.-A. (2022). *La consommation d'alcool et ses conséquences en France en 2021* [OFDT]. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabAlcool2021.pdf>.
- Drogues et addictions, chiffres clés—OFDT. (n.d.). Retrieved 1 February 2023, from <https://www.ofdt.fr/publications/collections/drogues-et-addictions-chiffres-cles/>.
- Dumoulin, C., Ong, N., Ramarosan, H., Létinière, L., Miremont-Salamé, G., Gilleron, V., et al., (2022). [Hospitalizations after substance use during the COVID-19 pandemic]. *Thérapie* S0040-5957(22)00108-1. [10.1016/j.therap.2022.06.003](https://doi.org/10.1016/j.therap.2022.06.003).
- EMCDDA. (n.d.). *European Drug Report, 2021*. https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/2021.2256_FR_02_.pdf.
- EMCDDA. (2022). *Recreational settings and drugs: Health and social responses*. https://www.emcdda.europa.eu/publications/mini-guides/recreational-settings-and-drugs-health-and-social-responses_en.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2020). Impact of COVID-19 on patterns of drug use and drug-related harms in Europe, EMCDDA Trendspotter briefing.
- France, portrait social Édition. (2019). *Les jeunes de 18 à 29 ans*. INSEE (n.d.) <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4238379?sommaire=4238781>.
- Frank, K. (2022). *Difficulties assessing healthcare in Canada during the COVID-19 pandemic: Comparing individuals with and without chronic conditions*. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2022011/article/00002-eng.htm>.
- Ghandour, L. A., El Sayed, D. S., & Martins, S. S. (2012). Prevalence and patterns of commonly abused psychoactive prescription drugs in a sample of university students from Lebanon: An opportunity for cross-cultural comparisons. *Drug and Alcohol Dependence*, 121(1–2), 110–117. [10.1016/j.drugalcdep.2011.08.021](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.08.021).
- González-Sanguino, C., Ausín, B., Castellanos, M. Á., Saiz, J., López-Gómez, A., Ugidos, C., et al., (2020). Mental health consequences during the initial stage of the 2020 Coronavirus pandemic (COVID-19) in Spain. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 172–176. [10.1016/j.bbi.2020.05.040](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.040).
- Grau-López, L., Daigre, C., Palma-Alvarez, R. F., Sorribes-Puertas, M., Serrano-Pérez, P., & Quesada-Franco, M. (2022). COVID-19 Lockdown and consumption patterns among substance use disorder outpatients: A multicentre study. *European Addiction Research*, 28(4), 243–254. [10.1159/000521425](https://doi.org/10.1159/000521425).
- Grebelly, J., Cerdá, M., & Rhodes, T. (2020). COVID-19 and the health of people who use drugs: What is and what could be? *The International Journal of Drug Policy*, 83, Article 102958. [10.1016/j.drugpo.2020.102958](https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.102958).
- Grigoletto, V., Cognigni, M., Occhipinti, A. A., Abbracciavento, G., Carrozzini, M., Barbi, E., et al., (2020). Rebound of severe alcoholic intoxications in adolescents and young adults after COVID-19 lockdown. *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, 67(5), 727–729. [10.1016/j.jadohealth.2020.08.017](https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.08.017).
- Hasan, A., von Keller, R., Friemel, C. M., Hall, W., Schneider, M., Koethe, D., et al., (2020). Cannabis use and psychosis: A review of reviews. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270(4), 403–412. [10.1007/s00406-019-01068-z](https://doi.org/10.1007/s00406-019-01068-z).
- Jacob, S., Mwangi, D., Thakur, I., Moghadam, A., Oh, T., & Hsu, J. (2020). Impact of societal restrictions and lockdown on trauma admissions during the COVID-19 pandemic: A single-centre cross-sectional observational study. *ANZ Journal of Surgery*, 90(11), 2227–2231. [10.1111/ans.16307](https://doi.org/10.1111/ans.16307).
- Jager, J., & Keyes, K. M. (2021). Is substance use changing because of the COVID-19 pandemic? Conceptual and methodological considerations to delineating the impact of the COVID-19 pandemic on substance use and disorder. *Addiction*. [10.1111/add.15414](https://doi.org/10.1111/add.15414).
- Järvinen, M., & Ravn, S. (2011). From recreational to regular drug use: Qualitative interviews with young clubbers. *Sociology of Health & Illness*, 33(4), 554–569. [10.1111/j.1467-9566.2010.01303.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2010.01303.x).
- Johnson, E. C., Hatoum, A. S., Deak, J. D., Polimanti, R., Murray, R. M., Edenberg, H. J., et al., (2021). The relationship between cannabis and schizophrenia: A genetically informed perspective. *Addiction*, 116(11), 3227–3234. [10.1111/add.15534](https://doi.org/10.1111/add.15534).
- Karila, L., Roussot, A., Mariet, A.-S., Benyamina, A., Falissard, B., Mikaloff, Y., et al., (2021). Effects of the 2020 health crisis on acute alcohol intoxication: A nationwide retrospective observational study. *Drug and Alcohol Dependence*, 228, Article 109062. [10.1016/j.drugalcdep.2021.109062](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109062).
- Kilian, C., Rehm, J., Allebeck, P., Braddick, F., Gual, A., Barták, M., et al., (2021). Alcohol consumption during the COVID-19 pandemic in Europe: A large-scale cross-sectional study in 21 countries. *Addiction*. [10.1111/add.15530](https://doi.org/10.1111/add.15530).
- Koskinen, J., Löhönen, J., Koponen, H., Isohanni, M., & Miettunen, J. (2010). Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 36(6), 1115–1130. [10.1093/schbul/sbp031](https://doi.org/10.1093/schbul/sbp031).
- Le Gall, J. R., Lemeshow, S., & Saulnier, F. (1993). A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 270(24), 2957–2963. [10.1001/jama.270.24.2957](https://doi.org/10.1001/jama.270.24.2957).
- Lindenbaum, G. A., Carroll, S. F., Daskal, I., & Kapusnick, R. (1989). Patterns of alcohol and drug abuse in an urban trauma center: The increasing role of cocaine abuse. *The Journal of Trauma*, 29(12), 1654–1658. [10.1097/00005373-198912000-00012](https://doi.org/10.1097/00005373-198912000-00012).
- Lisbon. (2020). EMCDDA. Impact of COVID-19 on patterns of drug use and drug-related harms in Europe. https://www.emcdda.europa.eu/publications/ad-hoc-publication/impact-covid-19-patterns-drug-use-and-harms_en.
- Marsden, J., Darke, S., Hall, W., Hickman, M., Holmes, J., Humphreys, K., et al., (2020). Mitigating and learning from the impact of COVID-19 infection on addictive disorders. *Addiction*, 115(6), 1007–1010. [10.1111/add.15080](https://doi.org/10.1111/add.15080).

- Mathieu, C., Pambrun, E., Bénard-Larivière, A., Noize, P., Faillie, J.-L., Bezin, J., et al., (2022). Impact of the COVID-19 pandemic and its control measures on cardiovascular and antidiabetic drugs use in France in 2020: A nationwide repeated cohort study. *European Journal of Epidemiology*, 37(10), 1049–1059. [10.1007/s10654-022-00912-2](https://doi.org/10.1007/s10654-022-00912-2).
- Mégarbane, B., Oberlin, M., Alvarez, J.-C., Balen, F., Beaune, S., Bédry, R., et al., (2020). Management of pharmaceutical and recreational drug poisoning. *Annals of Intensive Care*, 10(1), 157. [10.1186/s13613-020-00762-9](https://doi.org/10.1186/s13613-020-00762-9).
- Morgand, C., Cabarrot, P., Coniel, M., Prunet, C., Gloanec, M., Morin, S., et al., (2022). Impact de la pandémie COVID-19 sur les événements indésirables associés aux soins. *Santé Publique (Vandoeuvre-Les-Nancy, France)*, 33(6), 959–970. [10.3917/spub.216.0959](https://doi.org/10.3917/spub.216.0959).
- Nutt, D., King, L. A., Saulsbury, W., & Blakemore, C. (2007). Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet (London, England)*, 369(9566), 1047–1053. [10.1016/S0140-6736\(07\)60464-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60464-4).
- O'Brien, C. P. (2005). Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(Suppl 2), 28–33.
- Palgi, Y., Shrira, A., Ring, L., Bodner, E., Avidor, S., Bergman, Y., et al., (2020). The loneliness pandemic: Loneliness and other concomitants of depression, anxiety and their comorbidity during the COVID-19 outbreak. *Journal of Affective Disorders*, 275, 109–111. [10.1016/j.jad.2020.06.036](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.06.036).
- Perino, J., Ramarosan, H., Ong, N., Lancelot, V., Bezin, J., Gilleron, V., et al., (2022a). Hospitalisations related to psychoactive substance intoxication in young adults during and after the first lockdown in Bordeaux Teaching Hospital. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 36(S1), 46–69. [10.1111/fcp.12787](https://doi.org/10.1111/fcp.12787).
- Perino, J., Tournier, M., Mathieu, C., Letinier, L., Peyré, A., Perret, G., et al., (2022b). Psychoactive substance use among students: A cross-sectional analysis. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. [10.1111/fcp.12771](https://doi.org/10.1111/fcp.12771).
- Price, O., Man, N., Bruno, R., Dietze, P., Salom, C., Lenton, S., et al., (2021). Changes in illicit drug use and markets with the COVID-19 pandemic and associated restrictions: Findings from the ecstasy and related drugs reporting system, 2016–20. *Addiction*. [10.1111/add.15620](https://doi.org/10.1111/add.15620).
- Quan, H., Li, B., Saunders, L. D., Parsons, G. A., Nilsson, C. I., & Alibhai, A. (2008). Assessing validity of ICD-9-CM and ICD-10 administrative data in recording clinical conditions in a unique dually coded database. *Health Services Research*, 43(4), 1424–1441. [10.1111/j.1475-6773.2007.00822.x](https://doi.org/10.1111/j.1475-6773.2007.00822.x).
- Rhodes, H. X., Petersen, K., & Biswas, S. (2020). Trauma trends during the initial peak of the COVID-19 pandemic in the midst of lockdown: Experiences from a rural trauma center. *Cureus*, 12(8), e9811. [10.7759/cureus.9811](https://doi.org/10.7759/cureus.9811).
- Schuckit, M. A. (2006). Comorbidity between substance use disorders and psychiatric conditions. *Addiction*, 101(Suppl 1), 76–88. [10.1111/j.1360-0443.2006.01592.x](https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01592.x).
- Stockings, E., Hall, W. D., Lynskey, M., Morley, K. I., Reavley, N., Strang, J., et al., (2016). Prevention, early intervention, harm reduction, and treatment of substance use in young people. *The Lancet. Psychiatry*, 3(3), 280–296. [10.1016/S2215-0366\(16\)00002-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00002-X).
- Verdoux, H., & Tournier, M. (2004). Cannabis use and risk of psychosis: An etiological link? *Epidemiologia E Psichiatria Sociale*, 13(2), 113–119. [10.1017/s1121189x0000333x](https://doi.org/10.1017/s1121189x0000333x).
- Votaw, V. R., Geyer, R., Rieselbach, M. M., & McHugh, R. K. (2019). The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug and Alcohol Dependence*, 200, 95–114. [10.1016/j.drugalcdep.2019.02.033](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.02.033).
- Wang, G. S., Buttorff, C., Wilks, A., Schwam, D., Tung, G., & Pacula, R. L. (2022). Impact of cannabis legalization on healthcare utilization for psychosis and schizophrenia in Colorado. *International Journal of Drug Policy*, 104, Article 103685. [10.1016/j.drugpo.2022.103685](https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2022.103685).

3.4.1 Discussion des principaux résultats

Cette étude est la première à s'intéresser à l'impact de la pandémie de COVID-19 sur les hospitalisations à l'hôpital général des consommateurs de SPA, en France. Sa méthode est originale à double titre car : i/ elle envisage les confinements comme une opportunité d'estimer l'impact de l'usage « social » de SPA sur le système hospitalier ; ii/ elle permet de mettre en évidence les spécificités associées à ces hospitalisations chez les jeunes adultes par comparaisons aux caractéristiques retrouvées dans le reste de la population.

Parmi les résultats clés, cette étude a mis en évidence chez les jeunes adultes :

- Un poids important de l'usage « social » de SPA sur le système hospitalier, qui pourrait être impliqué dans près de 4 hospitalisations sur dix liées à un contexte d'intoxication par des SPA ;
- Des disparités régionales, avec un poids de l'usage « social » de SPA qui semble plus important dans la région Nouvelle-Aquitaine ;
- Une forte implication des benzodiazépines dans les intoxications par des SPA survenues pendant les confinements ;
- Une augmentation de l'incidence des accidents de la route et de la violence domestique survenus dans un contexte d'intoxication aiguë par des SPA après la sortie du confinement.

L'usage social de SPA chez les jeunes adultes serait responsable d'une part importante des hospitalisations survenant dans un contexte d'intoxication par des SPA. Ainsi, des mesures de prévention ciblant l'usage social dans cette population spécifique seraient particulièrement intéressantes à mettre en œuvre.

Par ailleurs, la forte représentation des benzodiazépines dans les intoxications identifiées pendant les confinements, suggère que l'évaluation d'une potentielle sur-prescription des benzodiazépines chez les jeunes adultes et sa persistance dans le temps devraient être davantage étudiées.

Enfin, la région Nouvelle-Aquitaine étant la plus concernée par la baisse importante de l'incidence des hospitalisations survenant dans un contexte d'intoxication par des SPA, une description plus fine de ces hospitalisations permettrait d'adapter les stratégies de prévention en région par l'identification des substances et des caractéristiques des patients hospitalisés.

3.5 Description des hospitalisations survenues chez les usagers de substances psychoactives au CHU de Bordeaux avant et pendant la pandémie de COVID-19

3.5.1 Résumé de l'article

Introduction

L'incidence des hospitalisations en contexte d'intoxication par des SPA (H-SPA) a fortement diminué pendant la pandémie de Covid-19, notamment chez les jeunes adultes. La région de Nouvelle-Aquitaine a été particulièrement concernée par cette réduction. Cette étude visait à décrire (i) l'incidence des H-SPA au CHU de Bordeaux pendant et après le premier confinement de 2020 chez les adultes âgés de 18 à 29 ans ou de 30 ans et plus, puis (ii) leurs caractéristiques spécifiquement associées à la période de pandémie en comparant l'année 2020 avec la période de référence (2017-2019).

Méthode

Cette étude de cohorte historique a été menée chez des adultes admis au CHU de Bordeaux avec des codes de diagnostic principaux ou associés d'intoxication aux benzodiazépines, à la méthadone, à la buprénorphine, à la codéine, à la morphine, à l'héroïne, à la cocaïne, à l'ecstasy et à l'alcool. Les données ont été collectées localement à partir de la base du PMSI. L'incidence et les caractéristiques des H-SPA ont été décrites en fonction de l'âge des patients, en 2020 avant (01/01-16/03), pendant (17/03-10/05) et après le premier confinement (11/05-31/07).

Résultats

Parmi les 5 824 séjours inclus sur la période d'étude, les SPA les plus impliquées étaient l'alcool et les benzodiazépines. Comparée à la période de référence, la diminution de l'incidence des H-SPA était plus marquée pendant la période de la pandémie chez les jeunes adultes (-40 % ; $n_{référence} = 450$) par rapport à ceux âgés de 30 ans et plus (-18 % ; $n_{référence} = 1 101$) pendant la période de pandémie, notamment pendant le premier confinement en comparaison à 2017 (-59 % ; $n_{2017} = 145$ vs -35 % ; $n_{2017} = 166$), avec une forte diminution des intoxications à l'alcool et à l'ecstasy. En particulier chez les jeunes adultes, la proportion de tentatives de suicide a augmenté pendant le confinement par rapport à la période de référence (près de 50 % contre 29 %). La période de déconfinement était associée à 1,7 fois plus d'accidents de la route et à 3 fois plus de rixes par rapport à la période de référence.

Discussion / Conclusion

La période de déconfinement devrait être considérée à risque d'accidents associés à l'intoxication aux SPA. La diminution des hospitalisations dans un contexte d'intoxication à l'alcool et à l'ecstasy chez les jeunes adultes pendant le premier confinement, suggère que ces substances pourraient constituer une cible de prévention pertinente pour minimiser les conséquences graves associées à leurs usages dans la métropole bordelaise.

3.5.2 *Article soumis : psychoactive substance intoxication leading to general hospital admission in young and middle-aged people during and after the first lockdown in Bordeaux*

Introduction

Incidence of hospitalisations related to psychoactive substance (H-PS) intoxication (have been strongly decrease during the Covid-19 pandemic especially in young adult and French region of Nouvelle-Aquitaine was mostly concerned. This study aimed to describe (i) the incidence of H-PS in Bordeaux teaching hospital during and after the first 2020 lockdown in adults aged 18-29 years or 30+ then (ii) their characteristics specifically associated with the pandemic period by comparing 2020 with 2017-2019 baseline period.

Material and methods

This historical cohort study was conducted in adults admitted to the Bordeaux teaching hospital with main or associated diagnosis codes of intoxication with benzodiazepine, methadone, buprenorphine, codeine, morphine, heroin, cocaine, ecstasy and alcohol. Data were collected locally through the discharge database. Incidence and characteristics of H-PS were described according to patients age, in 2020 before (01/01-16/03), during (17/03-10/05), and after the first lockdown (11/05-31/07).

Results

Among the 5,824 stays included over the study period, PS most involved were alcohol and benzodiazepines. Compared to baseline, the decrease in H-PS's incidence was more important in young adults (-40%; $n_{\text{baseline}} = 450$) in comparison to those aged 30+ (-18%; $n_{\text{baseline}} = 1,101$) during the pandemic period, especially during the lockdown compared to 2017 (-59%; $n_{2017}=145$ vs -35%; $n_{2017}=166$) with far decrease in alcohol and ecstasy intoxications. Seriousness of hospitalization indications was increased regardless of age during the pandemic. Particularly in young adults, the proportion of suicides attempts increased during lockdown compared to the baseline period (almost 50% vs 29%) and the period after lockdown was associated with 1.7 more-time road accident increased and 3 more-time fights compared with pre-lockdown period.

Discussion / Conclusion

The period following lockdown should be considered at risk H-PS due to accident. Recreational use of alcohol and ecstasy could be a target for minimize serious consequences associated to PS use in young adult.

Keywords: Young adult, Substance-related disorders, Public health, Public policy, COVID-19

Introduction

Psychoactive substance intoxications are an important cause of hospitalisation especially in emergency and intensive care units (1,2). Recently, a large French nationwide study on general admission for psychoactive substance intoxication during the COVID-19 pandemic highlighted a 39% decrease in hospitalisations during the lockdown in adults aged under 30 years old (3). This suggested that the limitation of social life and social substance use led to a decrease in adverse events related to substances use and highlighted important health consequences of social use. These need to be better understood. This study was based on the national PMSI (PMSI for programme de médicalisation des systèmes d'information) database, which represents a large sample but does not provide precise information on psychoactive substances involved and hospitalisation patterns by region (3). As Nouvelle-Aquitaine was the French region the most affected by the decrease of psychoactive substances intoxication during lockdown (3), focus on the Bordeaux University Hospital admissions during COVID-19 pandemic appeared to be relevant for several reasons: i) Bordeaux is the most inhabited town in the Nouvelle-Aquitaine region (819.600 inhabitants in 2020); ii) Young adults are widely represented in Bordeaux with 30.1% of the population aged between 15 and 29 years old in 2019 according to the National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE); iii) Bordeaux University Hospital is the main hospital of Gironde with a total capacity of 3,070 beds and places, a total active file of 1,033,900 patients per year and is representative of hospitalisations in this area; iv) Bordeaux University Hospital database that contains all patients' records was available to collect more precise clinical information than approximate information extracted by coding. An historical cohort study was therefore carried out to describe Bordeaux University Hospital admission for psychoactive substance intoxication during the Covid-19 pandemic according to two age groups: adults 18-30 years old and adults 30 years and over. The main aim of this study was to describe the incidence of hospitalisations related to psychoactive substance intoxication from 2017 to 2020 in both age groups. The secondary aim was to describe the characteristics of these hospitalisations (indications, patients, and psychoactive substances involved) in both age groups, before, during, and after the first lockdown in 2020 and corresponding periods in 2017, 2018, and 2019, to assess differences specifically associated with the pandemic context.

Methods

Study design and data source

This French historical cohort study was conducted in patients aged 18 years and over, admitted to the Bordeaux University Hospital between 1st January and 31st July from 2017 to 2020. Data were collected locally through the hospital discharge database. The PMSI Medicine, Surgery and Obstetrics (MCO French Acronyme Database) database was not framed for epidemiologic research but was rapidly perceived as an interesting source of information on hospitalisations (4,5). The PMSI database collects administrative information (age, sex, patient unique identifier) and medical diagnoses coded according to the 10th revision of the World Health Organization International Classification of Diseases (WHO ICD-10) adapted for the PMSI (6). The medical information included primary diagnoses defined as the reason why the patient has been admitted and the associated significant diagnoses defined as all complications and morbidities that could have an impact on the course of the hospitalisation. At the Bordeaux University Hospital, information and diagnoses are coded by MITs (Medical Information Technicians) at the end of hospital stay, which guaranteed the validity of the medical data analysed. The PMSI database does not contain information on outpatients.

Study period

Consistent with the COVID-19 pandemic, three time periods were established in 2020: (i) before lockdown from January 1st to March 16th (T1); (ii) during the first lockdown from March 17th to May 10th (T2); and (iii) after the end of lockdown from May 11th to July 31st (T3). The same three time periods were considered in 2017, 2018, and 2019 to estimate the baseline value of variables.

Study population

The study included all patients aged 18 years and over admitted to the University Hospital of Bordeaux (including short stays in emergency departments, but not just presentation to the hospital which are by definition not included in this database) with a primary or associated diagnosis of psychoactive substance intoxication between January 1st and July 31st in 2017, 2018, 2019, and 2020. Admission in psychiatry unit were not included because they occur to another hospital. Two age groups were considered: young adult aged under 30 years old (<30) as young adults are defined by the INSEE as people aged under 29 years old and so middle-aged adult aged 30 years old and over (30+) (7).

Hospitalisations related to psychoactive substances intoxications were identified by using main and associated diagnosis codes corresponding to intentional or non-intentional intoxication and the use of benzodiazepine, methadone, buprenorphine, codeine, tramadol, morphine, heroin, cocaine, amphetamine, ecstasy, or alcohol. As benzodiazepines are often misused and abused in the context of substance-used disorders (8,9) and could worsen intoxication when associated with central nervous system depressants (10), such intoxications were important to consider also if these substances are classically involved in suicide attempts (11). Codes selected by the team responsible for coding in the PMSI database in phase with aims of this study were: intoxication with methadone, heroin, other opiates (including tramadol and codeine), synthetic narcotics, cocaine, benzodiazepines, psychostimulants with abuse potential (including ecstasy and amphetamine), alcohol and toxic effect of alcohol, mental behaviour disorders related to acute cocaine intoxication, cocaine use, acute opioid intoxication (Supplementary material 1). Although non-psychiatric effects such as accidental paediatric exposure to cannabis and neurological or digestive disorders associated with recreational use may require general hospital care, cannabis was not included in this study (12,13). As most of the complications reported with cannabis are psychiatric, we did not include cannabis in this study performed only on general hospital admissions to avoid an inaccurate view of the harm caused by cannabis in this period, which may have been underestimated due to the absence of information on psychiatric stays in our study.

Data collection

For the reference periods and the COVID-19 pandemic periods, hospitalisations related to psychoactive substance intoxication were described in terms of incidence and severity. High severity was defined as required intensive care, resuscitation, and/or continuous monitoring and presented as high severity criteria (yes or no). For these severe hospitalisations occurring during pandemic, a precise analysis of admission indications was performed through patient medical files, only in those aged 30-. Other collected data were: (i) patient characteristics (sex, age, and history of hospitalisation in context of psychoactive substance intoxication and living area defined as Bordeaux city or its area), (ii) modes of hospital admission (transfer from another hospital, home, emergency departments of the University Hospital of Bordeaux) and of discharge (psychiatry, transfer to another hospital, back home), (iii) suicide attempts. Incidence of hospitalisations in context of psychoactive substance intoxication was stratified according to psychoactive substances.

Statistical analyses

To assess differences associated with age class, the descriptive analyses were performed in two populations: patients aged 18-29 years old and over 30 years old. The incidence of hospitalisation for all causes was strongly disturbed during the pandemic year, which is why the incidence of hospitalisations related to psychoactive substance intoxication and the incidence of hospitalisation for all causes were both described to assess differences specifically linked to psychoactive substance intoxication. Because the numbers of hospitalisations for all causes were likely to be far higher than those related to intoxications with psychoactive substances, the description was performed by trends expressed in increased or decreased percentages from incidence reported at the first period considered in 2017. Incidences of hospitalisation related to psychoactive substance intoxication were then described in numbers according to the psychoactive substances involved. Finally, characteristics of hospitalisations and patients were described for each period considered, in terms of numbers and means with standard deviation for quantitative variables, and numbers and proportions for qualitative ones. To appreciate changes specifically linked to the three pandemic periods these numbers were described for T1, T2, and T3 for the pandemic year and to mean numbers recorded between 2017 and 2021. In this study, the lengths of T1, T2, and T3 were different, so numbers were standardized on 30 days.

Results

Description of the study population

Over the study period, 5,824 patients who were hospitalised with a diagnosis of psychoactive substance intoxication were included; among them 1,615, were under 30 years old and 4,209 were 30 years old and over. Each year, in young adults, mean age was about 23 years old, and a little older during lockdown at 25 years old. In adults 30+ mean age was about 48 years old and a little older from lockdown. Regardless of age, patients were more often males (around 60%), especially after the lockdown in young adults with 72% of males. Young adults hospitalised were mostly from the region of Bordeaux whereas adults 30+ were from Bordeaux city. Histories of hospitalisation related to psychoactive substance use were less often recorded in young adults during the pandemic period except during lockdown (28.9%) with comparative rates to the reference period. In adults 30+, the frequency of histories of psychoactive substance intoxication was stable over the study period with half of the patients concerned, and a little

decrease was observed during and after lockdown with respectively 45.1% versus 46.5 % (Table 1).

Table 1. Age-stratified characteristics of patients with psychoactive intoxication hospitalisations before and during the Covid-2019 pandemic period

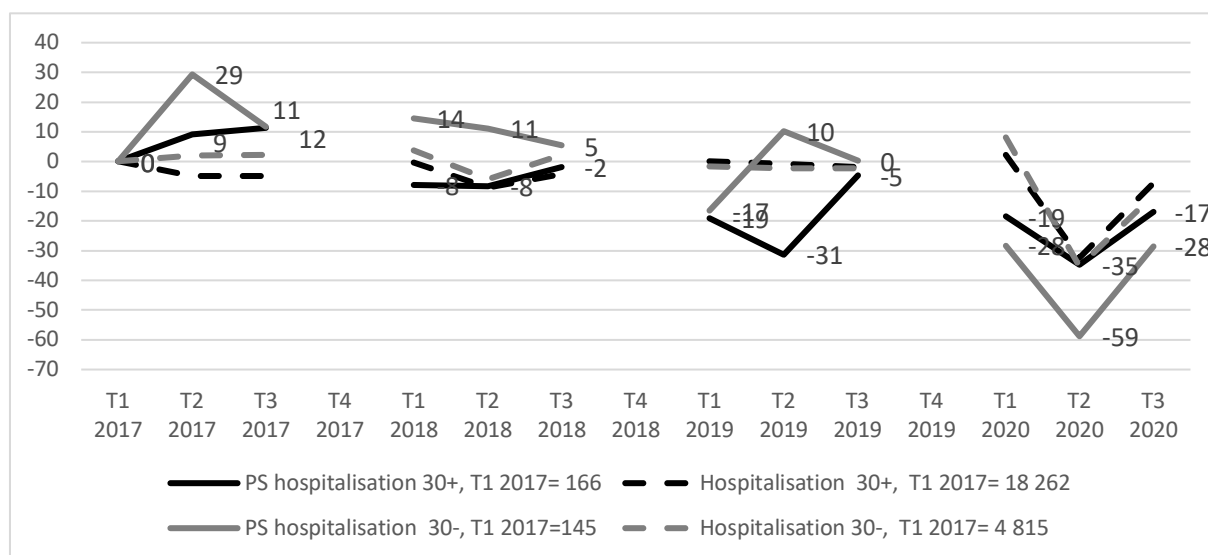
	Patients' ≤ 29 years old stay, n=718						Patients' > 29 years old stay, n=2,006					
	Reference period			COVID-19 pandemic period			Reference period			COVID-19 pandemic period		
	n= 450			n= 268			n= 1,101			n= 905		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
	(n=147)	(n=128)	(n=175)	(n=109)	(n=45)	(n=114)	(n=378)	(n=268)	(n= 455)	(n= 338)	(n= 195)	(n=372)
Sex (M) n (%)	83 (56.4)	78 (60.9)	101 (57.8)	64 (58.7)	25(55.6)	79(69.3)	228 (62.3)	210(63.3)	190(64.3)	180(53.3)	117 (60.0)	229 (61.6)
Age, mean (SD)	23 (0.2)	23 (0.2)	23 (0.2)	23 (3.4)	25 (3.8)	23 (3.3)	49 (0.8)	48 (0.8)	49 (0.2)	48 (13.5)	53 (14.4)	50 (14.2)
Living area												
Bordeaux	59 (40.1)	51 (39.8)	58 (33.1)	43 (39.4)	14 (31.1)	35 (29.4)	304 (80.6)	213 (79.1)	358 (78.5)	276 (81.7)	156 (80.0)	282 (75.8)
Aquitaine excluding Bordeaux	81 (55.1)	68 (53.1)	103 (58.9)	59 (54.1)	29 (64.4)	74 (64.9)	47 (12.4)	36 (13.7)	61 (13.5)	38 (11.2)	30 (15.4)	54 (14.5)
History of hospitalization related to psychoactive substance intoxication	33 (22.4)	35 (27.3)	48 (27.4)	23 (21.1)	13 (28.9)	24 (21.1)	200 (52.6)	138 (51.2)	240 (52.7)	175 (51.8)	88 (45.1)	173 (46.5)

T1: January 1st to March 16th; T2: March 17th to May 10th; T3: May 11th to July 31st

For the reference period, mean number of stays was calculated for T1, T2 and T3 on the basis of values recorded in 2017, 2018 and 2019 for each time period. Percentages associated were calculated on the basis of the mean number of stays recorded for each time period; For the pandemic period, incidence of stays recorded was presented for T1, T2 and T3 and percentage associated was calculated on the basis of the number of stays recorded for each time period.

Incidence and characteristics of the hospitalisations related to psychoactive substance intoxication during the Covid-19 pandemic

The frequency of hospitalisations for psychoactive substance intoxication was more strongly decreased in young adults during the pandemic period in comparison to the reference period with a decrease of 40% versus only less than 18% in middle-aged adults (Table 2). A far decrease was observed only during the lockdown and concerned both hospitalisations for all causes and hospitalisation for psychoactive intoxication. However, if this decrease in hospitalisations for psychoactive substance intoxication (-35%) was similar to all-cause hospitalisations (-32%), that was more striking in young adults with -59% versus -35% for all-cause hospitalisations (figure1).



T1: January 1st to March 16th; T2: March 17th to May 10th; T3: May 11th to July 31st

For each time period, the percentage of variation regarding stays incidence was calculated with regard to number of stays recorded at T1 2017. This analysis was carried out on general hospitalization and those involving SP intoxication in each age population.

Figure 2. Trends in of psychoactive hospitalisations for substance intoxication since first time-period of 2017 (%)

Regardless of the age and the period, the great majority of psychoactive substance users were admitted through the emergency unit. During the lockdown, 49% of psychoactive substance intoxication were identified as suicide attempts in young adult versus 34% in adults 30+. This suicide attempts rate observed in young adults was far higher than what was usually observed whereas suicide attempts rates were a little greater in adults 30+ but stable during the pandemic

period in comparison to the reference period. Among young adults, the number of transfer discharges was much higher each time during the pandemic period which was less striking in middle-aged adults. Transfers to psychiatry departments were most often reported during the lockdown with 36% versus 17% in young adults and with 27% versus 17% in adults 30+ during the same time of the reference period. The seriousness of hospitalisations increased from lockdown regardless of age with rates almost twice as much (Table 2).

Table 2. Age-stratified characteristics of psychoactive intoxication hospitalisations before and after the COVID-19 pandemic

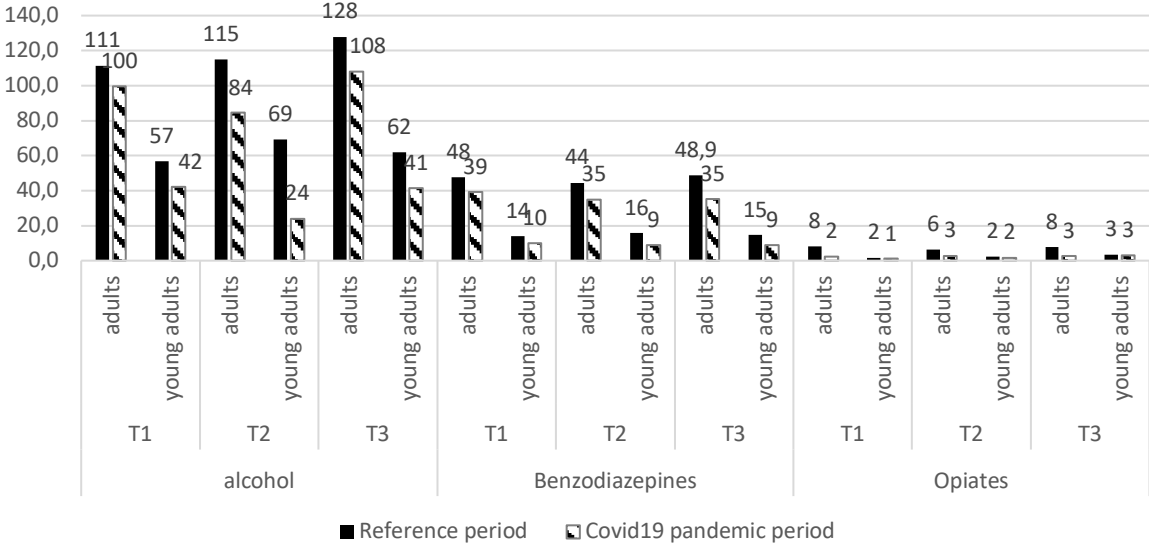
	Reference period			COVID-19 pandemic period			Reference period			COVID-19 pandemic period		
	n= 450			n= 268			n= 1,101			n= 905		
	T1 (n=147)	T2 (n=128)	T3 (n=175)	T1 (n=109)	T2 (n=45)	T3 (n=114)	T1 (n=378)	T2 (n=268)	T3 (n= 455)	T1 (n= 338)	T2 (n= 195)	T3 (n=372)
Admission mode, n (%)												
Home	3 (1.8)	4 (2.8)	6 (3.3)	5 (4.6)	1 (2.2)	5 (4.4)	27 (7.0)	17 (6.5)	28 (6.3)	25 (7.4)	24 (12.3)	31 (8.3)
Emergency	142 (96.8)	120 (93.8)	164 (93.7)	101 (92.7)	42 (93.3)	105 (92.1)	339 (89.7)	245 (91.2)	415 (91.1)	297 (87.9)	164 (84.1)	331 (89.0)
Transfert	2 (1.1)	4 (3.1)	5 (2.7)	3 (2.8)	2 (4.4)	4 (3.5)	12 (3.2)	6 (2.4)	12 (2.7)	16 (4.7)	7 (3.6)	10 (2.7)
Suicide n (%)	47 (32.0)	38 (29.4)	45 (25.7)	29 (27.0)	22 (49.0)	29 (25.4)	143 (37.9)	90 (33.8)	145 (32.0)	114 (33.7)	66 (33.8)	108 (29.0)
Severity criteria	20 (13.8)	19 (13.1)	26 (14.9)	18 (17.0)	10 (22.0)	39 (34.0)	71 (18.8)	46 (17.2)	84 (18.6)	63 (18.6)	65 (33.3)	131 (35.2)
Discharge mode, n (%)												
Transfert	32 (21.8)	26 (20.3)	44 (25.1)	81 (74.3)	25 (55.6)	77 (67.5)	123 (32.5)	84 (31.5)	132 (29.2)	127 (37.6)	71 (36.4)	123 (33.1)
Psychiatry	24 (16.6)	21 (16.7)	36 (20.8)	24 (22.0)	16 (35.6)	25 (17.4)	94 (22.8)	63 (17.2)	101 (31.3)	99 (29.3)	52 (26.7)	86 (23.1)
Home	114 (77.5)	101 (79.1)	130 (74.1)	28 (27.7)	19 (42.2)	36 (31.6)	249 (65.9)	181 (67.1)	317 (69.4)	206 (60.9)	117 (60.0)	236 (63.4)

T1: January 1st to March 16th; T2: March 17th to May 10th; T3: May 11th to July 31st

For the reference period, mean number of stays was calculated for T1, T2 and T3 on the basis of values recorded in 2017, 2018 and 2019 for each time period. For the pandemic period, incidence of stays recorded was presented for T1, T2 and T3.

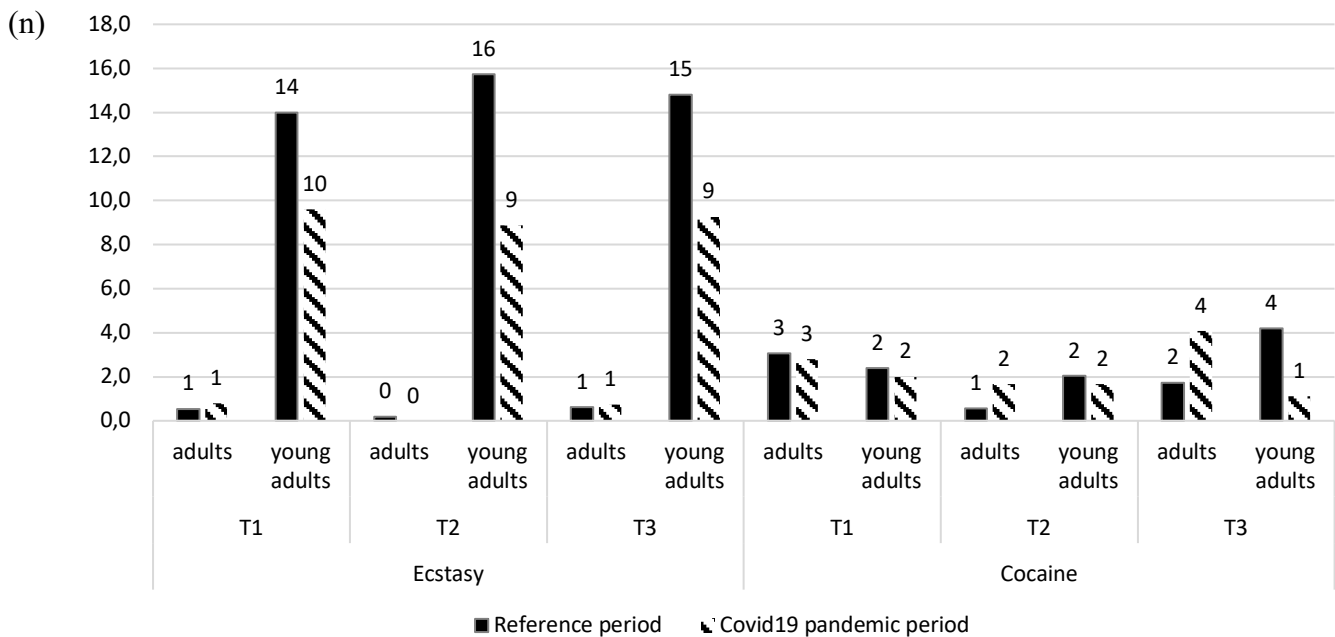
Of the 67 serious hospitalisations among young adults during the pandemic, almost half were related to a fight (n=14) or a road accident (n=19). After lockdown, number of admissions in the context of a road accident increased by a factor of 1.7 and fights, by a factor of 3 compared with pre-lockdown period.

Concerning substances involved in these intoxications, central nervous system depressants were more often reported than stimulants regardless of the period considered (Figures 2,3).



T1: January 1st to March 16th; T2: March 17th to May 10th; T3: May 11th to July 31st
 For the reference period, mean number of stays was calculated for T1, T2 and T3 on the basis of values recorded in 2017, 2018 and 2019 for each time period. For the pandemic period, incidence of stays recorded was presented for T1, T2 and T3.

Figure 2. Number of hospitalisations associated to alcohol, benzodiazepines and opiates per month (n)



T1: January 1st to March 16th; T2: March 17th to May 10th; T3: May 11th to July 31st

For the reference period, mean number of stays was calculated for T1, T2 and T3 on the basis of values recorded in 2017, 2018 and 2019 for each time period. For the pandemic period, incidence of stays recorded was presented for T1, T2 and T3.

Figure 3 Number of hospitalisations associated to cocaine and ecstasy intoxication for per month (n)

Alcohol was the first substance reported in psychoactive substance intoxication, followed by benzodiazepines. In general, numbers of hospitalisations were higher for alcohol and benzodiazepines in adults 30+ and stable in each period. Conversely, a strong decrease was observed for alcohol in young adults during lockdown with 24 hospitalisations versus 69 at the same time in the reference period while a little decrease was observed in young adults concerning benzodiazepines intoxication during lockdown with 9 hospitalisations versus 16 at the same time in the reference period. The number of hospitalisations for opiates was low and more important in adults 30+ whatever the period considered (figure 2). Stimulants represented in this study by ecstasy and cocaine presented very different profiles. Firstly, ecstasy was far more often involved in young adults' intoxications than in adults 30+ with respectively 45 versus 3 hospitalisations in the reference period and 28 versus 2 hospitalisations in the pandemic period. Conversely, cocaine involvement in intoxication was quite similar regardless of the age. Additionally, a far decrease in ecstasy intoxication was observed in young adults, especially

during lockdown with 9 versus 16 in the reference period that was not observed with cocaine with 2.0 versus 1.7 in the reference period. In 30+ adults, higher rates of cocaine intoxication were observed in comparison to usual rates during lockdown with a mean of 0.6 versus 1.7 hospitalisations, and after lockdown with a mean of 4.1 versus 1.7 hospitalisations. On the converse, the presence of cocaine was found during each period of the pandemic in young adults, especially after the lockdown with 1.1 hospitalisations versus 4.2 during the same time in the reference period (figure 3).

Discussion

This study highlighted a strong decrease in hospitalisations among psychoactive substance users, particularly in young adults and during the lockdown in the Bordeaux area; it was driven by a far decrease in hospitalisations in context of alcohol and ecstasy intoxication. Despite this reduction in incidence, the proportion of serious clinical states leading to hospitalisation increased during the COVID-19 pandemic, especially after the lockdown in young substance users. Concerning findings specifically associated with young adults during the COVID-19 pandemic, almost half of intoxications were identified in context of suicide attempts during the lockdown. After the lockdown, hospitalisations with seriousness criteria were mostly due to road accidents and fights.

To date, no detailed data were published about the health consequences of substance intoxication in young adults during the COVID-19 pandemic first year. However, the decrease in hospitalisations related to alcohol and ecstasy intoxications in young adults observed during the lockdown was consistent with the decrease in the use of these substances found by previous studies. A cross-sectional online survey conducted in 21 European countries between 24 April and 22 July 2020 found a decrease in alcohol use and especially binge drinking (14). A longitudinal cohort conducted in young Australian adults showed a 17% decline in alcohol use compared to February 2020 and a 35% decline in the rate of alcohol-related harms within the same period (15). In an European survey that included 10,600 responders with a mean age of 29 years old, use of ecstasy and cocaine was decreased during lockdown (16). That was due to fewer opportunities. A cross-sectional study conducted in Australians who usually used illicit stimulant at least monthly found that 70% of participants decreased their use of ecstasy from March 2020 because of social context changes. In this sample, the mean age was 24 years. Consistently with the present findings, cocaine use decrease was less often reported, only by half participants. Cocaine is classically presented with a high risk of addiction (17) and its

incidence of use might be at least partly independent of social context. In the same way, opiate use and overdoses during the pandemic in the USA did not decrease and the number of non-fatal opioid overdoses doubled, which is consistent with hypothesis that social use must have particularly decreased during lockdown in comparison to use associated to substance use disorder (18). In this study, the mean age of 42.2 years old was older than previous studies cited. Our results pointed to a higher proportion of young adults who had already been hospitalized for psychoactive substance intoxication during the lockdown period which highlighted that young adults with known addictive behaviours were particularly at risk of intoxication at that time. Thus, the far decrease in hospitalisations we found in psychoactive substance users during the COVID-19 pandemic, driven by a drop in alcohol and ecstasy intoxications, was probably linked to changes of social context and so to reduction of recreative substance use. A strong decrease found, in particular, during lockdown reinforces this hypothesis. In the same way, the drop in the number of hospitalizations of patients residing in the city of Bordeaux observed especially in younger one during the period of lockdown may reflect population flows out of the city. Indeed, they may have left the city and its associated social opportunities more easily because they are less home-dependent than middle-aged and older adults (e.g. family life, home ownership, job not affected by lockdown). In other terms, this study estimates that 40% of usual substance-related harms might be due to recreational use in young adult users in Bordeaux area. This result highlighted an important prevention target in this population for whom harm reduction of use is important and should focus on alcohol and ecstasy. A review of the literature on early intervention, harm reduction, and management of use problems in young people, has warned of the scarce data on effective intervention in this population (19). Intervention in social and festive contexts might be of interest.

Aside, a European survey reported a switch to alcohol and benzodiazepine use, mainly associated with boredom and anxiety after the implementation of COVID-19 lockdown measures (16). Hospitalisations were not more frequent in alcohol or benzodiazepines users during the pandemic, but benzodiazepines and alcohol were the psychoactive substances most found during hospitalisations in previous years.

Concerning intoxication context, the high proportion of suicide attempts should be interpreted with caution because this far increase in proportion reflected the strong decrease in the number of hospitalisations related to substance intoxication in this population. Similarly, the increase in the proportion of hospitalisations with seriousness criteria was probably biased by the fear

of COVID-19 contamination that led to avoid hospital care during the pandemic (20). After lockdown, the number of hospitalisations with seriousness criteria and of transfers to rehabilitation care should alarm on important consequences in terms of morbidity in this young population. Psychoactive substance and alcohol uses are well-known for being associated with road accidents and violence (21). The lockdown was associated in many studies with a far decrease in road accidents and violence (22–24) but, to date, no data was reported on accidental road and violence incidence immediately after lockdown. This sudden return to social life after a long period of deprivation could have been associated with risky behaviours, especially psychoactive substance use. In this study, the increase in hospitalisations related to all psychoactive substances intoxications observed during this period corroborated this hypothesis. Data is therefore needed to assess whether that period presented with a higher risk of road injuries before strengthening the monitoring of traffic and life safety policies after future lockdowns.

Limitations and Forces

Analyses were performed using a main university hospital database which allowed a large sample representative of the Bordeaux area. Data were coded by medical-trained staff, which guaranteed their validity. Incidence of hospitalisation may have been underestimated because of the exclusion of cannabis intoxication. In line with these results, cannabis intoxication could have been of interest for road accidents, as this risk is known to increase with cannabis exposure. A particular strength of this study lied in the precision of information recorded for admission indications through patient medical files. Psychiatric departments were not included, which could have underestimated the harm of psychoactive substance use. Finally, data available was limited to usual care practice and wide screening of psychoactive substances was rarely performed. If alcohol test was systematically performed, screening of other substances in the laboratory was less frequent and the determination of new synthetic products even less.

Conclusion

These data are of interest for health regional structures by identifying certain prevention targets that can minimize the serious consequences of psychoactive substance use among young people. In this way, recreational use of alcohol and ecstasy might be a major prevention target in young adult. Moreover, the increase in the incidence of hospitalisations with seriousness

criteria linked to fights and road accidents in substance users after lockdown revealed a potential new high morbidity concern among young people. Data on road accidents and violence during this period are therefore needed. If the exit of lockdown would present with a higher risk of injuries, a strengthening of traffic and life safety policies would allow avoiding health consequences.

Ethical concerns

This retrospective study complies with Frech Reference Methodology MR 004. The study was declared to the hospital's Data Protection

Fundings

Authors have no fundings to declare.

Conflict of Interest Statements

Authors have no conflicts of interest to declare

References

1. Mégarbane B, Oberlin M, Alvarez JC, Balen F, Beaune S, Bédry R, et al. Management of pharmaceutical and recreational drug poisoning. *Ann Intensive Care*. 2020 Nov 23;10(1):157.
2. Micallef J, Jouanjus É, Mallaret M, Lapeyre Mestre M. Détection des signaux du réseau français d'addictovigilance : méthodes innovantes d'investigation, illustrations et utilité pour la santé publique. *Therapies*. 2019 Dec 1;74(6):579–90.
3. Perino J, Ramaroson H, Ong N, Bezin J, Gilleron V, Daveluy A, et al. General hospital admissions in young and middle-aged people who use psychoactive substances: impact of Covid-19 lockdowns. *Int J Drug Policy*. 2023 Jun 8;104082.
4. Daveluy A, Miremont-Salamé G, Kostrzewa A, Couret A, Lacoïn L, Lecomte C, et al. Identification of abuse and dependence cases through a hospital database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Dec;21(12):1344–9.
5. de Léotoing L, Barbier F, Dinh A, Breilh D, Chaize G, Vainchtock A, et al. French hospital discharge database (PMSI) and bacterial resistance: Is coding adapted to hospital epidemiology? *Med Mal Infect*. 2018 Oct;48(7):465–73.
6. Quan H, Li B, Saunders LD, Parsons GA, Nilsson CI, Alibhai A, et al. Assessing validity of ICD-9-CM and ICD-10 administrative data in recording clinical conditions in a unique dually coded database. *Health Serv Res*. 2008 Aug;43(4):1424–41.
7. INSEE [Internet]. France, portrait social Édition 2019. Les jeunes de 18 à 29 ans. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4238379?sommaire=4238781>
8. O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 2:28–33.
9. Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Jul 1;200:95–114.
10. Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend*. 2012 Sep 1;125(1–2):8–18.
11. Karaca O, Ertaşkın A. Epidemiology of Self-poisoning with Drug in the Central Anatolian Region in Turkey. *Cureus*. 2020 Feb 12;12(2):e6962.
12. Wong KU, Baum CR. Acute Cannabis Toxicity. *Pediatr Emerg Care*. 2019 Nov;35(11):799–804.

13. Bouquet E, Pain S, Eiden C, Jouanjus E, Richard N, Fauconneau B, et al. Adverse events of recreational cannabis use reported to the French addictovigilance network (2012-2017). *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Oct;87(10):3925–37.
14. Kilian C, Rehm J, Allebeck P, Braddick F, Gual A, Barták M, et al. Alcohol consumption during the COVID-19 pandemic in Europe: a large-scale cross-sectional study in 21 countries. *Addict Abingdon Engl*. 2021 Jun 9;
15. Clare PJ, Aiken A, Yuen WS, Upton E, Kypri K, Degenhardt L, et al. Alcohol use among young Australian adults in May-June 2020 during the COVID-19 pandemic: a prospective cohort study. *Addict Abingdon Engl*. 2021 Jun 9;
16. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2020), Impact of COVID-19 on patterns of drug use and drug-related harms in Europe, EMCDDA Trendspotter briefing, Lisbon. EMCDDA. Impact of COVID-19 on patterns of drug use and drug-related harms in Europe. [Internet]. 2020. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/publications/ad-hoc-publication/impact-covid-19-patterns-drug-use-and-harms_en
17. Karila L, Zarmndini R, Petit A, Lafaye G, Lowenstein W, Reynaud M. [Cocaine addiction: current data for the clinician]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2014 Jan;43(1):9–17.
18. Ochalek TA, Cumpston KL, Wills BK, Gal TS, Moeller FG. Nonfatal Opioid Overdoses at an Urban Emergency Department During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2020 Oct 27;324(16):1673–4.
19. Stockings E, Hall WD, Lynskey M, Morley KI, Reavley N, Strang J, et al. Prevention, early intervention, harm reduction, and treatment of substance use in young people. *Lancet Psychiatry*. 2016 Mar;3(3):280–96.
20. Lange SJ, Ritchey MD, Goodman AB, Dias T, Twentyman E, Fuld J, et al. Potential Indirect Effects of the COVID-19 Pandemic on Use of Emergency Departments for Acute Life-Threatening Conditions - United States, January-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 26;69(25):795–800.
21. Lindenbaum GA, Carroll SF, Daskal I, Kapusnick R. Patterns of alcohol and drug abuse in an urban trauma center: the increasing role of cocaine abuse. *J Trauma*. 1989 Dec;29(12):1654–8.
22. Jacob S, Mwangiru D, Thakur I, Moghadam A, Oh T, Hsu J. Impact of societal restrictions and lockdown on trauma admissions during the COVID-19 pandemic: a single-centre cross-sectional observational study. *ANZ J Surg*. 2020 Nov;90(11):2227–31.

23. Calderon-Anyosa RJC, Kaufman JS. Impact of COVID-19 lockdown policy on homicide, suicide, and motor vehicle deaths in Peru. *Prev Med.* 2021 Feb;143:106331.
24. Rhodes HX, Petersen K, Biswas S. Trauma Trends During the Initial Peak of the COVID-19 Pandemic in the Midst of Lockdown: Experiences From a Rural Trauma Center. *Cureus.* 2020 Aug 17;12(8):e9811.

Suppléments

T403	Méthadone intoxication
T401	Héroïne intoxication
T402	Other opiates intoxication (including morphine tramadol and codeine)
F110	Mental and behavioral disorders related to acute opioid intoxication
T404	Intoxication by other synthetic narcotics (including buprenorphine)
T405	Cocaine intoxication
F140	Mental and behavioral disorders related to cocaine use
T424	Benzodiazepines intoxication
T436	Psychostimulant intoxication with abuse potential (including amphetamine and ecstasy)
F100	Acute alcoholic intoxication
F140	Mental and behavioral disorders related to acute cocaine intoxication
T51	Toxic effect of alcohol

3.5.3 Discussion des principaux résultats

Cette étude réalisée sur les données du CHU de Bordeaux a permis de décrire précisément les caractéristiques des hospitalisations survenues avant et après la pandémie de COVID-19 chez les jeunes adultes à Bordeaux, plus grande ville de Nouvelle-Aquitaine. Par l'identification de certaines cibles de prévention qui peuvent minimiser les conséquences graves de la consommation de SPA chez les jeunes, ces données sont d'intérêt pour les structures régionales de santé.

Parmi les résultats clés, cette étude a mis en évidence :

- Une nette diminution des hospitalisations liées à l'intoxication aux SPA, principalement due à une nette réduction des intoxications à l'alcool et à l'ecstasy/MDMA ;
- Une proportion élevée de tentatives de suicide pendant la période du confinement tandis que le déconfinement était d'avantage associé à des rixes et des accidents de la voie publique.

La diminution des hospitalisations survenues dans un contexte d'intoxication par des SPA durant les confinements de la période de la pandémie de COVID-19 à Bordeaux, serait attribuable à la diminution des opportunités d'usage de SPA dans un contexte « social » en raison de la fermeture des bars, salles de concert, boîtes de nuit par exemple. Ainsi, la diminution des hospitalisations dans un contexte d'intoxication impliquant l'ecstasy/MDMA et l'alcool par rapport aux incidences habituellement observées en dehors de cette période, mets en avant les conséquences graves pour la santé de l'usage récréatif de ces substances chez les jeunes adultes. L'usage récréatif de l'alcool et de l'ecstasy pourrait être une cible majeure de prévention chez les jeunes adultes à Bordeaux.

L'augmentation de la gravité de ces hospitalisations, souvent associées aux accidents de la voie publique et aux rixes durant la période suivant la fin du confinement était associée à une morbidité élevée. Ces résultats interrogent sur la rémanence de ces spécificités dans le temps.

Enfin, dans cette étude, les sujets hospitalisés pendant les confinements présentaient davantage d'antécédents psychiatriques. Il est possible que les personnes qui ont poursuivi leurs consommations pendant les confinements présentent plus fréquemment des troubles liés à l'usage et nécessiteraient une approche spécifique de prévention. Il apparaît donc pertinent de

décrire les prévalences d'usage et leurs conséquences chez les jeunes adultes ayant un trouble psychiatrique.

3.6 Impact de la consommation de cannabis sur les réadmissions en hospitalisation complète en psychiatrie à Bordeaux

3.6.1 Résumé de l'article

Introduction

Les troubles psychiatriques sont associés à l'utilisation de SPA et aux troubles de l'usage de substances. Cette étude visait à évaluer le risque de réadmission complète en service de psychiatrie associé à l'utilisation de cannabis chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 29 ans) hospitalisés pour un trouble bipolaire ou psychotiques, ainsi qu'à décrire l'utilisation de SPA et les troubles de l'usage de substances dans cette population.

Méthode

Cette étude de cohorte historique a suivi 200 adultes âgés de 18 à 29 ans atteints de troubles psychotiques ou bipolaires, depuis leur sortie d'une hospitalisation en psychiatrie à temps plein en 2017 (hospitalisation de référence) jusqu'au 31 mai 2023. La source de données était les dossiers médicaux hospitaliers. Des modèles de régression de Cox ont été réalisés pour évaluer l'association entre l'utilisation de cannabis au moment de l'hospitalisation de référence et la réadmission complète à l'hôpital psychiatrique au cours de l'année suivant la sortie.

Résultats

Deux-cents patients ont été inclus, avec un âge moyen de 24 ans (écart type 3,4) et 47% d'hommes. Sans tenir compte de la consommation de tabac et d'alcool, 58 % d'entre eux avaient déjà utilisé des SPA au cours de leur vie, et 44% en utilisaient au moment de l'hospitalisation de référence. Le cannabis était la substance la plus consommée après le tabac et l'alcool, à la fois au cours de la vie et au moment de l'hospitalisation de référence, avec des taux de 58 % et 43 % respectivement, suivi de la cocaïne (17% et 6%) et de l'ecstasy (15% et 5%). L'utilisation de cannabis au moment de l'hospitalisation de référence n'a pas exposé à un risque accru de réadmission en psychiatrie au cours des douze mois suivant la sortie (HR 1,6 ; IC95% 1,0-2,5). Cependant, ce risque était fortement augmenté au cours du premier mois suivant la sortie, avec une augmentation de (HR 2,8 ; IC95% 1,3-5,9) et il diminuait nettement à partir de trois mois de suivi (HR 1,9 ; IC95% 1,1-3,3) pour atteindre un risque non significatif à 6 mois.

Conclusion

La consommation de cannabis chez les jeunes adultes âgés de 18 à 29 ans atteints de troubles psychotiques et bipolaires a augmenté le risque de réadmission complète en hôpital psychiatrique au cours des trois premiers mois suivant la sortie. Dans cette population, la consommation de cannabis devrait être prise en compte lors de la préparation de la sortie d'hospitalisation et de la stratégie de soins ambulatoires.

3.6.2 Article: *Readmission to psychiatric units and cannabis use: a retrospective study in young adults with bipolar and psychotic disorders*

*Perino J, Daveluy A, Truong-Bastos A, Miremont F, Fatseas M, Tournier M.
Readmission to psychiatric units and cannabis use: a cohort study in young adults with bipolar and psychotic disorders (en cours de finalisation)*

Abstract

Introduction

Psychiatric disorders are associated with psychoactive substance (PS) use and use disorders (SUD). This study aimed to assess the risk of readmission in psychiatry department associated with cannabis use in young adults (aged 18-29) with bipolar, schizophrenic or psychotic disorders and to describe all PS use reported in the patient medical file and SUD in this population.

Method

This historical cohort study followed-up 200 adults aged 18-29 years old with psychotic or bipolar disorders, from the discharge of a full-time psychiatric hospitalization in 2017 (index hospitalization) until 2023, May 31st. Data source was hospital medical file records. Cox regression models were performed to assess the association between cannabis use during the index hospitalization and readmission to psychiatric hospital over the year following discharge.

Results

Two-hundred patients were included with average age of 24 years old (SD 3.4) and 47% of males. Without considering tobacco and alcohol use, 58% of them had a lifetime use of PS considered as cannabis, opiates, ecstasy/ amphetamines, nitrous oxide, poppers, cocaine, crack, ketamine and others, and 44% a current PS use at time of index hospitalization. Cannabis ranked first both during lifetime and at time of index hospitalization with 58% and 43%, respectively, followed by cocaine (17% and 6%) and ecstasy (15% and 5%). Cannabis use at time of index hospitalization did not expose to an increased risk of psychiatric readmission during the twelve months following discharge (HR=1.6; CI95% 1.0-2.5). However, this risk was highly increased during the first month following discharge with a 2.8-fold increase; it fell sharply from the third month onwards (HR=1.9; CI95% 1.1-3.3) to reach a non-significant risk at 6 months.

Conclusion

Cannabis use in 18-29 aged cannabis users with psychotic and bipolar disorders enhanced the risk of rapid psychiatric readmission within the first 3 months following discharge and should be taken into account when preparing discharge and the outpatient healthcare strategy.

Keywords. Patient Readmission; Psychotic Disorders; Young Adult; Cannabis; Hospitalization; Bipolar Disorder;

Introduction

Young adults were recently identified as a risky population for psychoactive substance (PS) use because of high PS use prevalence, the first one being cannabis after alcohol and tobacco (1–3). Aside, patients with psychiatric disorders are at higher risk for PS as they can be used as self-medication through minimizing certain psychiatric symptoms (*e.g.* alcohol use in anxiety disorders) and can triggering psychiatric disorders (*e.g.* cannabis triggering schizophrenia) (4–7). Recently, a study reported a high prevalence rate of psychiatric disorders in young adults admitted to general hospital in the context of acute PS use during the COVID-19 pandemic period, while the incidence of such hospitalizations decreased by 40% in this young population. This was not found in middle-aged and older adults (8). Despite their vulnerability, there is yet no data on the specific prevalence of PS use in young adults with psychiatric disorders and data on level of PS use and its health consequences are needed in this population. One of the serious health consequences is the readmission to psychiatric units after discharge that reflect a worsening of the psychiatric state. In this way, the “Revolving Door Phenomenon” patients which refer to a subpopulation with chronic mental illness who are frequently readmitted to psychiatric units was previously studied. Several risk factors such as young age, number of previous hospitalizations and SUD have been identified as predictive factor of this hospital burden (9–11). Aside from the SUD, simple use of PS may worsen mental health as for cannabis which is widely used in young adults and known as a prognostic factor of psychiatric disorders and impact recovering through pharmacological properties, non-adherence or medication interactions (12,13).

This study aimed to assess the risk of readmission in psychiatry units over time according to current cannabis use at admission in young adults hospitalized for bipolar or psychotic disorders and to describe prevalence of PS use in this population.

Method

Data source

This study was conducted through information recorded in patients’ electronic medical files collected in the database of the hospital Charles Perrens (Bordeaux, France). This public hospital includes university and non-university departments. It serves an urban and semirural geographical area of 840,000 inhabitants, including 80,000 students. With an active list of

26,677 patients and 469 inpatient beds distributed across a variety of care services, it is an interesting source of information for research on the psychiatric population.

Study design and study population

This historical cohort study included the 200 first young adults meeting the inclusion criteria who were hospitalized since 2017, January 1st: (i) being young adult defined by the National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE) as person aged between 18 years and 29 years old (14); (ii) being full-time hospitalized over the study period; and (iii) receiving health care for bipolar or psychotic disorders. Bipolar and psychotic disorders were identified through PMSI codes recorded in the hospital database. Patients included in the study were followed up between 2017, January 1st and 2023, May 31st. The index hospitalization was the first full-time hospitalization that occurred since 2017, January 1st. The index date was the discharge date of index hospitalization. Patient with no information available after index hospitalization were excluded.

Main data

Current cannabis use, *i.e.* reported at time of the index hospitalization admission, was considered as current cannabis use before hospitalisation whatever the frequency and the quantity used or the diagnosis or not of SUD. The main event was full-time readmission to a psychiatric hospital, whatever the reason, over the study period. Time to readmission was defined as the time between discharge from the index hospitalization and the date of first full time hospitalization readmission. Only the first readmission was considered.

Collection of data

Data were collected through medical file records through the completion using a tailored questionnaire build on the Epi info® software. This questionnaire recorded information for each patient on the following data: (i) sociodemographic characteristics: age, sex, education level (uneducated, secondary school, highschool, student), adoption in childhood (yes/no), family relationship (conflict, normal); (ii) patients medical history: psychiatric diagnoses (bipolar disorders, schizophrenia or other psychotic disorders), duration of the disorder (in years), previous psychiatric hospitalization(s) (yes/no), history of at least four hospitalizations the previous two years (yes/no), history of non-psychiatric disease (yes/no), history of suicide attempt (yes/no), psychiatric symptoms (aggression, anxiety, depressive symptoms) and mental retardation (yes/no); (iii) index hospitalization characteristics: admission mode (voluntary or

compulsory, i.e. at the request of a third party or of the administrative authorities), discharge mode (voluntary or compulsory outpatient care, or against medical advice that is only possible for voluntary hospitalizations), protective measure (none, guardianship, maintenance of justice), toxic urinary testing; (iv) PS use characteristics (included cannabis, opiates, ecstasy/ amphetamines, nitrous oxide, poppers, cocaine, crack, ketamine and others) : type(s) of product, use frequency (daily, between daily and monthly, monthly and less frequently), PS lifetime use (the patient ever used PS at least once or did not), current use (use of the concerned PS at time of the index hospitalization or not), diagnosis of SUD (yes/no), current specialized addiction healthcare (yes/no), polyuse defined as the current use of at least two PS except tobacco and alcohol use (yes/no), frequency of cannabis use if any (daily, between daily and monthly, monthly and less frequently), duration of cannabis use (new or not); (v) information collected at time of readmission: adherence to the treatment (good, partial, poor as estimated by the clinicians). History of four hospitalizations was recorded as this is one of the definitions of the revolving door phenomenon (15). Cannabis, ecstasy, cocaine, ketamine, crack and opiates were considered separately. The other drugs reported were considered together as a group “other”, including popper and nitrous oxide, because of scarce information on these PS in the medical file records.

Statistical analyses

Patient and hospitalization characteristics were described using number and proportion for qualitative variables and means and standard deviation for quantitative ones. Descriptive analysis of PS use prevalence was performed in terms of number and percentage. Multivariate Cox regression models were performed to assess the associations between the occurrence of readmission the year following the index hospitalization and current cannabis use (at time of index hospitalization). Variables included in the Cox regression model were sex, age, history of psychiatric and non-psychiatric disorder, adoption, education level, family relationship quality, and polyuse and were selected according to literature information. Sensitivity analyses were performed to assess this association over the first one, three- and six-months following index hospitalization. Statistical analyses were carried out using SAS software (version 9.4).

Ethical considerations

This work was conducted in compliance with the French Regulation (MR005). Because this was a retrospective study using an anonymized database and had no influence on patient care, ethics committee approval was not required.

Results

In this study, 200 patients were included with a mean age of 24 (SD 3.4) years old and 47% of male. Most patients had no specific protective measure (91%). For 65% of them, normal family relationships were reported while conflicts were present for 27%. Education level was mostly post graduate studies (38%) and high school diploma level (36%). Concerning medical comorbidity, 22% of them had a non-psychiatric disease. Psychiatric disorder requiring hospitalization was mainly a bipolar disorder (62%), while main symptoms were aggression (61%) and anxiety (52%). Among this sample, 37% of young adults had an history of suicide attempt and 63% had previously been hospitalized in psychiatry. At index hospitalization, toxic urinary screening was performed in only 30% of cases.

Prevalence of PS use

More than half of young adults included in this study were tobacco smokers (53%), amongst near quarter smokes more than 10 cigarettes by day). Alcohol users represented half of the sample (n=99); most of them used alcohol less than monthly (46%) while only 10% used it daily (Table 1).

Table 1. Psychoactive substances use profile at index hospitalization, (n=200)

Current Psychoactive substance use information	n	%
Tobacco		
Current use	106	53
>10 cigarettes by day	25	24
Missing	9	4.5
Alcohol use		
Montly	14	14
Less than monthly frequent	46	46
Daily	11	11
Between daily and monthly	24	24
Missing	8	8
Psychoactive substance use (without alcohol and tobacco)	87	44

Cannabis use	86	99
Montly	4	5
Less than monthly	7	8
Daily	58	67
Between daily and monthly	9	10
Missing	8	9
Polyuse (without alcohol and tobacco)	25	13
Substance use disorder		
Yes	74	37
Missing	48	24
Addiction healthcare		
Yes	23	12
Missing	66	33

Excluding tobacco and alcohol use, wide exposure to PS was found in this population, with 124 (58%) young adults who ever used PS during lifetime and 87 (44%) with current use at time of index hospitalization. Cannabis was the first PS used both during lifetime and currently, with prevalence rates of 58% and 43% respectively, followed by cocaine (17% and 6%) and ecstasy (15% and 5%). Among current cannabis users, 67% were daily users. Opiates, Ketamine and crack were far less often used over lifetime and their current use was scarce at time of index hospitalization. Nevertheless, among these PS, opiates were the ones to which patients were most often exposed over their lifetime (Figure 1).

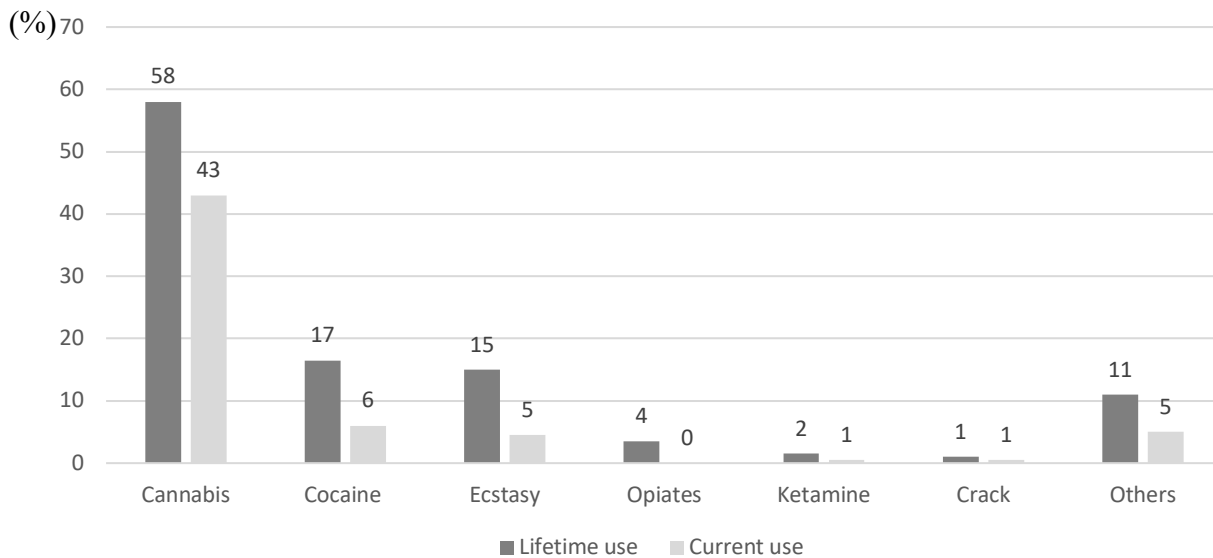


Figure 1. Prevalence of psychoactive substances use in the study sample over life and at index hospitalisation (n = 200)

In this sample, 13% of young adults were polyusers, 37% had a SUD diagnosis while only 12% received addiction healthcare. However, information on SUD and addiction healthcare were often missing in 24% and 33% of cases respectively (Table 1).

Readmission risk according cannabis use

We included in the Cox regression model analysis 187 patients, 95 of whom had a full-time hospitalization readmission the year following index hospitalization with a median delay of 95 days [IQR 1-3: 15; 349] since the discharge.

Patients who currently use cannabis were more often adopted in childhood and were less often student. Time delay between previous hospitalization and index hospitalization was shorter in these patients than in cannabis non-users (17.9 versus 19.7 months) and readmission rate was higher (74.4% versus 66.1%). Good adherence to the treatment was higher in non-users (52,7% versus 42,2%) while poor adherence concerned 17,2% of cannabis users versus only 9,5% of others. Diagnosis of schizophrenia or psychotic disorders was more recent in current cannabis users. Voluntary admissions were less often reported in current cannabis users, while compulsory outpatient care and discharge against medical advice were more reported (Table 2).

Table 2. Patient's characteristics regarding cannabis frequency of use

	Current cannabis user (n=86)		No current cannabis user (n=114)	
	n	%	n	%
Mean age (std)		23.5(3.3)		24.3(3.4)
Time between the previous psychiatric hospitalization (months)(n=123)		17.9(16.9)		19.7(34.4)
Readmission during the follow-up period	64	74.4	74	66.1
Median readmission delay (days) [Q1-Q3]		82 [12-376]		126 [18-294]
Adherence				
Missing	23	35.9	17	23.0
Good	27	42.2	39	52.7
Poor	11	17.2	7	9.5
Partial	9	14.1	5	6.8
Age of disease (mois)				
Bipolarity (mean. std)		44.1 (59.6)		41.9(42.4)
Schizophrenia (mean, std)		38.2 (30.1)		45(40.0)
Male gender	48	55.8	45	40.2
History of hospitalisation in psychiatry unit	51	59.3	74.0	66.1
Minimum four hospitalisations during the two previous years	13	15.1	27	24.1
Adoption in childhood	12	14.0	10	8.9
History of suicide attempt	32	37.2	42	37.5
Relation to parents				
No relation	6	7.0	10	8.9
Conflict	23	26.7	30	26.8
Normal	57	66.3	74	66.1
Education level				
Missing	4	4.7	4	3.6
Uneducated	1	1.2	3	2.7

Highschool	34	39.5	38	33.9
Secondary school	22	25.6	18	16.1
Student	25	29.1	51	45.5
Psychiatric disease				
Bipolarity	54	62.8	70	62.5
Psychotic disorder and schizophrenia	32	37.2	44	39.3
Somatic disease	17	19.8	27	24.1
Neuropsychiatric comorbidities				
Anxiety	38	44.2	65	58.0
Agressivity	55	64.0	67	59.8
Depression	33	38.4	53	47.3
Mental retardation	5	5.8	8	7.1
Admission mode				
ASPDRE	6.0	7.0	2.0	1.8
ASPDT	42.0	48.8	40.0	35.7
Libre	38.0	44.2	72.0	64.3
Discharge mode				
Compulsory outpatient	54	62.8	37.0	33.0
Discharge against medical advice	7	8.1	4	3.6
Voluntary outpatient	55	64.0	73	65.2

After adjustment for covariates, current cannabis use at time of index hospitalization did not expose to an increased risk of being readmitted during the twelve months following discharge (HR=1.6; 95%CI 1.0-2.5). Quality of family relationships was associated with readmission independently from cannabis use (HR=2.1; CI95% 1.4-3.1), as well as non-psychiatric comorbidity (HR=1.7; CI95% 1.1-2.6) and psychiatric hospitalizations' history (HR=1.6; CI95% 1.1-2.3) (Table 3).

Table 3. Cox regression for readmission patient at 1 year. (n=187)

Variable	Univariate			Multivariate		
	HR	CI95%inf	CI95%sup	HR	CI95%inf	CI95% sup
Cannabis use at index hospitalisation	1.2	0.8	1.8	1.6	1.0	2.5
Age	1.0	1,0	1.1	1.0	1,0	1.1
Male gender			ref			ref
Female gender	0.8	0.5	1.2	0.9	0.6	1.2
History of psychiatric hospitalisation	2.0	1.3	3.1	2.1	1.4	3.2
Adoption	1.2	0.7	2.2	0.8	0.4	1.4
Somatic comorbidity	1.7	1.1	2.6	1.5	1.0	2.3
No education			ref			ref
Baccalaureate	0.6	0.2	2.0	0.7	0.2	2.1
Highschool	1.0	0.3	3.3	0.9	0.3	2.7
University	0.6	0.2	1.9	0.7	0.2	2.0
Surrounded			ref			ref
No surrounded	2.1	1.4	3.1	2.2	1.4	3.2
Polyuse	0.9	0.5	1.7	0.7	0.4	1.2

Treatment adherence and cannabis use in readmitted patient (n=101) were not often recorded in medical files with 28% and 48% of missing information respectively. When available, current cannabis use at time of readmission was decreased in 11% of cannabis users, while it was reported stable in 15% and increased in 12%, information was not available for others. Half of all patients who were readmitted reported good adherence to medication treatment (50%) against 11% with poor adherence.

Regarding Kaplan Meier estimates, the frequency of readmission was higher in current cannabis users than in non-users over the first 6 months following index hospitalization discharge and it decreased over time (Figure 2).

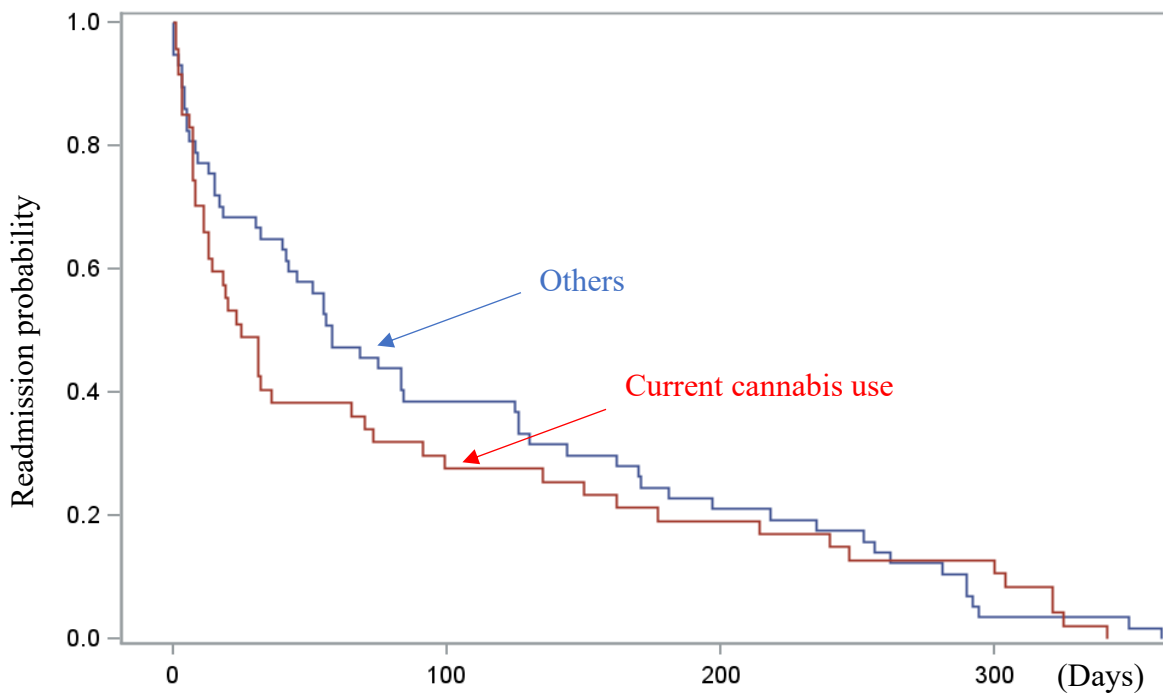


Figure 2. Kaplan meyer estimates of patient’s time readmission according their use of cannabis (n=187)

The sensitivity analyses showed a 2.8-fold increase in readmissions during the first month, although it fell sharply when considering the first three months (HR=1.9; CI95% 1.1-3.3) to reach a non-significant association when considering the first six months (HR = 1.3; CI95% 0.8-2.2) (Figure 3). Patients with readmission within the first month after discharge (n=44) presented with higher rate of PS use than all others (52% versus 41%) and lower rate of addiction healthcare (6,8% versus 12,8%).

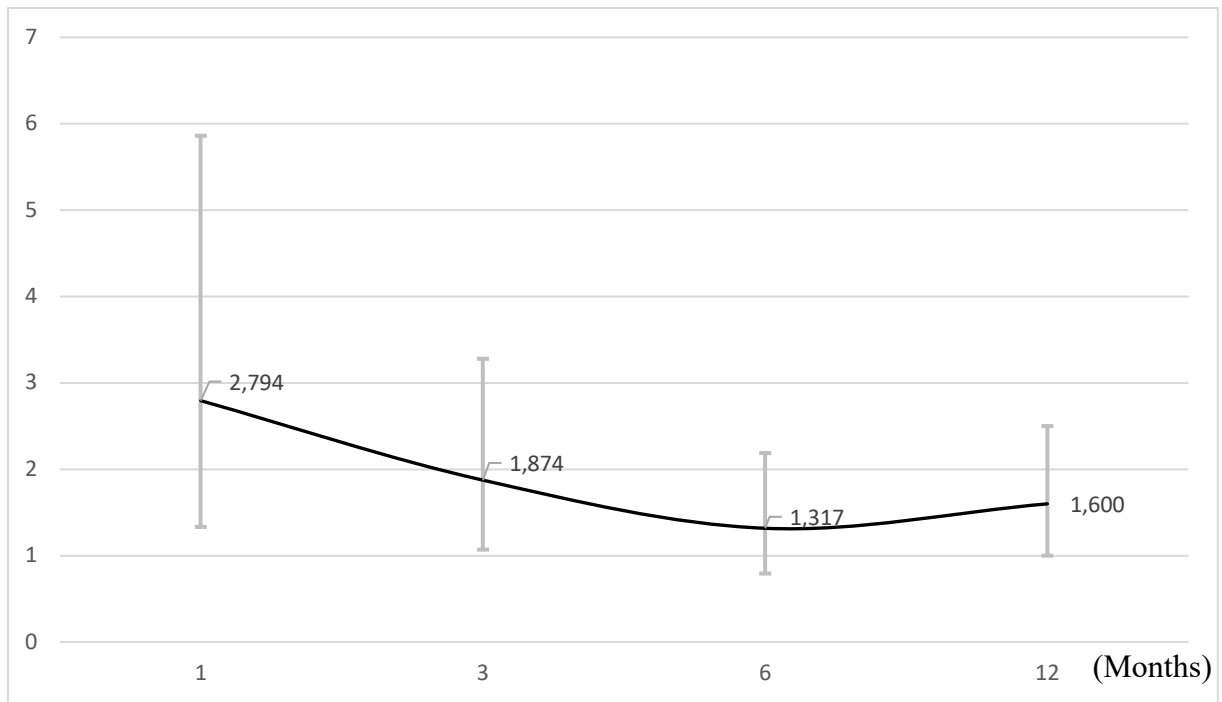


Figure 3. Risk of readmission at one, three, six and twelve months in patients who currently use cannabis

Discussion

The main finding of the study was that current cannabis use was associated with an early readmission to psychiatric hospital, within the first three months following discharge, in young adults with psychotic or bipolar disorders. This association was strongest the first month and decreased over time. Broad exposure to PS was found in this population with early readmission, with a more risky use profile with respects to frequency and type of PS and low rate of specialized addiction healthcare. More generally, PS use in psychiatric inpatients was more frequent and more serious than usually found in the young general population or in students.

Prevalence of psychoactive substance use

Despite students were well represented in our sample (38%), this study found some striking differences in comparison to previous data published concerning French students. Almost half of inpatients smoked tobacco, which is far much higher than that was described in French students or the young general population, with only three out of ten smokers previously reported in these populations (3,16). In addition, the smoking rate over 10 cigarettes by day was also higher with quarter of inpatients versus 7.34 % of student who reported such level of use (3). These findings are even higher than prevalence previously reported in patients with psychiatric disorders with 34.8% of current smoker (17). While cannabis was the third PS used during lifetime after tobacco and alcohol with similar lifetime use prevalence rates as students (3), nearly half of our sample reported current use versus 35% of students and 16.1% of people aged 25-34 years in France (3,18). Nearly a third of inpatients used cannabis daily, which is alarming in comparison to the 2.7% daily users in the people aged 25-34 years old in France (3,18). Even though lifetime and current cocaine use ranked forth as in general population, current use was two-fold higher in psychiatric inpatients (6%) than use over the last year found in students (3%) and in the people aged 25-34 years (3.4%) in France (3,19). Although polyuse was as frequent in inpatients as in students, it is noteworthy that nitrous oxide and poppers which represented the main PS association found in French students were hardly reported in medical files and in the hospital database. All these results reflected vulnerability for PS use in patients with psychotic or bipolar disorders in which SUD must be assessed when PS use is reported. Early intervention focused on PS use and especially cannabis use could be of interest in this population. A review of prevention and early interventions in young people recommended skills training on PS instead of social norms and brief interventions (20). In this young population with good education level (More than half of the current cannabis users in our sample had a high school or higher education level), the usefulness of digital applications should be explored,

even though their effectiveness must be further assessed for illicit drug use (21,22). It is therefore important to implement specific prevention measure in this population and to rise addiction care for these patients, particularly during inpatient psychiatric care. Toxicologic screening might be essential regarding the growing part of synthetic cannabinoids particularly known as deleterious on the psychiatric health and the worrying exposition to cannabis in this population (23).

Readmission rate and cannabis use

To date, available data on the association between cannabis use and hospital readmission concerned an older population and did not assess its time trends. A recent study performed among 370 patients hospitalized in a unit of involuntary care highlighted a 2.29-time higher risk of readmission the year following discharge in cannabis users while another study did not find a higher risk of readmission the 30-days following discharge (24,25). In the present study, current cannabis use was not associated with hospital readmission when considering the whole year following discharge. However, the association was strong within the 3 months following discharge and appeared to be maximal during the first month with a 2.8-fold increased risk. This result could be of utmost importance regarding the management strategy for these patients, both when preparing the hospital discharge and after discharge from hospital. Healthcare needs to be tailored, focused on current cannabis users, especially within the first month following discharge. Other associated risk factors such as history of psychiatric hospitalization, non-psychiatric comorbidity and poor relationships with parents were consistent with previous data on the risk of readmission in psychiatric patients (26,27). Despite that data on treatment adherence level were often missing, our results suggest a weaker adherence in current cannabis users in comparison to other which can play a key role in the readmission. This hypothesis is consistent with the results of a recent study which has found that cannabis use disorder was significantly 1.43 more associate with nonadherence in patient with bipolar disorders (13). Therapeutic education in young adult with bipolarity, schizophrenia or other psychotic disorders reported current cannabis use seemed therefore important to optimize their care. In this way, effect of transitional intervention defined as intervention for whom goals were to assist in the successful transition from in-patient to out-patient care was study in psychiatric patients and has proven good efficacy on early psychiatric readmission rate when performed at pre-discharge, post-discharge and/or bridging components (28). Aside, several studies found that social support plays an important role in readmission and should be another important target of healthcare which is consistent with our results. However, post hoc analysis on psychosocial

post-discharge intervention that such intervention had no positive effect on mental functioning nor rate and duration of readmission and interestingly could have negative effect especially on social support appreciation in young adults, in single patients and in patients with SUD, which are characteristics often found in our sample (29,30).

Limit and strengths

Limited number of patients were included in our study which may have reduced statistical power and prevented detection of a significant association within the year following discharge. However, findings highlighted the importance of the first three months following discharge and of early intervention in current users of cannabis. Moreover, the sample size did not allow to perform analyses according to the type of mental illness and this could be further explored in future studies. Prevalence data might be underestimated because they were dependent of information recorded by the clinicians in the medical file and of patients reports; in addition, urinary toxicological screening was rarely performed and might lead to false negative results after 24-72 hours for some PS. These elements pointed to an underestimation of the use prevalence, as for nitrous oxide or poppers for which high use prevalence was reported in young adults. However, using medical file records allowed to have precise information on PS and patient's characteristics and likely underestimation involved little impact on our conclusion regarding the high PS exposure found in the sample. Treatment adherence and addiction healthcare were poorly noticed in the medical files, which did not allow to take them into account in the statistical analyses. Despite repartition of cannabis use frequency has shown a high representation of daily cannabis users, an important limit of this work lies in the heterogeneity of the "current cannabis users" category, which covers many levels of use. In this category, young adult with SUD was considered with others even though they are intrinsically more at risk of being hospitalised (26). Finally, our study was monocentric and could be not representative of all French young adults with such psychiatric disorders. Finally, readmission could be linked to the care organization of the hospital and could be different in another hospital. Despite these limitations, we believe that this work makes a valuable contribution to the literature by providing first prevalence information on the PS use in this population and by suggesting that the readmission risk associated to cannabis use might be time-dependent.

Conclusion

The 2.8-time increased risk of being readmitted within the first month following hospital discharge in current young adults' cannabis users with psychotic and bipolar disorders should

be taken into account in the outpatient care strategy. In addition, their high exposure to PS, particularly cocaine and cannabis, makes them a priority population for risk minimization and prevention measures.

References

1. EMCDDA. Rapport Européen sur les drogues. Tendances et évolutions. [Internet]. 2022. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/14644/20222419_TDAT22001FRN_PDF.pdf
2. UNODC. Rapport mondial sur les drogues - Tableau général de la demande et de l'offre de drogues [Internet]. 2022. Report No.: 2. Available from: https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_2_french.pdf
3. Perino J, Tournier M, Mathieu C, Letinier L, Peyré A, Perret G, et al. Psychoactive substance use among students: A cross-sectional analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022 Feb 22;
4. M Lejoyeux. Facteurs psychopathologiques impliqués dans les addictions. In: *Addiction*. 2nd ed. Elsevier Masson;
5. Vaucher J, Keating BJ, Lasserre AM, Gan W, Lyall DM, Ward J, et al. Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Mol Psychiatry*. 2018 May;23(5):1287–92.
6. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull*. 2016 Sep;42(5):1262–9.
7. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull*. 2008 Nov;34(6):1111–21.
8. Perino J, Ramaroson H, Ong N, Bezin J, Gilleron V, Daveluy A, et al. General hospital admissions in young and middle-aged people who use psychoactive substances: impact of Covid-19 lockdowns. *Int J Drug Policy*. 2023 Jun 8;104082.
9. Di Giovanni P, Di Martino G, Zecca I a. L, Porfilio I, Romano F, Staniscia T. The Revolving Door Phenomenon: Psychiatric Hospitalization and Risk of Readmission Among Drug-Addicted Patients. *Clin Ter*. 2020 Oct;171(5):e421–4.
10. Garrido P, Saraiva CB. P-601 - Understanding the revolving door syndrome. *Eur Psychiatry*. 2012 Jan 1;27:1.

11. Haywood TW, Kravitz HM, Grossman LS, Cavanaugh JL, Davis JM, Lewis DA. Predicting the ‘revolving door’ phenomenon among patients with schizophrenic, schizoaffective, and affective disorders. *Am J Psychiatry*. 1995 Jun;152(6):856–61.
12. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Nov;84(11):2477–82.
13. Oladunjoye AF, Kaleem SZ, Suresh A, Sahni V, Thoonkuzhy MJ, Anugwom G, et al. Cannabis use and medication nonadherence in bipolar disorder: A nationwide inpatient sample database analysis. *J Affect Disord*. 2022 Feb 15;299:174–9.
14. INSEE [Internet]. France, portrait social Édition 2019. Les jeunes de 18 à 29 ans. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4238379?sommaire=4238781>
15. Kastrup M. The use of a psychiatric register in predicting the outcome ‘revolving door patient’. A nation-wide cohort of first time admitted psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1987 Nov;76(5):552–60.
16. Douchet MA. Tabagisme et arrêt du tabac en 2021. 2022 Apr.
17. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA*. 2000 Nov 22;284(20):2606–10.
18. Spilka S, Le Nézet O, Lahaie E, Andler R. Tendances n°153. Les usages de cannabis en population adulte en 2021. [Internet]. 2022. Available from: <http://efaidnbmnnnibpcajpcgglefindmkaj/https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxol2cc.pdf>
19. Les niveaux d’usages des drogues illicites en France en 2017 - Tendances 128 - novembre 2018 - OFDT [Internet]. [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/les-niveaux-dusages-des-drogues-illicites-en-france-en-2017-tendances-128-novembre-2018/>
20. Stockings E, Hall WD, Lynskey M, Morley KI, Reavley N, Strang J, et al. Prevention, early intervention, harm reduction, and treatment of substance use in young people. *Lancet Psychiatry*. 2016 Mar;3(3):280–96.

21. Dick S, Whelan E, Davoren MP, Dockray S, Heavin C, Linehan C, et al. A systematic review of the effectiveness of digital interventions for illicit substance misuse harm reduction in third-level students. *BMC Public Health*. 2019 Sep 9;19(1):1244.
22. Staiger PK, O'Donnell R, Liknaitzky P, Bush R, Milward J. Mobile Apps to Reduce Tobacco, Alcohol, and Illicit Drug Use: Systematic Review of the First Decade. *J Med Internet Res*. 2020 Nov 24;22(11):e17156.
23. de Oliveira MC, Vides MC, Lassi DLS, Torales J, Ventriglio A, Bombana HS, et al. Toxicity of Synthetic Cannabinoids in K2/Spice: A Systematic Review. *Brain Sci*. 2023 Jun 24;13(7):990.
24. Rylander M, Winston HR, Medlin H, Hull M, Nussbaum A. The association of cannabis use on inpatient psychiatric hospital outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2018;44(1):73–84.
25. Soler S, Montout C, Pepin B, Abbar M, Mura T, Lopez-Castroman J. Impact of cannabis use on outcomes of patients admitted to an involuntary psychiatric unit: A retrospective cohort study. *J Psychiatr Res*. 2021 Jun;138:507–13.
26. Donisi V, Tedeschi F, Wahlbeck K, Haaramo P, Amaddeo F. Pre-discharge factors predicting readmissions of psychiatric patients: a systematic review of the literature. *BMC Psychiatry*. 2016 Dec 16;16(1):449.
27. Šprah L, Dernovšek MZ, Wahlbeck K, Haaramo P. Psychiatric readmissions and their association with physical comorbidity: a systematic literature review. *BMC Psychiatry*. 2017 Jan 3;17(1):2.
28. Vigod SN, Kurdyak PA, Dennis CL, Leszcz T, Taylor VH, Blumberger DM, et al. Transitional interventions to reduce early psychiatric readmissions in adults: systematic review. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2013 Mar;202(3):187–94.
29. Hengartner MP, Passalacqua S, Andreae A, Rössler W, von Wyl A. The role of perceived social support after psychiatric hospitalisation: Post hoc analysis of a randomised controlled trial testing the effectiveness of a transitional intervention. *Int J Soc Psychiatry*. 2017 Jun;63(4):297–306.
30. Hengartner MP, Passalacqua S, Heim G, Andreae A, Rössler W, von Wyl A. The Post-Discharge Network Coordination Programme: A Randomized Controlled Trial to Evaluate the

Efficacy of an Intervention Aimed at Reducing Rehospitalizations and Improving Mental Health. *Front Psychiatry*. 2016;7:27.

3.6.3 *Discussion des principaux résultats*

Cette étude est la première à fournir : i/ des données descriptives sur les prévalences d'usage de SPA chez les jeunes adultes ayant un trouble bipolaire ou des troubles psychotiques ; ii/ des données préliminaires sur le risque de réadmission complète en hôpital psychiatrique au cours du temps selon l'usage actuel de cannabis.

Parmi les résultats clés, cette étude a mis en évidence :

- Un profil d'utilisateurs plus sévère par rapport à la population générale du même âge avec une forte exposition au cannabis et à la cocaïne, que ce soit dans le cadre de l'usage expérimental ou actuel
- Une consommation importante de cannabis parmi les utilisateurs actuels de SPA, 67 % d'entre eux en consommant quotidiennement
- Un risque de réadmission complète en hôpital psychiatrique plus élevé chez les fumeurs de cannabis uniquement dans les 3 mois suivant la sortie
- Un risque de réadmission complète en hôpital psychiatrique maximal à 1 mois chez les fumeurs de cannabis.

Cette étude a mis en évidence que les jeunes adultes ayant un trouble bipolaire ou un trouble psychotique ont des profils d'usage plus sévères qu'en population générale. Dans cette population, la fréquence d'usage actuel de cannabis est très importante et concerne pour plus de la moitié un usage quotidien. La prévention et l'orientation vers des structures de soins en addictologie semblent donc indispensables dans cette sous-population. Les consommateurs de cannabis sont notamment exposés à un risque accru de réadmission en psychiatrie dans les trois mois suivant leur sortie d'hospitalisation, ce qui devrait encourager de futures recherches interventionnelles en addictologie pour minimiser ce risque durant cette période. Plus largement, des interventions pluridisciplinaires pourraient être mises en place peu de temps avant et après la sortie d'hospitalisation. Certaines actions telles que l'éducation thérapeutique pourraient permettre de mieux accompagner le patient du soin vers une autonomie dans sa vie de tous les jours. Ce temps d'échange personnalisé pourrait être une occasion de communiquer des messages de réduction des risques et d'optimiser l'observance du traitement. Toutefois, l'intérêt d'interventions destinées à optimiser le lien ville hôpital lors de la sortie d'hospitalisation pourrait être limité chez les jeunes adultes consommateurs de cannabis. En effet, si des recherches ont montré que ces interventions pouvaient avoir un effet bénéfique sur le taux de réadmission en hôpital psychiatrique, les analyses *post-hoc* d'un essai clinique

contrôlé randomisé réalisé par *Hengartner et al.* avaient conclu à un effet négatif de ces interventions dans une sous-population de patients, jeunes, célibataires et atteints de troubles de l'usage (124–126).

Enfin, les données de prévalence d'usage de SPA retrouvées dans notre étude datent de 2017, et doivent être interprétées avec précaution au regard des changements rapides de la nature des SPA consommées au cours du temps en particulier chez les jeunes. De futures études de prévalence d'usage de SPA chez les jeunes adultes ayant un trouble psychiatrique devraient être encouragées au regard des risques importants auxquels ils sont exposés en particulier sur le plan psychiatrique. Une meilleure connaissance des SPA consommées dans cette population devrait permettre de cibler la prévention et d'optimiser la prise en charge de ces patients.

3.7 Conclusion sur l'évaluation de l'impact de l'usage de substances psychoactives sur les hospitalisations

L'usage de SPA qu'il soit « récréatif » ou lié à un trouble de l'usage est associé à un risque d'hospitalisations important chez les jeunes adultes. Ces résultats suggèrent que les enjeux de prévention diffèrent entre les jeunes adultes de la population générale et ceux avec un trouble psychiatrique.

Dans la population générale, l'usage « social » serait une cible intéressante de prévention car il pourrait être responsable de plus d'un tiers des hospitalisations survenant dans le cadre d'une intoxication par des SPA. Il pourrait, de plus, être plus sensible à des campagnes de prévention que l'usage associé à un trouble de l'usage, l'usager consommant par choix. Au regard de l'incidence des violences et des accidents de la voie publique dans les motifs d'hospitalisation, il apparaît urgent de sensibiliser cette population au risque d'accident de la route en cas de consommation de cannabis associée à l'alcool (127).

Notre étude réalisée sur les hospitalisations survenues dans contexte d'intoxication par des SPA au CHU de Bordeaux a permis de mettre en évidence une baisse importante des intoxications à l'ecstasy et à l'alcool pendant le confinement. Si à l'échelle nationale, les intoxications impliquant l'alcool avaient également fortement chuté lors du confinement, aucune variation significative n'avait été retrouvée concernant les intoxications à l'ecstasy. De plus, les sous analyses réalisées en région montraient de fortes disparités dans les incidences d'hospitalisations à cette période. Ces données pointent la nécessité de disposer de données en région sur les substances impliquées dans les hospitalisations chez les jeunes, en renforçant la communication et la formation sur le codage précis des substances auprès des techniciens de l'information médicale et des cliniciens. Ces données pourraient être complétées par les risques identifiés par les CEIP-A de chaque région. Ainsi à Bordeaux, la forte implication de l'ecstasy et de l'alcool dans les hospitalisations liées à l'usage « social » montre qu'une campagne d'information et de réduction des risques adressée aux jeunes et ciblant les lieux festifs devrait être mise en place.

La forte implication des benzodiazépines dans les hospitalisations survenues en contexte d'intoxication par des SPA soulève plusieurs questions. Les résultats de l'enquête EPI-PHARE publiés en 2020 sur les usages de médicaments de ville en France pendant la pandémie de

COVID-19 (8 semaines de confinement et les 18 semaines post-confinement), rapportent une forte augmentation de la délivrance de médicaments anxiolytiques avec +1,1 million de traitements délivrés en six mois par rapport à l'attendu, ainsi que de médicaments hypnotiques avec +480 000 traitements délivrés (128). Les jeunes âgés de 0 à 19 ans seraient particulièrement concernés, avec +16 % de délivrances et +5 % d'initiations d'anxiolytiques rapportées et +224% de délivrances et +67 % d'initiations d'hypnotiques en 2021 par rapport à l'attendu (129). Ainsi, on peut s'interroger sur la persistance de ces prescriptions dans le temps, d'autant que le risque de syndrome de sevrage ou plus rarement de trouble de l'usage peut rendre l'arrêt de ces médicaments difficile. Ceci souligne l'importance de sensibiliser au bon usage des benzodiazépines en France, où le niveau de prescription est particulièrement élevé. D'autres part, des données récentes sur l'association entre tentative de suicide et consommation de benzodiazépines suggèrent que cette classe pharmacologique pourrait précipiter les patients traités vers le passage à l'acte suicidaire par leur effet désinhibiteur (130).

Nous avons développé précédemment les conséquences pour la santé psychiatrique et non psychiatrique associées à la consommation de SPA. Au regard des préoccupations croissantes concernant notamment la santé mentale des jeunes adultes et en particulier depuis le confinement, la large exposition aux SPA dans cette population est inquiétante.

La population psychiatrique apparaît plus largement exposée aux SPA et plus vulnérable aux troubles de l'usage au regard des niveaux de consommation rapportés en particulier pour le cannabis, avec plus d'hospitalisation à l'hôpital général en contexte d'intoxication et plus de réadmissions en hôpital en psychiatrie. Chez ces patients, l'enjeu se situe davantage sur le diagnostic précoce d'un trouble de l'usage et l'orientation vers une structure spécialisée en addictologie. En ce qui concerne l'usage de cannabis, l'accroissement du risque de réadmission en hôpital en psychiatrie dépend du temps et ne semble exister que les trois premiers mois suivant la sortie, bien que d'autres études d'effectif plus important soient nécessaires pour confirmer ce résultat. Il apparaît important de sensibiliser les patients ayant un trouble bipolaire ou psychotique aux risques de leur consommation de cannabis sur leurs pathologies psychiatriques et en particulier sur le risque de réadmission. Le développement de l'éducation thérapeutique du patient est à ce titre fondamental.

4 CONCLUSION GÉNÉRALE DE LA THÈSE

Ces travaux de thèse ont permis de progresser vers une vision d'ensemble de la consommation de SPA et ses conséquences sur la santé des jeunes adultes en France.

Dans un premier temps, nous avons évalué les prévalences d'usage de SPA dans un sous-groupe de jeunes adultes à risque, les étudiants. Au regard des niveaux de consommation importants de cannabis dans cette population, nous avons ensuite étudié les déterminants associés à l'usage fréquent de cannabis par rapport aux usages moins fréquents. Dans un second temps, le préjudice associé à l'usage « social » - largement rapporté chez les jeunes adultes – a été estimé par l'étude de l'impact de la pandémie de COVID-19 sur l'incidence des hospitalisations en médecine chirurgie et obstétrique, alors que les usages dits récréatifs étaient réduits. Enfin, au regard de la vulnérabilité des personnes ayant un trouble psychiatrique vis-à-vis de l'usage de SPA, nous avons étudié le risque de réadmission en psychiatrie chez les patients présentant un trouble bipolaire ou psychotique en fonction de leur usage de cannabis lors de l'hospitalisation de référence.

4.1 Existe-il un usage récréatif ?

Ce travail de thèse a montré que tout usage de SPA, qu'il soit « récréatif » ou associé à un trouble lié à l'usage, expose à des risques graves pour la santé. On peut finalement s'interroger sur la pertinence du terme « récréatif » - synonyme de distrayant, drôle ou encore réjouissant - pour qualifier l'usage de SPA au regard du risque important d'hospitalisation qui lui est associé. Parmi les usagers dits « récréatifs », on retrouve finalement des motivations et des modes d'usage hétérogènes (*e.g.* plaisir, détente, curiosité, intensifier la vie sexuelle...). Certaines consommations peuvent alors se répéter, et dans de rares cas, devenir une fin en soi avec un glissement vers le trouble de l'usage.

Finalement le terme d'usage « récréatif » s'est construit par opposition au trouble de l'usage dans une société où l'usage de SPA est largement répandu. Dans ce contexte, une campagne d'information d'ampleur sur les risques associés à ces usages, incluant ceux relatifs à la santé sexuelle, apparaît essentielle chez les jeunes adultes. Dans cette optique la campagne de SPF intitulée « c'est la base » diffusée depuis septembre 2023 aborde les messages clés pour renforcer la protection des jeunes entre eux vis-à-vis des risques associés à l'usage récréatif de SPA par une communication réaliste, et non moralisatrice. Sa diffusion se fait par le biais d'affiches mais aussi par des partenariats avec un média digital ciblant les jeunes. Toutefois, parmi les 8 messages retrouvés dans cette campagne, la nécessité de se protéger pendant les

rapports sexuels n'est pas abordée (131). Les actions de réduction des risques en milieux festifs par le biais de collectifs et d'associations dédiés devraient être encouragées.

Enfin, la connaissance des motivations qui sous-tendent la consommation récréative de SPA chez les jeunes, permettrait d'agir sur le choix des usagers. Au regard, de l'importance des habitudes de consommation de SPA chez les pairs dans l'initiation de ces usages, des actions visant à encourager une mixité des groupes qui pourraient spontanément se constituer dans le contexte de ces consommations chez les étudiants par exemple, pourraient être envisagées (71). La pratique d'activités (par exemple d'un sport) incompatibles avec la consommation des substances les plus consommées chez les jeunes étant un facteur protecteur (71), la mise en place de séances obligatoires à l'université pourrait permettre la construction de nouveaux groupes sur la base d'autres affinités.

4.2 La nécessaire surveillance de l'usage des substances psychoactives chez les jeunes adultes

Compte tenu de leur forte exposition aux SPA et des risques associés pour leur santé qui apparaissent particulièrement importants, les jeunes adultes âgés de 18 à 29 ans nécessitent une surveillance particulière en termes de santé publique. Des données régulièrement actualisées sur les risques associés et les nouveaux signaux de risque liés à l'usage retrouvés dans cette population apparaissent essentiels pour guider les stratégies de prévention.

Ces analyses doivent s'appuyer sur plusieurs sources, telles que les données hospitalières, les cohortes d'étudiants (i-Share (26)), et prochainement l'étude PETRA (27)), ainsi que les données des CEIP-A.

Afin d'exploiter les bases de données hospitalières, la qualité de l'information source est essentielle. Des actions de formation et de sensibilisation à la qualité du codage dans ces bases devront être engagées auprès des cliniciens et des techniciens de l'information médicale. Dans cette démarche, le développement d'un outil permettant la standardisation du recueil de l'usage de SPA lors d'une hospitalisation serait une perspective de travail intéressante et doit être guidée par les données issues des enquêtes de prévalences d'usage (44,84).

Pour compléter ces informations, les centres d'addictovigilance, dispositif unique au monde, jouent un rôle majeur car ils permettent d'adapter la surveillance de ces usages aux nouvelles tendances retrouvées dans la population (132,133). Citons par exemple, les cas d'usages détournés de protoxyde d'azote initialement rapportés par les centres d'addictovigilance essentiellement chez des adolescents et des jeunes adultes. Fin 2017, le cas d'un jeune homme

de 24 ans ayant présenté une myélite cervicale aiguë après une consommation de protoxyde d'azote seul, consommé initialement à visée récréative puis quotidiennement, est porté au comité technique par les CEIP-A comme le premier cas marquant concernant le protoxyde d'azote, et l'ANSM en fera un signal prioritaire. En suivant, des actions de communication locale au travers des bulletins, ou encore nationale *via* la MILDECA ont permis de sensibiliser la population aux risques associés à cette substance et à la nécessité de rapporter les signaux de risque associés (134,135). Le protoxyde d'azote, jusqu'alors inclus dans les enquêtes de prévalence sous le terme très large de « substances inhalées », sera dès lors considéré à part dans les questionnaires de prévalence comme dans la cohorte i-Share. Ainsi l'article *Perino J et al. Psychoactive substance use among students: A cross-sectional analysis. Fundam Clin Pharmacol. 2022 Oct;36(5):908-914*, est le premier à fournir des données sur la prévalence d'usage de cette substance sur le plan national chez les étudiants en France, identifiés comme particulièrement à risque d'usage de cette substance. Cette SPA licite, dont les risques étaient initialement peu connus, s'est avérée dangereuse, exposant les usagers à des risques immédiats (*e.g.* asphyxie par manque d'oxygène, perte de connaissance, brûlure par le froid du gaz expulsé, désorientation, vertiges, chutes, accidents en cas de conduite), mais aussi irréversibles (*e.g.* dépendance, atteintes neurologiques et neuromusculaires, troubles psychiatriques, atteintes cardiaques et troubles de la fertilité) (135). Un arrêté du 22/07/2023 qui rentrera en vigueur le 01/01/2024 limite l'acte de vente à 10 cartouches sur le territoire français en point de vente physique ou en ligne, quel que soit l'âge de l'acheteur. La vente ou distribution des bonbonnes ou autre conditionnement est interdite toutefois aucune restriction n'est réservée aux mineurs mais s'applique à toute personne physique.

Enfin, les disparités régionales concernant l'impact de l'usage de SPA en particulier lorsqu'elles sont consommées dans un contexte social, suggèrent que cette surveillance devrait être déclinée dans chaque région. L'approche régionale a déjà été mise en œuvre dans le cadre de l'enquête ESCAPAD, les niveaux d'usage pouvant être influencés par plusieurs éléments : l'urbanité, les profils socio-économique, géographique et culturel, les structures familiales et les modes éducatifs (136).

4.3 Les cas particuliers de l'usage de cannabis chez les jeunes adultes

Cette thèse souligne que parmi les substances illicites, le cannabis apparaît particulièrement problématique chez les jeunes adultes au regard des niveaux d'exposition en particulier chez les plus vulnérables et des risques associés, tels que :

- (i) Les accidents de la voie publique et la violence, en particulier lorsque sa consommation est associée à celle de l'alcool ;
- (ii) Les conduites sexuelles à risque pouvant entraîner une contamination par des infections sexuellement transmissibles (IST) ou un recours à l'avortement en cas de grossesse non désirée chez les consommateurs réguliers de cannabis ;
- (iii) Les préjudices psychiatriques graves, en particulier chez les plus vulnérables (trouble bipolaire ou psychotique) avec davantage de réadmission précoce en hôpital psychiatrique chez les consommateurs actuels de cannabis.

En 2022, la MILDECA a diffusé une campagne de prévention pour informer sur les risques du cannabis en désamorçant les idées reçues sur son innocuité au travers de 20 messages clés sur les risques (137). Dans la même optique, SPF a initié la campagne « Histoire de joints » regroupant des vidéos mixtes constituées de témoignages de consommateurs et d'avis d'experts (psychiatres et addictologues) sur des risques ciblés tels que l'échec scolaire, la survenue d'une schizophrénie ou encore les troubles du sommeil (138).

Dans ces campagnes, on retrouve certains risques mis en avant dans cette thèse, tels que l'impact sur la conduite de véhicule, et le risque psychiatrique. Toutefois, les conduites sexuelles à risque ne sont pas abordées. Si la santé sexuelle et la consommation de SPA ont été beaucoup étudiées dans des populations spécifiques comme la population homosexuelle (139–142), beaucoup moins de données sont disponibles dans la population jeune. En 2019, une faible fréquence de protection chez les jeunes adultes consommateurs de SPA lors des rapports sexuels avait alerté sur un besoin de prévention spécifique (143). La même année, les étudiants en santé en début de cursus avaient un faible niveau de connaissance sur les Infections Sexuellement Transmissibles (IST) et les conduites à risque telles le multi-partenariat et l'absence d'usage du préservatif. Une méconnaissance de la Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) et du traitement post exposition (TPE) avait également été retrouvée dans cette population (144). L'inclusion des données de la cohorte *i-Share* dans le HDH (145) va permettre son chaînage aux données du SNDS et offrir une opportunité unique de préciser les risques IST et d'interruption volontaire de grossesse (IVG) chez les étudiants en fonction de leurs consommations en SPA. Cette opportunité nous a conduits à rédiger un protocole d'étude, mais le retard d'accès aux données n'a pas permis de conduire cette étude pendant ces travaux de thèse (Annexe 4).

Dans sa campagne, la MILDECA rappelle que le cannabidiol (CBD) n'est pas équivalent au THC (substance responsable de l'activité psychoactive du cannabis). Le CBD est une substance au statut complexe pouvant être utilisée à visée thérapeutique dans le cadre de l'expérimentation conduite en France dans le traitement des douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles, de certaines formes d'épilepsie pharmaco-résistantes, de certains symptômes rebelles en oncologie, de spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou d'autres pathologies du système nerveux central (146). Son efficacité dans le traitement du trouble de l'usage au cannabis est étudiée. Toutefois si un essai randomisé contrôlé en double aveugle de phase 2a conduit chez 48 participants suggérait un effet bénéfique sur le nombre de jours d'abstinence au cannabis et un bon profil de sécurité dans le groupe recevant du CBD (147), les données actuelles sur son efficacité sont rares et ne permettent pas de conclure à une efficacité et de l'intégrer dans l'arsenal thérapeutique (148,149).

En dehors cet aspect potentiellement thérapeutique, cette substance peut être vendue comme cosmétique, produit alimentaire ou encore destinée à l'usage récréatif. La vente libre du CBD destiné à être fumé, outre les risques intrinsèquement liés à la molécule, apparaît contre-productif vis-à-vis de la sensibilisation des jeunes aux risques du cannabis par plusieurs aspects. Tout d'abord, le CBD fait l'objet d'un marketing intense auquel les jeunes sont particulièrement sensibles. Selon une étude des comportements de consommation en fonction de l'âge, l'imaginaire et la subjectivité apparaissent au cœur des pratiques de consommation des adolescents, période propice à l'adoption de certaines pratiques de consommation (150). Or, la communication publicitaire autour du CBD devient volontiers ambivalente, utilisant des symboles ou des termes classiquement rattachés au cannabis tels que le mot « *weed* » ou le symbole de la feuille de cannabis (151). La vente de CBD sous forme de fleurs ou de feuilles de cannabis ayant un taux de THC inférieur à 0,3 % est actuellement autorisée en France, le Conseil d'État ayant levé l'interdiction relative à l'arrêté du 30 décembre 2021 (152). La publicité florissante sur le CBD sous toutes ses formes, contribue à banaliser la consommation « fumée » associée entre autres à l'usage de tabac, classiquement mélangé au cannabis en France. Enfin, les produits contenant du CBD peuvent constituer une opportunité de vente pour les nouveaux cannabinoïdes de synthèse qui n'ont pas encore été identifiés et classés comme stupéfiants, comme l'HHC en 2023 (87).

La banalisation du cannabis véhiculé par le marketing autour du CBD intervient dans un paysage d'ambivalence politique. Alors que la légalisation du cannabis est régulièrement

évoquée dans plusieurs pays d'Europe dont la France, ce travail de thèse alerte sur l'impact d'une disponibilité accrue de cette substance chez les jeunes, dont la santé mentale est une réelle préoccupation en particulier depuis la pandémie de COVID-19 (153,154). Ainsi, dans une étude transversale répétée réalisée sur un échantillon de 3 783 sujets, la santé mentale des étudiants était fortement impactée suite à la pandémie et notamment après le second confinement avec un risque 2,3 fois plus élevé d'anxiété et 1,8 fois plus élevé de symptômes dépressifs par rapport aux jeunes adultes qui n'étaient pas étudiants (155).

En ce sens, la perspective d'une accessibilité accrue du cannabis soulève des inquiétudes dans un contexte où les niveaux d'usage de cannabis sont déjà très importants chez les jeunes adultes, notamment ceux avec un trouble bipolaire ou psychotique. Elle pourrait avoir un impact dévastateur, plus particulièrement dans la population présentant un trouble psychiatrique.

4.4 Risques propres aux jeunes adultes avec trouble psychiatrique

En effet, cette population ne semble pas impliquer les mêmes enjeux de prévention que les étudiants ou la population générale. Ces usages semblent survenir plus souvent dans le cadre de trouble de l'usage, et nécessitent un diagnostic et une prise en charge précoces des « pathologies duelles ». L'évaluation psychiatriques peut se faire à l'aide d'échelles adaptées telles que l'*Addiction Severity Index* ou l'*Alcohol Use Disorder Test* chez les usagers de SPA. Une évaluation pertinente nécessite d'attendre 2 semaines sans usage de produit. Enfin un interrogatoire sur la chronologie de la consommation vis-à-vis des troubles psychiatriques ainsi que sur l'histoire de vie du patient pourra orienter le clinicien vers l'identification d'un trouble primaire ou secondaire. Un interrogatoire complet sur l'usage de SPA apparaît indispensable chez les jeunes adultes admis en psychiatrie, et les cliniciens doivent être sensibilisés à l'importance d'un codage de qualité dans les bases de données hospitalières. La communication entre les hôpitaux psychiatriques et les centres d'addictovigilance doit être encouragée : d'une part, pour transmettre les signaux de risques graves liés à l'usage, mais aussi pour recueillir des informations sur les risques associés à l'usage de SPA peu connues, chez ces patients qui semblent présenter un profil d'usage plus sévère. La recherche de NPS, en particulier de cannabinoïdes de synthèse, semble pertinente chez les consommateurs ayant un préjudice psychiatrique important, potentiellement lié au cannabis.

Enfin l'élaboration d'un programme d'éducation thérapeutique sur une base pluridisciplinaire incluant l'acquisition de compétences vis-à-vis du traitement médicamenteux, de la pathologie

psychiatrique et de l'usage de SPA pourrait être intéressant chez les jeunes adultes consommateurs de cannabis hospitalisés en hôpital psychiatrique.

5 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse offre de nombreuses perspectives. Tout d'abord, au vu du travail engagé dans l'évaluation de l'impact de la consommation de SPA sur la santé des jeunes adultes, il serait intéressant de proposer la production d'un rapport de surveillance régulier sur les conséquences de l'usage et ses évolutions dans le temps en utilisant plusieurs sources de données telles que les données des CEIP-A et les données hospitalières. Cette surveillance devrait être déclinée dans chaque région afin de fournir des informations précises et actualisées pour guider les actions de prévention. De par leur proximité avec les CHU et leur maillage territorial, et leurs missions auprès des populations à risque tels que les intoxications dans la population pédiatrique ou le *chemsex*, la production d'un rapport de surveillance chez les jeunes adultes entrerait dans le champ d'expertise des CEIP-A. Les jeunes adultes constituent une cible majeure de santé publique en matière de prévention de l'usage de SPA et des risques associés. La conception de stratégies de prévention efficace doit reposer sur des données scientifiques actualisées. Dans cette perspective, un protocole d'étude a été soumis à l'appel à projet de la MILDECA en Nouvelle-Aquitaine en octobre 2023 (Annexe 4).

Par ailleurs, au vu du signal de conduites sexuelles à risque observé chez les étudiants qui consomment régulièrement du cannabis dans la cohorte i-Share, le travail sur le HDH destiné à évaluer l'impact de ces conduites sur la contraction des MST ou encore sur l'incidence des IVG dans cette population devrait être entrepris dès que ces données seront disponibles.

Enfin, la suite logique de ce travail de thèse, est d'identifier et de tester des stratégies de prévention au sein des jeunes adultes ciblant : i) à grande échelle, la fréquence et les risques associés à l'usage récréatif ; ii) en population psychiatrique, le risque de réadmission et l'identification d'un trouble de l'usage chez les consommateurs de cannabis.

Il est important de favoriser l'accès aux soins dans cette population en étendant à d'autres régions la mise en place de dispositifs tels que le « Pass Santé Jeunes » en région Provence Alpes Côte d'Azur.

6 RÉFÉRENCES

1. vie-publique.fr [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 31]. Addictions, drogues et santé publique : les données récentes. Available from: <https://www.vie-publique.fr/eclairage/19506-addictions-drogues-et-sante-publique-les-donnees-recentes>
2. Elsevier Masson SAS [Internet]. [cited 2023 Jan 6]. Neuropsychopharmacologie | Livre | 9782294752995. Available from: <https://www.elsevier-masson.fr/neuropsychopharmacologie-9782294752995.html>
3. RESPADD – Réseau de prévention des addictions [Internet]. [cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://www.respadd.org/>
4. Amar MB, Léonard L. Les psychotropes: pharmacologie et toxicomanie. PUM; 2002. 920 p.
5. O'Brien CP. Drug Addiction. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015 [cited 2023 Aug 21]. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1127867096
6. Fortané N. La carrière des « addictions ». D'un concept médical à une catégorie d'action publique. *Genèses*. 2010;78(1):5–24.
7. Reynaud M. 47. Évolution de l'offre de prise en charge en addictologie. In: *Traité d'addictologie* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2016 [cited 2023 Feb 1]. p. 386–92. (Traités; vol. 2e éd.). Available from: <https://www.cairn.info/traite-d-addictologie--9782257206503-p-386.htm>
8. Elsevier Masson SAS [Internet]. [cited 2023 Jan 6]. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux | Livre | 9782294739293. Available from: <https://www.elsevier-masson.fr/dsm-5-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux-9782294739293.html>
9. ICD-10 Version:2008 [Internet]. [cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2008/fr#/F10-F19>
10. UNODC. Rapport mondial sur les drogues - Tableau général de la demande et de l'offre

de drogues [Internet]. 2022. Report No.: 2. Available from: https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_2_french.pdf

11. INSEE [Internet]. France, portrait social Édition 2019. Les jeunes de 18 à 29 ans. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4238379?sommaire=4238781>

12. Balayssac D, Pereira B, Darfeuille M, Cuq P, Vernhet L, Collin A, et al. Use of Psychotropic Medications and Illegal Drugs, and Related Consequences Among French Pharmacy Students - SCEP Study: A Nationwide Cross-Sectional Study. *Front Pharmacol*. 2018;9:725.

13. Bourbon A. Prévalence de la consommation de substances psycho-actives chez les étudiants en médecine de France métropolitaine en 2016-2017. 2017 Oct 13;88.

14. Wadsworth EJK, Moss SC, Simpson SA, Smith AP. Factors associated with recreational drug use. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2004 Jun;18(2):238–48.

15. Hennessy EA, Tanner-Smith EE, Finch AJ, Sathe N, Kugley S. Recovery schools for improving behavioral and academic outcomes among students in recovery from substance use disorders: a systematic review. *Campbell Syst Rev*. 2018 Oct 4;14(1):1–86.

16. Coquerel A, Ma L, Loeb E. 34. Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A). In: *Traité d'addictologie* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2016 [cited 2023 Feb 15]. p. 290–304. (Traités; vol. 2e éd.). Available from: <https://www.cairn.info/traité-d-addictologie--9782257206503-p-290.htm>

17. Micallef J, Jouanjus É, Mallaret M, Lapeyre Mestre M. [Safety signal detection by the French Addictovigilance Network: Innovative methods of investigation, examples and usefulness for public health]. *Thérapie*. 2019 Dec;74(6):579–90.

18. Drogues illicites [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/drogues-illicites>

19. La mission | MILDECA [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://www.drogues.gouv.fr/la-mission>

20. Rivera MA, Aufderheide AC, Cartmell LW, Torres CM, Langsjoen O. Antiquity of coca-leaf chewing in the south central Andes: a 3,000 year archaeological record of coca-leaf chewing from northern Chile. *J Psychoactive Drugs*. 2005 Dec;37(4):455–8.

21. Baromètre de Santé publique France 2023 : lancement de l'enquête [Internet]. [cited

- 2023 Jul 5]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/barometre-de-sante-publique-france-2023-lancement-de-l-enquete>
22. Le Nézet O, Philippon A, Lahaie E, Andler R. Les niveaux d'usage de cannabis en France en 2020 [Internet]. 2021 Nov. Report No.: 2021-06. Available from: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxoln2ba.pdf>
23. Les niveaux d'usages des drogues illicites en France en 2017 - Tendances 128 - novembre 2018 - OFDT [Internet]. [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/les-niveaux-dusages-des-drogues-illicites-en-france-en-2017-tendances-128-novembre-2018/>
24. Enquête ESCAPAD (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense) - OFDT [Internet]. [cited 2023 Jul 5]. Available from: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/escapad/>
25. Enquête EnClass - OFDT [Internet]. [cited 2023 Jul 5]. Available from: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/enquete-enclass/>
26. I-Share [Internet]. [cited 2023 Jul 5]. Accueil. Available from: <https://www.i-share.fr/>
27. Carton L, Bastien A, Cherot N, Caron C, Caous AS, Deheul S, et al. État des lieux de la consommation de substances psychoactives dans la population étudiante lilloise : résultats de l'étude PETRA. *Therapies*. 2022 Nov 1;77(6):758-9.
28. Introduction aux biais en pharmaco-épidémiologie [Internet]. [cited 2023 Jul 5]. Available from: <https://pharmacomedicale.org/introduction-aux-biais-en-pharmaco-epidemiologie>
29. Douchet MA. La consommation d'alcool et ses conséquences en France en 2021 [Internet]. 2022 Dec [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabAlcool2021.pdf>
30. Douchet MA. Tabagisme et arrêt du tabac en 2021. 2022 Apr.
31. Drogues et addictions chiffres clés [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DACC-2022.pdf>
32. Gandilhon M, Spilka S, Masson C. Les mutations du marché du cannabis en France [Internet]. 2019 Jul. Available from: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxmgz7.pdf>

33. EMCDDA. Rapport Européen sur les drogues. Tendances et évolutions. [Internet]. 2022. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/14644/20222419_TDAT22001FRN_PDF.pdf
34. Micallef J, Frauger E. Enquête d'addictovigilance sur la kétamine. 2022 Mar.
35. Magalie Martinez, Néfau T, Cadet-Taïrou A. Nouveaux Produits de synthèses. Dix ans de recul sur la situation française [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxmma.pdf>
36. UNODC. Rapport mondial sur les drogues, tendances et marchés de la drogue cannabis et opioïdes [Internet]. 2022. Report No.: 3. Available from: https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_3_french.pdf
37. UNODC. Rapport mondial sur les drogues, cocaïne stimulants de type amphétamines nouvelles substances psychoactives. [Internet]. 2022. Report No.: 4. Available from: https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_4_french.pdf
38. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (2022), Rapport européen sur les drogues 2022: Tendances et évolutions, Office des publications de l'Union européenne, Luxembourg.
39. UNODC. Rapport mondial sur les drogues - cannabis et des hallucinogènes. 2019. Report No.: 5.
40. Bouhnik P. Héroïne et consommations de précarité dans la France des années 1990-2000. Généalogie du processus de relégation aux psychotropes. *Déviance Société*. 2008;32(3):267–84.
41. vie-publique.fr [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 3]. Drogues : quelles évolutions depuis les 20 dernières années ? Available from: <https://www.vie-publique.fr/en-bref/276538-drogues-quelles-evolutions-depuis-les-20-dernieres-annees>
42. Gandilhon M. La cocaïne basée en France métropolitaine : évolutions récentes [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/cocaine-basee-france-metropolitaine-evolutions-recentes-tendances-90-decembre-2013/>
43. Drogues et addictions, chiffres clés - OFDT [Internet]. [cited 2023 Feb 1]. Available

from: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/drogues-et-addictions-chiffres-cles/>

44. Gérome C. Substances psychoactives, usagers et marchés: tendance récentes (2021) [Internet]. 2022 Dec. Report No.: 154. Available from: <chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxcg2d1.pdf>
45. Obradovic I, Néfau T. La cocaïne en France, un marché en expansion : tendances actuelles et réponses publiques. *Psychotropes*. 2018;24(3–4):83–110.
46. Baisse de la consommation de tabac : l’OMS exhorte les pays à investir pour aider davantage de personnes à renoncer au tabac [Internet]. [cited 2023 Aug 2]. Available from: <https://www.who.int/fr/news/item/16-11-2021-tobacco-use-falling-who-urges-countries-to-invest-in-helping-more-people-to-quit-tobacco>
47. Chouvy PA. Géopolitique des drogues illicites en Asie. *Herodote*. 2003;109(2):163–89.
48. Obradovic I. IV / La consommation de cannabis. In Paris: La Découverte; 2022 [cited 2023 Jun 7]. p. 91–107. (Repères). Available from: <https://www.cairn.info/le-cannabis--9782348057922-p-91.htm>
49. Corso B, Bacle A, Demay E, Merceroles M, Pelletier R, Gicquel T, et al. Place of therapeutic cannabis in France and safety data: A literature review. *Ann Pharm Fr*. 2023 Feb 24;S0003-4509(23)00021-4.
50. Prom-Wormley EC, Ebejer J, Dick DM, Bowers MS. The Genetic Epidemiology of Substance Use Disorder: A Review. *Drug Alcohol Depend*. 2017 Nov 1;180:241–59.
51. Wohl M, Gorwood P. 8. Vulnérabilité génétique aux addictions. In: *Traité d’addictologie* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2016 [cited 2023 Jun 22]. p. 87–94. (Traités; vol. 2e éd.). Available from: <https://www.cairn.info/traite-d-addictologie--9782257206503-p-87.htm>
52. Bahmani T, Naseri NS, Fariborzi E. Relation of parenting child abuse based on attachment styles, parenting styles, and parental addictions. *Curr Psychol N B NJ*. 2022 Jan 4;1–15.
53. Gerra ML, Gerra MC, Tadonio L, Pellegrini P, Marchesi C, Mattfeld E, et al. Early parent-child interactions and substance use disorder: An attachment perspective on a biopsychosocial entanglement. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Dec;131:560–80.

54. Chuang CWI, Sussman S, Stone MD, Pang RD, Chou CP, Leventhal AM, et al. Impulsivity and history of behavioral addictions are associated with drug use in adolescents. *Addict Behav.* 2017 Nov;74:41–7.
55. Johnson JL, Leff M. Children of substance abusers: overview of research findings. *Pediatrics.* 1999 May;103(5 Pt 2):1085–99.
56. M Lejoyeux. Facteurs psychopathologiques impliqués dans les addictions. In: *Addiction*. 2nd ed. Elsevier Masson;
57. MILDECA. Facteurs de risque, facteurs de protection [Internet]. Available from: <https://www.drogues.gouv.fr/facteurs-de-risque-facteurs-de-protection>
58. Clark DB, Kirisci L, Tarter RE. Adolescent versus adult onset and the development of substance use disorders in males. *Drug Alcohol Depend.* 1998 Jan 1;49(2):115–21.
59. Martins SS, Mauro CM, Santaella-Tenorio J, Kim JH, Cerda M, Keyes KM, et al. State-level medical marijuana laws, marijuana use and perceived availability of marijuana among the general U.S. population. *Drug Alcohol Depend.* 2016 Dec 1;169:26–32.
60. Mallaret, M., Le Boisselier, R., Braunstein, D. & Micallef, J. (2016). 40. Place de l’addictovigilance en addictologie. Dans : Michel Reynaud éd., *Traité d’addictologie* (pp. 335–342). Cachan: Lavoisier. In.
61. Buclin T. Pharmacodynamie de l’abus de substances. *Rev Med Suisse.* 2001 Oct 24;2365:2059–65.
62. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA.* 1990 Nov 21;264(19):2511–8.
63. Mordal J, Holm B, Gossop M, Romøren M, Mørland J, Bramness JG. Psychoactive substance use among patients admitted to an acute psychiatric ward: laboratory findings and associations with clinical characteristics. *Nord J Psychiatry.* 2011 Jun;65(3):208–15.
64. Mariani JJ, Khantzian EJ, Levin FR. The self-medication hypothesis and psychostimulant treatment of cocaine dependence: an update. *Am J Addict.* 2014;23(2):189–93.
65. Potvin S, Stip E, Roy JY. [Schizophrenia and addiction: An evaluation of the self-medication hypothesis]. *L’Encephale.* 2003;29(3 Pt 1):193–203.

66. Więckiewicz G, Stokłosa I, Stokłosa M, Więckiewicz W, Gorczyca P, Gondek TM. Psychoactive substance use in patients diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder: an exploratory study. *Front Psychiatry*. 2023;14:1184023.
67. Dervaux A, Laqueille X. Chapitre 93 Cannabis et comorbidités psychiatriques. In: *Traité d'addictologie*. 2nd ed.
68. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull*. 2016 Sep;42(5):1262–9.
69. Vaucher J, Keating BJ, Lasserre AM, Gan W, Lyall DM, Ward J, et al. Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Mol Psychiatry*. 2018 May;23(5):1287–92.
70. Nesvåg R, Knudsen GP, Bakken IJ, Høye A, Ystrom E, Surén P, et al. Substance use disorders in schizophrenia, bipolar disorder, and depressive illness: a registry-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015 Aug;50(8):1267–76.
71. Alves R, Precioso J, Becoña E. Illicit Drug Use among College Students: The Importance of Knowledge about Drugs, Live at Home and Peer Influence. *J Psychoactive Drugs*. 2021;53(4):329–38.
72. Martinez ML. Crise d'adolescence, crise des différences : approche anthropologique des violences éducatives actuelles. *Enfances Psy*. 2010;46(1):157–64.
73. Anatrella T. Les « adulescents ». *Études*. 2003;399(7–8):37–47.
74. Melchior M, Chollet A, Elidemir G, Galéra C, Younès N. Unemployment and substance use in young adults: does educational attainment modify the association? *Eur Addict Res*. 2015;21(3):115–23.
75. Tavolacci MP, Boerg E, Richard L, Meyrignac G, Dechelotte P, Ladner J. Prevalence of binge drinking and associated behaviours among 3286 college students in France. *BMC Public Health*. 2016 Feb 23;16:178.
76. Inquimbert C, Maitre Y, Moulis E, Gremillet V, Tramini P, Valcarcel J, et al. Recreational Nitrous Oxide Use and Associated Factors among Health Profession Students in France. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 26;19(9):5237.
77. Facteurs de risque, facteurs de protection | MILDECA [Internet]. [cited 2023 Jun 22].

Available from: <https://www.drogues.gouv.fr/facteurs-de-risque-facteurs-de-protection>

78. Verger P, Guagliardo V, Gilbert F, Rouillon F, Kovess-Masfety V. Psychiatric disorders in students in six French universities: 12-month prevalence, comorbidity, impairment and help-seeking. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2010 Feb;45(2):189–99.
79. Verger P, Combes JB, Kovess-Masfety V, Choquet M, Guagliardo V, Rouillon F, et al. Psychological distress in first year university students: socioeconomic and academic stressors, mastery and social support in young men and women. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2009 Aug;44(8):643–50.
80. Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Les événements festifs et d'intégration étudiants [Internet]. 2022. Available from: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2022-09/guide-2022---les-v-nements-festifs-et-d-int-gration-tudiants-24241.pdf>
81. Galéra C, Salla J, Montagni I, Hanne-Poujade S, Salamon R, Grondin O, et al. Stress, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms and tobacco smoking: The i-Share study. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2017 Sep;45:221–6.
82. Rotenstein LS, Ramos MA, Torre M, Segal JB, Peluso MJ, Guille C, et al. Prevalence of Depression, Depressive Symptoms, and Suicidal Ideation Among Medical Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2016 Dec 6;316(21):2214–36.
83. Sznitman SR. The Cannabis Abuse Screening Test (CAST) revisited: examining measurement invariance by age. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2017 Dec;26(4):e1529.
84. OFDT. Les drogues à 17 ans : Analyse de l'enquête ESCAPAD 2022. Tendances. OFDT. p. 8. Report No.: 155.
85. Nouveaux produits de synthèse - Dix ans de recul sur la situation française - Tendances 127 - octobre 2018 - OFDT [Internet]. [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/nouveaux-produits-de-synthese-dix-ans-de- recul-sur-la-situation-francaise-tendances-127-octobre-2018/>
86. Berg CJ, Schauer GL, Cavazos-Rehg P, Romm KF, Wang Y, Wysota CN, et al. Cannabidiol Marketing Strategies in the United States: An Analysis of Three Prominent Companies. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2022 Sep 27;
87. Guyon J, Paradis C, Titier K, Braganca C, Peyre A, Nardon A, et al. Letter to the Editor:

The Cannabinoid Consumed Is Not Necessarily the One Expected: Recent Experience with Hexahydrocannabinol. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2023 Aug 16;

88. Arsandaux J, Montagni I, Macalli M, Texier N, Pouriel M, Germain R, et al. Mental health condition of college students compared to non-students during COVID-19 lockdown: the CONFINS study. *BMJ Open.* 2021 Aug 19;11(8):e053231.

89. Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet Lond Engl.* 2007 Mar 24;369(9566):1047–53.

90. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet.* 2010 Nov 6;376(9752):1558–65.

91. Borgan F, Beck K, Butler E, McCutcheon R, Veronese M, Vernon A, et al. The effects of cannabinoid 1 receptor compounds on memory: a meta-analysis and systematic review across species. *Psychopharmacology (Berl).* 2019 Nov;236(11):3257–70.

92. Boumendjel M, Benyamina A. Chapitre 15 Les ‘pathologie duelles’ en addictologie : états des lieux et prise en charge. In: *Traité d’addictologie.* 2nd ed.

93. C YF, Rk R. Vol. 24, *The American journal on addictions.* *Am J Addict;* 2015 [cited 2020 Sep 16]. Addiction and suicide: A review. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25644860/>

94. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2023 Jun 23]. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272073/fr/objectifs-indications-et-modalites-du-sevrage-du-patient-alcoolodependant

95. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2023 Jun 23]. Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendant des opiacés. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272062/fr/modalites-de-sevrage-chez-les-toxicomanes-dependant-des-opiaces

96. Bonnet U, Preuss UW. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Subst Abuse Rehabil.* 2017;8:9–37.

97. Brady KT, Lydiard RB, Malcolm R, Ballenger JC. Cocaine-induced psychosis. *J Clin Psychiatry.* 1991 Dec;52(12):509–12.

98. Vardy MM, Kay SR. LSD psychosis or LSD-induced schizophrenia? A multimethod inquiry. *Arch Gen Psychiatry.* 1983 Aug;40(8):877–83.

99. Vorspan F, Brousse G, Bloch V, Bellais L, Romo L, Guillem E, et al. Cocaine-induced psychotic symptoms in French cocaine addicts. *Psychiatry Res.* 2012 Dec 30;200(2–3):1074–6.
100. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull.* 2008 Nov;34(6):1111–21.
101. Tournier M, Sorbara F, Gindre C, Swendsen JD, Verdoux H. Cannabis use and anxiety in daily life: a naturalistic investigation in a non-clinical population. *Psychiatry Res.* 2003 May 1;118(1):1–8.
102. Lafaye G. Chapitre 14 Adolescence et addiction : clinique et prise en charge. In: *Traité d’addictologie.* 2nd ed.
103. Haywood TW, Kravitz HM, Grossman LS, Cavanaugh JL, Davis JM, Lewis DA. Predicting the ‘revolving door’ phenomenon among patients with schizophrenic, schizoaffective, and affective disorders. *Am J Psychiatry.* 1995 Jun;152(6):856–61.
104. Garrido P, Saraiva CB. P-601 - Understanding the revolving door syndrome. *Eur Psychiatry.* 2012 Jan 1;27:1.
105. Di Giovanni P, Di Martino G, Zecca I a. L, Porfilio I, Romano F, Staniscia T. The Revolving Door Phenomenon: Psychiatric Hospitalization and Risk of Readmission Among Drug-Addicted Patients. *Clin Ter.* 2020 Oct;171(5):e421–4.
106. L’alcool et la conduite | Sécurité Routière [Internet]. [cited 2023 Feb 17]. Available from: <https://www.securite-routiere.gouv.fr/dangers-de-la-route/lalcool-et-la-conduite>
107. Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL, et le groupe SAM. STUPÉFIANTS ET ACCIDENTS MORTELS (PROJET SAM), analyse épidémiologique [Internet]. 2011 Apr. Available from: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxblr4.pdf>
108. Fumer du cannabis est illégal, sur la route ça peut être fatal | Sécurité Routière [Internet]. [cited 2023 Feb 17]. Available from: <https://www.securite-routiere.gouv.fr/les-medias/nos-campagnes-de-communication/fumer-du-cannabis-est-illegal-sur-la-route-ca-peut-etre>
109. Beck F. Résultats du baromètre santé 2010. Liens entre usages de substances psychoactives (SPA) et milieu professionnel. 2012.
110. Kuypers K, Verkes RJ, van den Brink W, van Amsterdam J, Ramaekers JG. Intoxicated aggression: Do alcohol and stimulants cause dose-related aggression? A review. *Eur*

Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. 2020 Jan;30:114–47.

111. Hayley AC, Hart CL, O'Malley KY, Stough CKK, Downey LA. Risky driving behaviours among stimulant drug users and the role of aggression: findings from a national survey. *Addict Abingdon Engl*. 2019 Dec;114(12):2187–96.

112. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care Lond Engl*. 2012 Jul 26;16(4):R136.

113. Baumeister SE, Baurecht H, Nolde M, Alayash Z, Gläser S, Johansson M, et al. Cannabis Use, Pulmonary Function, and Lung Cancer Susceptibility: A Mendelian Randomization Study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2021 Jul;16(7):1127–35.

114. Ettinger NA, Albin RJ. A review of the respiratory effects of smoking cocaine. *Am J Med*. 1989 Dec;87(6):664–8.

115. Quels sont les risques sanitaires associés à la consommation de drogues illicites ? [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/drogues-illicites/articles/quels-sont-les-risques-sanitaires-associes-a-la-consommation-de-drogues-illicites>

116. Mair D, Paris A, Zaloum SA, White LM, Dodd KC, Englezou C, et al. Nitrous oxide-induced myeloneuropathy: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023 May 30;jnnp-2023-331131.

117. González-Martín-Moro J, Almagro EG, Abreu NV, Serrano FN. Poppers maculopathy: A quantitative review of previous literature. *Semin Ophthalmol*. 2022 Apr 3;37(3):391–8.

118. Tsai TH, Cha TL, Lin CM, Tsao CW, Tang SH, Chuang FP, et al. Ketamine-associated bladder dysfunction. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. 2009 Oct;16(10):826–9.

119. Fonseca BM, Rebelo I. Cannabis and Cannabinoids in Reproduction and Fertility: Where We Stand. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. 2022 Sep;29(9):2429–39.

120. Schifano N, Chiappini S, Mosca A, Miuli A, Santovito MC, Pettorruso M, et al. Recreational Drug Misuse and Its Potential Contribution to Male Fertility Levels' Decline: A Narrative Review. *Brain Sci*. 2022 Nov 19;12(11):1582.

121. Richaud-Eyraud E, Ellini A, Clément MC, Menu A, Dubois J. Qualité du codage des

diagnostics et motifs de prise en charge (principal et associés) dans le recueil d'informations médicalisé en psychiatrie (RIM-P) en 2015 et 2016, France. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 2019 Sep 1;67(5):337–44.

122. Qu'est-ce que le SNDS ? | SNDS [Internet]. [cited 2023 Jul 5]. Available from: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Qu-est-ce-que-le-SNDS>

123. Health Data Hub [Internet]. [cited 2023 Jul 5]. Qui sommes-nous ? Available from: <https://www.health-data-hub.fr/qui-sommes-nous>

124. Vigod SN, Kurdyak PA, Dennis CL, Leszcz T, Taylor VH, Blumberger DM, et al. Transitional interventions to reduce early psychiatric readmissions in adults: systematic review. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2013 Mar;202(3):187–94.

125. Hengartner MP, Passalacqua S, Heim G, Andreae A, Rössler W, von Wyl A. The Post-Discharge Network Coordination Programme: A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of an Intervention Aimed at Reducing Rehospitalizations and Improving Mental Health. *Front Psychiatry*. 2016;7:27.

126. Hengartner MP, Passalacqua S, Andreae A, Rössler W, von Wyl A. The role of perceived social support after psychiatric hospitalisation: Post hoc analysis of a randomised controlled trial testing the effectiveness of a transitional intervention. *Int J Soc Psychiatry*. 2017 Jun;63(4):297–306.

127. Martin JL, Gadegbeku B, Wu D, Viallon V, Laumon B. Cannabis, alcohol and fatal road accidents. *PloS One*. 2017;12(11):e0187320.

128. EPI-PHARE [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 11]. Covid-19 : usage des médicaments de ville en France. Available from: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-de-ville-en-france-rapport4/>

129. Epi-phare - GIS ANSM/Cnam. Consommation de psychotropes chez les jeunes de 0 à 19 ans pendant l'épidémie de Covid-19. Données extraites du système national des données de santé (SNDS). 2022.

130. Tournier M, Bénard-Larivière A, Jollant F, Hucteau E, Diop PY, Jarne-Munoz A, et al. Risk of suicide attempt and suicide associated with benzodiazepine: A nationwide case crossover study. *Acta Psychiatr Scand*. 2023 Sep;148(3):233–41.

131. Campagne c'est la base à destination des jeunes de 17-25 ans [Internet]. [cited 2023 Oct

- 11]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/alcool/articles/campagne-c-est-la-base-a-destination-des-jeunes-de-17-25-ans>
132. Micallef J, Jouanjus É, Mallaret M, Lapeyre Mestre M. Détection des signaux du réseau français d'addictovigilance : méthodes innovantes d'investigation, illustrations et utilité pour la santé publique. *Therapies*. 2019 Dec 1;74(6):579–90.
133. Araújo AC, Casal RJ, Goulão J, Martins AP. Protocol for a scoping review on misuse of psychoactive medicines and its consequences. *BMJ Open*. 2022 Oct 13;12(10):e060519.
134. CEIP-Addictovigilance de Nantes. RAPPORT D'EXPERTISE Bilan d'Addictovigilance Protoxyde d'Azote Données 2020 . [Internet]. Available from: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/16/20211116-rapport-anonymise-protoxyde-dazote-sans-annexe-donnees-2020.pdf>
135. L'usage détourné du protoxyde d'azote, une pratique à risques de plus en plus répandue | MILDECA [Internet]. [cited 2023 Aug 31]. Available from: <https://www.drogues.gouv.fr/lusage-detourne-du-protoxyde-dazote-une-pratique-risques-de-plus-en-plus-repandue>
136. Beck F, Legleye S, Spilka S. Atlas régional des consommations de produits psychoactifs des jeunes français, EXPLOITATION RÉGIONALE DEL'ENQUÊTE ESCAPAD 2002/2003 [Internet]. Available from: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxfb16.pdf>
137. MILDECA. Cannabis : 20 messages pour comprendre les risques [Internet]. 2020. Available from: https://www.drogues.gouv.fr/sites/default/files/2022-03/sources_campagne_cannabis_2020-09.pdf
138. Santé Publique France - Paroles d'experts et témoignages. 'Histoire de joints' [Internet]. 2023. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/l-info-accessible-a-tous/cannabis>
139. Race K, Lea T, Murphy D, Pienaar K. The future of drugs: recreational drug use and sexual health among gay and other men who have sex with men. *Sex Health*. 2017;14(1):42–50.
140. Lawn W, Aldridge A, Xia R, Winstock AR. Substance-Linked Sex in Heterosexual, Homosexual, and Bisexual Men and Women: An Online, Cross-Sectional 'Global Drug Survey' Report. *J Sex Med*. 2019 May;16(5):721–32.
141. Ritchwood TD, DeCoster J, Metzger IW, Bolland JM, Danielson CK. Does it really

matter which drug you choose? An examination of the influence of type of drug on type of risky sexual behavior. *Addict Behav.* 2016;60:97–102.

142. Roth EA, Cui Z, Wang L, Armstrong HL, Rich AJ, Lachowsky NJ, et al. Substance Use Patterns of Gay and Bisexual Men in the Momentum Health Study. *Am J Mens Health.* 2018;12(5):1759–73.

143. Peyrière H, Mano Q, Tribout V, Jacquet JM, Ferreira M, De Carvalho E, et al. Distinct Profiles of Consumers of Psychoactive Substances in People Attending French Sexual Transmitted Infections Centers. *AIDS Behav.* 2019 Dec;23(12):3375–83.

144. Gagneux-Brunon A, Gannard I, Berthelot-Del Aguila C, Virieux D, Barjat T, Botelho-Nevers E. Connaissances et attitudes des étudiants en santé du service sanitaire sur la prévention des Infections Sexuellement Transmissibles, de la nécessaire formation de ces futurs « Préventeurs ». *Médecine Mal Infect.* 2019 Jun 1;49(4, Supplement):S91.

145. Health Data Hub [Internet]. Available from: <https://www.health-data-hub.fr/>

146. Cannabis thérapeutique [Internet]. [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F35817>

147. Freeman TP, Hindocha C, Baio G, Shaban NDC, Thomas EM, Astbury D, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *Lancet Psychiatry.* 2020 Oct;7(10):865–74.

148. Paulus V, Billieux J, Benyamina A, Karila L. Cannabidiol in the context of substance use disorder treatment: A systematic review. *Addict Behav.* 2022 Sep;132:107360.

149. Morel A, Lebard P, Dereux A, Azuar J, Questel F, Bellivier F, et al. Clinical Trials of Cannabidiol for Substance Use Disorders: Outcome Measures, Surrogate Endpoints, and Biomarkers. *Front Psychiatry.* 2021;12:565617.

150. Batat W. HBR France. 2017 [cited 2023 Sep 1]. A chaque catégorie de jeunes sa stratégie de communication. Available from: <https://www.hbrfrance.fr/chroniques-experts/2017/05/15626-categorie-de-jeunes-strategie-de-communication/>

151. KANDY SHOP - CBD et VAPE fleurs cbd, huiles cbd, ecigs, eliquides, cbd, nicotine Kandy Shop - Spécialiste CBD et Vape à Bordeaux [Internet]. [cited 2023 Sep 1]. Available from: <https://www.kandy-shop.com/>

152. d'État LC. Conseil d'État. 2022 [cited 2023 Sep 1]. CBD : Annulation de l'arrêté

interdisant la vente des fleurs et feuilles de cannabis sans propriétés stupéfiantes. Available from: <https://www.conseil-etat.fr/actualites/cbd-annulation-de-l-arrete-interdisant-la-vente-des-fleurs-et-feuilles-de-cannabis-sans-proprietes-stupefiantes>

153. Samji H, Wu J, Ladak A, Vossen C, Stewart E, Dove N, et al. Review: Mental health impacts of the COVID-19 pandemic on children and youth - a systematic review. *Child Adolesc Ment Health*. 2022 May;27(2):173–89.

154. Kauhanen L, Wan Mohd Yunus WMA, Lempinen L, Peltonen K, Gyllenberg D, Mishina K, et al. A systematic review of the mental health changes of children and young people before and during the COVID-19 pandemic. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2023 Jun;32(6):995–1013.

155. Macalli M, Texier N, Schück S, Côté SM, Tzourio C. A repeated cross-sectional analysis assessing mental health conditions of adults as per student status during key periods of the COVID-19 epidemic in France. *Sci Rep*. 2021 Nov 9;11(1):21455.

ANNEXE 1. PUBLICATIONS ET AUTRES TRAVAUX ISSUES DU TRAVAIL DE THESE

Publications

1. **Perino J**, Tournier M, Mathieu C, Letinier L, Peyré A, Perret G, Pereira E, Fourrier-Réglat A, Pollet C, Fatseas M, Tzourio C, Daveluy A. Psychoactive substance use among students: A cross-sectional analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022 Oct;36(5):908-914. doi: 10.1111/fcp.12771
2. **Perino J**, Tournier M, Mathieu C, Pollet C., Fatseas M, Tzourio C, Daveluy A. Factors associated with frequent use of cannabis among students. *Soumis Pediatrics*
3. **Perino J**, Ramaroson H, Ong N, Bezin J, Gilleron V, Daveluy A, Tournier M. General hospital admissions in young and middle-aged people who use psychoactive substances: Impact of Covid-19 lockdowns. *Int J Drug Policy*. 2023 Jun 8;118:104082.
4. **Perino J**, Ramaroson H, Ong N, Lancelot V, Bezin J, Gilleron V, Daveluy A, Tournier M. Psychoactive substance intoxication leading to general hospital admission in young and middle-aged people during and after the first lockdown. *Under review Therapies*
5. **Perino J**, Daveluy A, Truong-Bastos A, Miremont F, Fatseas M, Tournier M. Readmission to psychiatric units and cannabis use: a retrospective study in young adults with bipolar and psychotic disorders. *En cours de finalisation*

Communication orale et poster

1. **Perino J**, Ramaroson H, Ong N, Lancelot V, Bezin J, Gilleron V, Daveluy A, Tournier M. Hospitalisation au CHU de Bordeaux pour intoxication par des substances psychoactive chez les jeunes adultes pendant et après le premier confinement, Congrès de la SFPT 14-16 Juin 2022, Lille
2. **Perino J**, Ramaroson H, Ong N, Lancelot V, Bezin J, Gilleron V, Daveluy A, Tournier M. Hospitalisation au CHU de Bordeaux pour intoxication par des substances psychoactive chez les jeunes adultes pendant et après le premier confinement, Poster modéré, 14^{ème} Congrès Français de Psychiatrie 30-3 novembre 2022, Lille

2. **Perino J**, Ramaroson H, Ong N, Bezin J, Gilleron V, Daveluy A, Tournier M. Impact des confinements sur les hospitalisations survenues dans un contexte d'usage de substances psychoactives en France selon l'âge pendant la pandémie de Covid-19, Communication orale, 12^{ème} ateliers de la pharmacodépendance et addictovigilance, 7-8 novembre 2022, Biarritz, Oratrice : Justine Perino

ANNEXE 2. PUBLICATIONS ET AUTRES TRAVAUX REALISES DANS LE CADRE DE L'ASSISTANAT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DANS LE SERVICE DE PHARMACOLOGIE MEDICALE, CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE DE BORDEAUX, CHU DE BORDEAUX

Encadrement de thèse et de diplôme d'université

1. **Direction de la Thèse** pour l'obtention du diplôme d'État de Docteur en pharmacie soutenue par Claire Dumoulin. Hospitalisations après consommation de substances psychoactives au CHU de Bordeaux pendant la pandémie de COVID-19, soutenue le 04/11/2021 et obtenue avec la *mention Très bien*
2. **Direction de la Thèse** pour l'obtention du diplôme d'État de Docteur en pharmacie soutenue par Soukaina Zafra. Destruction des stupéfiants à l'officine : réglementation et application dans les officines, soutenue le 15/06/2023 et obtenue avec la *mention Très bien*
3. **Encadrement du Mémoire** pour l'obtention du Diplôme Universitaire Pharmacopépidémiologie et Pharmacovigilance (PEP) soutenu par Narimane Boudaoud en 2022. État des lieux sur les médicaments à indication pédiatrique contenant de l'éthanol à 96%.
4. **Encadrement du Mémoire** pour l'obtention du Diplôme Universitaire Pharmacopépidémiologie et Pharmacovigilance (PEP) réalisé par Clémence Huynh. Étude de signaux de pharmacovigilance ayant permis le retrait de l'aprotinine TRASYLOL®.
5. **Academic Advisor du Eu2P Master Programme** – Second year. Soutenu en 2021 par Olga Paoletti. Patterns of anti-CGRP mAbs use and triptan consumption before and after anti-CGRP treatment initiation: a descriptive drug utilization study in Tuscany region, Italy.
6. **Direction de la Thèse** pour l'obtention du diplôme d'État de Docteur en pharmacie par Narjessa Hami, Prescription d'azithromycine et iatrogénie associée lors de la pandémie de COVID-19 en France. Soutenance prévue en 2024
7. **Direction de la Thèse** pour l'obtention du diplôme d'État de Docteur en pharmacie par Charlotte Moullart de Torcy. Description des cas de pharmacovigilance associés aux mésusages de l'azithromycine dans la Covid-19, Soutenance prévue en 2024
8. Encadrement de 3 étudiantes en **stage s'initiation à la recherche (SIR)**.

Publications en addictovigilance

1. Debruyne D, Monzon E, **Perino J**, Haramburu F, Daveluy A, Lazès-Charmetant A, Giraudon I. Usages de substances de synthèse en France et en Europe [Use of synthetic substances in France and in Europe]. *Therapies*. 2021 May-Jun;76(3):221-228. French. doi: 10.10
2. Dumoulin C, Ong N, Ramarosan H, Létinier L, Miremont-Salamé G, Gilleron V, Daveluy A, **Perino J**. Hospitalisations après consommation de substances psychoactives pendant la pandémie de Covid-19 [Hospitalizations after substance use during the COVID-19 pandemic]. *Therapies*. 2022 Jun 30:S0040-5957(22)00108-1.
3. **Perino J**, Demourgues M, Ramarosan H, Bezin J, Micallef J, Miremont-Salamé G, Frauger E, Gilleron V, Ong N, Daveluy A. Increase in hospitalisation-associated methadone intoxication in France following first COVID-19 lockdown. *Public Health*. 2023 Aug 10;223:1-6.

Communication orale et poster en addictovigilance

1. **Perino J**, Impact of lockdown in COVID-19 on methadone-use related hospitalizations in France (prix de la meilleure communication orale d'addictovigilance), Congrès de la SFPT 14-16 Juin 2022, Lille (Prix addictovigilance), Orateur Maxime Desmourgues
2. J Gasnier, **J Perino**, A Peyré, G Miremont-Salamé, A Daveluy. Usage problématique de substances psychoactives par les jeunes adultes en Aquitaine et DROM : conséquences et substances impliquées. 12^{ème} atelier de la pharmacodépendance et addictovigilance, 7-8 novembre 2022, Biarritz. Poster modéré
3. Ferey M, Ceau M, **Perino J**, Thiec J, Colombe A, Debruyne AL, Lassere B, Sarram S, Queiulle E. N-acétylcystéine : le multitâche des troubles de l'usage ? 9^{ème} journées nationales 28-29 septembre 2023, Angers.

Publications en pharmacovigilance

1. **Perino J**, Gouverneur A, Bonnet F, Lahouati M, Bernard N, Breilh D, Pariente A, Xuereb F. Targeting of under-75 years for the optimization of medication reconciliation with an approach based on medication risks: An observational study. *Therapies*. 2021 Jun 18;S0040-5957(21)00151-7.
2. **Perino J**, Corand V, Laurent E, Théophile H, Miremont-Salamé G, Pariente A, Colas JL, Couffinhal T, Salvo F. Myocardial infarction associated with erenumab: A case report. *Pharmacotherapy*. 2022 Jul;42(7):585-589.
3. Trin K, **Perino J**, Allouchery M, Géniaux H, Miremont G, Salvo F. Second-degree burn induced by high-concentration topical capsaicin with mobility sequelae: A case report. *Pain Pract*. 2023 Feb;23(2):216-219. doi: 10.1111/papr.13175.
4. **Perino J**, Corand V, Laurent E, Théophile H, Miremont-Salamé G, Pariente A, Colas JL, Couffinhal T, Salvo F. Myocardial infarction associated with erenumab: A case report. *Pharmacotherapy*. 2022 Jul;42(7):585-589.
5. Bordet C, Letinier L, **Perino J**, Miremont G, Pariente A. Renal injury associated with overdosage of injectable amoxicillin or combined amoxicillin-clavulanic acid: a hospital-based cohort study. *Soumis*.
6. Nidegger I, Macey J, Ferey M, Singier A, Tournier M, **Perino J**, Salvo F. Suicidal behaviour dans new ivacaftor combination: a case series and disproportionality analysis.
7. Bassan P, **Perino J**, Miremont G, Girodet PO, Dournes G, Maurac A. Serious respiratory distress associated with Bosentan administration in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case report.
8. **Perino J**, Théophile H, Miremont G, Pariente A, Salvo F, Les antagonistes du CGRP, de nouveaux antimigraineux. *Actualités Pharmaceutiques*, Volume 60, Issue 608, 2021, P.49-51.

Communication orale et poster en pharmacovigilance

1. Boudaoud N, Fulda V, Noize P, Rousset M, Salvo F, **Perino J**. Pediatric medications containing alcohol in France. Congrès de la SFPT 12-14 Juin 2022, Limoges. Communication orale, Oratrice : Justine Perino

2. Huynh C, Miremont-Salamé G, Salvo F, **Perino J**, Evolution des déclarations d'effets indésirables de l'aprotinine TRASYLOL® dans VigiBase© au cours du temps, Congrès de la SFPT 14-16 Juin 2022, Lille, poster modéré, présenté par Clémence Huynh
3. Bordet C, Letinier L, **Perino J**, Miremont G, Pariente A, Renal disease associated with injectable amoxicillin with or without clavulanic acid, Poster simple, Congrès de la SFPT 14-16 Juin 2022, Lille
4. **Perino J**, Singier A, Noize P, Daveluy A, Salvo F. Interest of reimbursement open access data for surveillance of drug use in France: the case of oxycodone. Poster simple au Congrès de la SFPT 12-14 Juin 2022, Limoges
5. Bezy N, Miremont G, De Torcy C, Noize P, Pietri Tessa P, Francesco S, **Perino J**, on behalf of French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. Administration errors of azithromycin oral suspension in children: An analysis of French pharmacovigilance database. Poster simple au Congrès de la SFPT 12-14 Juin 2022, Limoges
6. De Torcy C, Singier A, Grandvullemin A, Pietri Tessa P, de Germain S, Salvo F, **Perino J**, *on behalf of French Network of Regionals Pharmacovigilance Centres*. Spontaneous report related to azithromycin throughout the COVID-19 pandemic in France: a pharmacovigilance study. Poster modéré présenté par Justine Perino, Congrès de la SFPT 12-14 Juin 2022, Limoges
7. Nidegger I, **Perino J**, Ferey M, Tournier M, Macey J, Salvo F. Suicidal behaviour and Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: a case series and disproportionality Analysis Using the World Health Organization Pharmacovigilance Database. Poster presentation ISOP 2023, Bali

ANNEXE 3. ENSEIGNEMENT UNIVERSITAIRE ET FORMATION

Cours magistraux et enseignements dirigés (140 heures)

Université de médecine (62 heures)

Enseignements dirigés de sémiologie : bon usage du médicament et prescription (42h),

Enseignements dirigés de pharmacologie (8h)

Lecture critique d'article (6h)

Usage rationnel du médicament (6h)

Odontologie (18h)

Règle de prescription (6h)

Bon usage du médicament et population à risque (6h)

Enseignement dirigé de révision (6h)

École de sage-femme (12h)

Prescription médicamenteuse (6h)

Bon usage et population à risque (6h)

Enseignement attaché de recherche clinique (6h).

Conflits d'intérêts (2h)

Publicité sur le médicament (4h)

École des préparateurs en pharmacie (4h)

Pharmacovigilance (2h)

Addictovigilance (2h)

Infirmière pratiques avancées (6h),

Population à risque (6h)

Psychomotriciens (12h)

Effets indésirables musculosquelettiques et effets indésirables (6h)

Enseignements dirigés de révision (6h)

Technologie pour la santé (TECSAN) (6h),

Gestion du risque médicamenteux (6h)

Master 2 de pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance et bon usage du médicament (14h)

Organisation de la Pharmacovigilance : structures et rôles des institutions impliquées dans l'évaluation du médicament en France (2h)

Du mécanisme pharmacologique au risque (6h)

Cas marquant (6h)

Création de cours e-learning

PACES - Risques et dangers liés à la prise de médicaments

Master 2 pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance, bon usage du médicament - imputabilité

Master 2 pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance, bon usage du médicament – bonne pratique de pharmacovigilance

Psychomotricien – Concepts de base en pharmacovigilance et en addictovigilance

Élaboration de Qcm associés à ces cours, surveillance d'examen, mise à jour de cours déjà existant (non détaillé)

Autres activités universitaires

Membre de l'Association de la fondation Étudiante pour la ville (Afev), qui s'engage à lutter contre les inégalités scolaires. Soutient scolaire bénévole d'une élève en primaire à raison de 2 heures par semaine (hors vacances scolaires) en 2023

Formations complémentaires

Site de PARIS I4.10 en 2022

Architecture et données du SNDS

SNIIRAM SAS Entreprise Guide : Prise en main du logiciel et utilisation dans le SNIIRAM

ANNEXE 4. PROTOCOLE DE L'ETUDE SHAPSS : ÉVALUATION DE LA SANTE SEXUELLE CHEZ LES ETUDIANTS CONSOMMANT DE LA DROGUE. ETUDE DE COHORTE A PARTIR DE LA BASE DE DONNEES DU HEALTH DATA HUB

1 Résumé

La consommation de substances psychoactives (SPA) chez les étudiants, qu'elle soit ponctuelle ou régulière, expose à des risques directs et indirects sur la santé. Dans la cohorte i-Share (la plus grande étude réalisée sur la santé des jeunes), l'exposition des étudiants aux SPA est élevée, près des deux tiers rapportant l'usage d'une autre SPA que l'alcool et le tabac au cours de leur vie (1). Si la santé sexuelle et la consommation de SPA ont beaucoup été étudiées dans des populations spécifiques comme la population homosexuelle (2–5), beaucoup moins de données sont disponibles dans la population jeune. Une étude préliminaire menée dans la cohorte i-Share a retrouvé que la consommation de SPA était significativement associée aux comportements sexuels à risque, tels que le fait d'avoir eu plus de cinq partenaires sexuels différents au cours des six derniers mois (RC = 3,7 ; IC95%) ou l'absence de protection pendant les rapports sexuels (RC = 1,6 ; IC95%). Cependant, les conséquences de ces comportements étaient peu renseignées par les étudiants et nous n'avons aucune information sur l'incidence des infections sexuellement transmissibles (IST) et des interruptions volontaires de grossesse (IVG).

L'objectif de l'étude SHAPSS est d'évaluer l'incidence des IVG et des IST dans la population étudiante en fonction de leur consommation de SPA.

Pour cela, l'étude SHAPSS utilisera la base de données du Health Data Hub (HDH) qui héberge les données de la cohorte i-Share ainsi chaînées aux données du Système National des Données de Santé (SNDS). Cette base de données inclue notamment des informations sur les consommations de SPA et les caractéristiques des étudiants, ainsi que tous les remboursements de soins et tous les diagnostics d'hospitalisation codés avec la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies, 10ème révision).

Une étude de cohorte observationnelle sera réalisée de 2013 à 2021 dans la base de données du HDH. La cohorte sera constituée des étudiants (i) inclus dans la cohorte i-Share entre le 1er avril 2013 et le 31 décembre 2021, (ii) ayant répondu aux questions sur la consommation de

SPA, (iii) âgés de 18 ans à 29 ans, (iv) présents dans la base de données du SNDS au moins un an avant l'inclusion dans la cohorte i-Share. Les IVG seront identifiées par la survenue d'une première hospitalisation avec un diagnostic principal d'IVG sans historique identifié d'IVG (pas d'hospitalisation pour IVG dans l'année précédente) ou par le remboursement des médicaments ayant cette indication. Les IST seront identifiées sur la base du remboursement des médicaments ayant ces indications.

Les patients inclus dans la cohorte seront classés en deux groupes : consommateurs et non consommateur de SPA. Une analyse spécifique sera réalisée sur le cannabis, le poppers, le protoxyde d'azote, et les psychostimulants qui sont les substances les plus consommées dans cette population le binge drinking ainsi que la polyconsommation.

La probabilité de survenue des événements d'intérêt sera calculée pour chaque groupe par la méthode de Kaplan-Meier. Un modèle multivariable de Cox sera utilisé pour la comparaison de l'incidence de survenue des événements entre les deux groupes. Afin de prendre en compte les facteurs de confusion, un score de propension haute dimension estimant la probabilité d'être consommateurs de SPA sera utilisé.

Cette étude pourrait avoir un impact majeur sur les politiques de prévention des conduites sexuelles à risque, de dépistage des IST en ciblant une population à risque. L'élaboration de recommandations pour la prise en charge des IVG et des IST pourrait permettre - si une association est retrouvée avec la consommation de SPA – d'insister sur le dépistage systématique d'une consommation problématique de SPA chez ces personnes.

2 Équipe projet

CENTRE COORDINATEUR

Laboratoire de Recherche 146 rue Léo Saignat – Zone Nord Bat. 1A

33076 Bordeaux Cedex

Tel : +33(0)5 57 57 15 60

Fax : +33(0)5 57 57 46 71

- Chef du service Pr Antoine Pariente

antoine.pariante@u-bordeaux.fr

- Coordinateur du projet Pr Marie Tournier

marie.tournier@gmail.com

- Comité scientifique Dr Ilaria Montagni

Pr Mélina Fatseas

Dr Amélie Daveluy

Pr Charles Cazanave

Pr Caroline Solas Chesnaux

- Equipe opérationnelle Dr Justine Perino

Justine.perino@u-bordeaux.fr

3 Abréviations

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	Classification Internationale des Maladies, 10ème révision
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
HAS	Haute Autorité de Santé
HDH	Health Data Hub
IDS	Institut des Données de Santé
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IST	Infection Sexuellement Transmissible
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
MCO	Médecine, Chirurgie, Obstétrique
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RNIAM	Répertoire National Inter-régimes des bénéficiaires de l'Assurance Maladie
RC	Rapport de Côte
SNDS	Système National des Données de Santé
SPA	Substances Psychoactives

SPhd	Score de Propension à haute dimension
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VPH	Papillomavirus Humain

4 Introduction

Plusieurs études se sont spécifiquement intéressées à la population étudiante et ont montré une consommation importante et croissante de substance psychoactive (SPA) dans cette jeune population, avec l'apparition de nouvelles substances et de nouveaux usages. Dans la cohorte i-Share (la plus grande étude réalisée sur la santé des jeunes), l'exposition des étudiants aux SPA est élevée, avec près des deux tiers rapportant l'usage d'une autre SPA que l'alcool et le tabac au cours de leur vie (1). La consommation de SPA chez les étudiants, qu'elle soit ponctuelle ou régulière, expose à des risques directs et indirects sur la santé ; tous ne sont pas connus. Elle peut également entraîner des répercussions néfastes sur leur vie sociale et scolaire (6,7).

Si la santé sexuelle et la consommation de SPA ont beaucoup été étudiées dans des populations spécifiques comme la population homosexuelle (2–5), beaucoup moins de données sont disponibles dans la population jeune. En 2019, une faible protection chez les jeunes adultes consommateurs de SPA lors des rapports sexuels avait alerté sur un besoin de prévention spécifique (8). La même année, les étudiants en santé en début de cursus avaient un faible niveau de connaissance sur les Infections Sexuellement Transmissibles (IST) et des conduites à risque telles le multi-partenariat et l'absence d'usage du préservatif. Une méconnaissance de la Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) et du traitement post exposition (TPE) avait également été retrouvée dans cette population (9). Une étude préliminaire menée dans la cohorte i-Share a retrouvé que la consommation de SPA était significativement associée aux comportements sexuels à risque, tels que le fait d'avoir eu plus de cinq partenaires sexuels différents au cours des six derniers mois (RC = 3,7 ; IC95%) ou l'absence de protection pendant les rapports sexuels (RC = 1,6 ; IC95%). Cependant, les informations précises sur les conséquences de ces comportements étaient peu renseignées par les étudiants et l'incidence des IST et des IVG reste non connue (10). L'inclusion des données de la cohorte i-Share dans le Health Data Hub (HDH) (11) permet son chaînage aux données du Système National des Données de Santé (SNDS) et offre une opportunité unique de préciser les risques d'IST et d'IVG chez les étudiants en fonction de leurs consommations en SPA et d'autres caractéristiques associées.

En France, l'IVG peut être i) chirurgicale et le cas échéant réalisée uniquement en établissement de santé ou bien ii) médicamenteuse. Elle peut alors être pratiquée soit en établissement de

santé, soit en cabinet de ville (12). En France, 216 700 interruptions volontaires de grossesse (IVG) ont été réalisées en 2017. Le taux de recours à l'IVG est le plus haut dans la tranche d'âge des 20-24 ans avec 26,7 IVG pour 1 000 femmes pour la France entière (13). Un rapport publié en 2020 confirme une hausse des IVG en 2019 (14). Bien que les IVG pratiquées en France présentent beaucoup moins de risque que les IVG clandestines (15,16) ; ces pratiques qu'elles soient médicamenteuses ou chirurgicales peuvent impliquer des complications hémorragiques, infectieuses mais aussi psychologiques (17) et représentent un coût pour le système de santé.

Parmi les IST les plus fréquentes, on retrouve pour les infections bactériennes ou parasitaires, la syphilis, la gonorrhée, la chlamydie et la trichomonase (18) ; ces dernières peuvent être guéries. En France, on retrouve une augmentation des IST en particulier pour les infections à Chlamydia et à gonocoque chez les jeunes âgés entre 15 et 24 ans. Ces pathologies nécessitent un dépistage précoce afin d'enrayer la chaîne de transmission dans le cas où un rapport ne serait pas protégé. Certaines sont asymptomatiques en fonction du sexe, mais exposent aussi bien chez l'homme que la femme à des complications.

Concernant les infections virales, on retrouve principalement l'hépatite B, l'herpès génital, le Virus de l'immunodéficience Humaine (VIH) et le papillomavirus humain (VPH), difficiles ou impossibles à guérir, selon le type de virus. Les complications pour la santé des jeunes adultes infectés par ces pathologies virales impliquent une morbidité/ mortalité importante et ces diagnostics ont un impact important sur leur qualité de vie.

Cette étude pourrait permettre d'identifier un sous-groupe de patients pour lesquels la prévention des conduites à risque sexuelle et le dépistage des IST pourraient être renforcés. Dans la mesure où l'usage de SPA est une cause de morbidité et de mortalité considérées comme évitables, elle est une cible de choix pour des actions de prévention. Si un sur-risque était retrouvé, la recherche d'un trouble de l'usage ou de consommation de SPA pourrait être recommandé aux cliniciens dans le cadre de la prise en charge des patients avec un diagnostic d'IST ou une demande d'IVG.

5 Objectifs de l'étude

5.1 Objectif principal

Comparer l'incidence des IST et des IVG dans la population étudiante en fonction de leur consommation en substances psychoactives et d'autres caractéristiques.

5.2 Objectifs secondaires

- Décrire les caractéristiques de la population étudiante qui consomme des SPA
- Décrire les événements présentés
- Comparer l'incidence des IST et des IVG en distinguant le sexe et le type de consommation de SPA (*binge drinking*, la consommation de cannabis, de poppers, de protoxyde d'azote, de psychostimulants et la polyconsommation) par des analyses stratifiées menées dans des sous-populations
- Comparer l'incidence de chaque type d'IST dans la population étudiante en fonction de leur consommation en substances psychoactives et d'autres caractéristiques

6 Méthodes

6.1 Schéma de l'étude

L'étude SHAPSS suivra un schéma d'étude de type cohorte observationnelle. La cohorte inclura tous les étudiants inclus dans la cohorte i-Share à partir des données du HDH.

6.2 Source de données

Le HDH est un groupement d'intérêt public permettant un accès facile et sécurisé à des données de santé de qualité. Il permet de soutenir des projets de recherche d'intérêt public. Le HDH associe 56 parties prenantes dont la Haute Autorité de Santé (HAS), l'assurance maladie, France Assos Santé et le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS). Le traitement et le croisement d'un grand volume de données permettent de mener des recherches avec un fort impact. On retrouve au sein du HDH les données du SNDS et de la cohorte i-Share.

Le SNDS est une base de données associant les données nationales de l'Assurance Maladie contenant des informations individuelles anonymes et exhaustives en termes de remboursement de soins délivrés en ville, chaînée à la base de données nationale des résumés de sortie d'hospitalisations (PMSI).

Les informations disponibles concernent :

- Les caractéristiques générales : sexe, année de naissance, date de décès le cas échéant, notion de CMU-c (Couverture Maladie Universelle complémentaire), région de résidence, et ALD (Affection de Longue Durée) avec le code CIM-10 (Classification Internationale des Maladies, 10ème révision), les dates de début et de fin d'ALD ;
- Les dépenses de consommation de soins de ville avec la date de soin et le code (mais pas l'indication ni le résultat) : consultations et actes médicaux, examens biologiques, médicaments et dispositifs médicaux ;
- Les résumés de sortie d'hospitalisations du PMSI : codes CIM-10 des diagnostics (principal, relié et associés) de tous les séjours hospitaliers Médecine, Chirurgie, Obstétrique (MCO), ainsi que la Psychiatrie, avec la date et la durée d'hospitalisation, les actes médicaux, le service d'hospitalisation et le système de codage des coûts.

Par ailleurs, le HDH héberge depuis peu les données de la cohorte i-Share. La cohorte i-Share est un projet national financé par des programmes d'investissement d'avenir, et constitue la plus grande étude scientifique sur la santé des étudiants. Son objectif est d'inclure 30,000 étudiants inscrits dans des structures d'enseignement supérieur en France ; environ 20 000 inclus à ce jour. Le recueil des informations est réalisé annuellement, pendant une durée de 10 ans, à l'aide d'auto-questionnaires en ligne. Les informations ainsi obtenues concernent plusieurs aspects de la vie des étudiants comme le stress, le sommeil, l'alimentation, l'exercice physique, l'état de santé physique et moral, les revenus et notamment les différentes consommations dont la consommation de SPA. Le processus d'inclusion a débuté au mois d'avril 2013, et la communication autour de cette étude cible les étudiants par le biais d'affiches, de réunions d'information et d'actions promotionnelles.

Les informations disponibles concernent :

- Les caractéristiques sociodémographiques
- Le cursus scolaire et universitaire
- Le mode et les conditions de vie, les habitudes alimentaires, les pratiques physiques, sportives et culturelles, et la vie sexuelle
- Les ressources financières et sociales
- La famille

- La santé : les antécédents médicaux personnels et familiaux, les mesures anthropométriques, le stress, la dépression, le suivi médical, les antécédents d'idées suicidaires et de tentative de suicide
- Les consommations de SPA

Un questionnaire optionnel concerne également le risque de trouble bipolaire, l'estime de soi, l'impulsivité et l'agressivité.

Les données de la cohorte i-Share apporte des informations précieuses sur la santé des étudiants et a déjà servi de support pour l'évaluation des risques associés à la consommation de tabac et de cannabis chez les étudiants (19). Cependant l'interprétation des données reste limitée par leurs caractères déclaratifs. Ainsi, le travail sur les données du HDH permettant le croisement avec les données de santé du SNDS offre une opportunité unique d'étudier les caractéristiques de la santé sexuelle chez les étudiants en fonction de leur consommation de SPA.

L'accès au HDH est réglementé et doit être approuvé par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Notre équipe de recherche dispose de plusieurs années d'expérience dans l'analyse des données de l'Assurance Maladie française et du HDH.

6.3 Population de l'étude

Seront inclus dans la cohorte tous les étudiants âgés entre 18 et 29 ans ayant répondu aux questions concernant la consommation de SPA dans le questionnaire d'inclusion de la cohorte i-Share.

6.4 Période de l'étude, période d'inclusion et période de suivi

La période de l'étude sera du 1er avril 2013 au 31 décembre 2021.

6.5 Définition et mesure de l'exposition d'intérêt

Les patients inclus dans la cohorte seront classés en deux groupes :

- Consommateurs de SPA : étudiants ayant déjà consommé au cours de leur vie au moins une SPA. Dans ce groupe, on distinguera les Poly-consommateurs c'est-à-dire les étudiants ayant déclarés avoir consommés de façon non expérimentale au moins deux SPA.
- Non consommateur de SPA : étudiants n'ayant jamais consommé de SP au cours de leur vie. Dans ce groupe, on distinguera :
 - Les consommateurs de tabac et d'alcool : consommateurs actifs de tabac et/ou consommateurs d'alcool c'est à dire tous les mois à tous les jours.
 - Les non consommateurs : étudiants n'ayant jamais consommé d'alcool ni de tabac, y compris les anciens consommateurs de tabac et/ou les consommateurs d'alcool une fois par an plusieurs fois par an.

Polyconsommateurs : consommation d'au moins deux SPA à une fréquence occasionnelle ou régulière

Binge drinking : consommation d'au moins six unité dans une soirée

Ces définitions ont été établies à partir du libellé du questionnaire d'inclusion dans la cohorte i-share.

6.6 Définitions et mesures des événements d'intérêt

Ces définitions pourront évoluer en fonction des conclusions du comité scientifique et seront décrites dans le plan d'analyse statistique.

6.6.1 IST

L'identification de l'IST se fera par identification des codes Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) relatifs au remboursement des médicaments suivants indiqués dans ces pathologies d'après les recommandations de l'HAS :

- Syphilis

La syphilis sera identifiée par un remboursement unique d'extencilline 1,2UI ou 2,4UI (prise unique), benzathine benzylpenicillin ; code ATC J01CE08

- Herpes genital

L'herpès génital sera identifié par un remboursement unique d'aciclovir administrable par voie IV (code ATC J05AB01) ou de valaciclovir 500 mg administrable par voie per os (code ATC J05AB11)

- VIH

Une infection par ou la prévention du VIH seront identifiées par le remboursement des médicaments antirétroviraux utilisés dans le VIH (codes ATC J05AR). Le renouvellement du remboursement nous permettra de distinguer un traitement curatif ou préventif type PreP (tenofovir, diproxil et emtricitabine J05AR03 et délivrance unique) ou TPE (deux inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur de protéase et délivrance unique)

- Gonorrhée

La gonorrhée est identifiée par une délivrance unique de ceftriaxone 500 mg (administrable en intra-musculaire ou intra-veineuse) ou spectinomycine 2 g (administrable en une seule injection intra-musculaire) ou céfixime 400 mg (administrable per os en une prise orale unique).

- Chlamydiae

Elle sera identifiée par une délivrance unique d'azithromycine 1 g ou de doxycycline

Les IST ayant nécessité une hospitalisation seront identifiées, au cours de la période de suivi, à partir des données d'hospitalisation du PMSI et sont définis par la présence en diagnostic principal d'un des codes CIM-10 suivants :

- Syphilis : A51-53
- Herpès génital : A60
- Gonocoque : A54
- Chlamydia : A55
- VIH : Z21, B20-24

6.6.2 IVG

L'exposition aux médicaments d'intérêt sera identifiée dans la base de données du SNDS par les codes de la classification ATC. Cet algorithme a déjà été utilisé par notre équipe de recherche.

Les IVG en établissement de santé seront identifiées par la présence d'un des codes de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) par la combinaison des codes suivants :

- DP O04, O05, O06, O07

et

- CCAM JNJD001, JNJD002, JNJP001, JNMD001

et

- DAS Z640

Les IVG médicamenteuses en ambulatoire étaient sélectionnées à partir des forfaits pour IVG médicamenteuse en ambulatoire (soins de ville et actes externes) suivants :

- 2415 Médicaments : Mifegyne
- 2416 Médicaments : prostaglandines
- 2420 Forfait intervention durée ≤ 12 h prive medic
- 2422 Forfait pour IVG médicamenteuse
- 3329 Forfait médicament IVG ville

7 Extraction des données

Les critères d'extraction de la base de données seront détaillés dans un plan d'extraction des données qui sera validé avant le lancement de l'extraction.

Les données suivantes seront extraites pour tous les patients remplissant les critères d'éligibilités :

- Données socio-démographiques : âge, sexe, département de résidence ;
- Données d'hospitalisation du PMSI 1er avril 2012 au 31 décembre 2021 : dates d'admission et de sortie, durées d'hospitalisation, codes CIM-10 des diagnostics principaux, reliés et associés, actes CCAM ;
- Données de remboursements de soin de 1er avril 2012 au 31 décembre 2021 : dates de prescription et de délivrance, catégorie de soin (consultation médicale ou paramédicale, examen biologique, acte médical, dispositif médical, transport, etc.), codes ATC des médicaments remboursés, nombre d'unités délivrées, codes CCAM et caractéristiques des prescripteurs.

8 Analyses des données

Un plan d'analyse statistique sera développé et validé par le comité scientifique avant le début de l'analyse. Il inclura les analyses suivantes :

- Description des caractéristiques des patients inclus dans la cohorte :
 - Caractéristiques socio-démographiques
 - Consommation de substances psychoactives

- Orientation sexuelle
- Pratiques sexuelles à risque
- Traitements et antécédents médicaux dans l'année précédant l'inclusion,
- Description des événements d'intérêt présentés
- Durée et caractéristiques principales des hospitalisations
- Description du type de prescripteurs

8.1 Analyse descriptive

L'analyse descriptive des variables catégorielles et ordinales présentera le nombre et la fréquence de chaque modalité ainsi que les données manquantes. L'analyse descriptive des variables quantitatives présentera la moyenne, l'écart-type, la médiane, l'intervalle interquartile et les valeurs extrêmes. L'intervalle de confiance à 95% sera présenté pour les paramètres les plus pertinents.

Pour les comparaisons entre groupes, le seuil de significativité des tests statistiques sera fixé à 5% en formulation bilatérale. Les tests suivants seront utilisés :

- le test du Chi-2 de Pearson ou le test exact de Fisher si les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5 pour les variables quantitatives,
- le test de Student pour comparer les variables quantitatives entre deux groupes indépendants lorsque les hypothèses de normalité des distributions et d'homoscédasticité des variances étaient validées ou le test non paramétrique des rangs de Wilcoxon dans le cas contraire,

8.2 Analyses l'incidence des IST/IVG

La probabilité de survenue des événements d'intérêt (tels que définis §6.6) sera calculée pour le groupe de consommateurs de SPA et le groupe non consommateur par la méthode de Kaplan-Meier. Un modèle multivariable de Cox sera utilisé pour la comparaison l'incidence des IST et IVG entre les deux groupes après ajustement sur l'âge à l'inclusion, le sexe.

Puis, la probabilité de survenue des événements d'intérêt (tels que définis §6.6) sera calculée pour le groupe de poly-consommateurs de SPA et le groupe non consommateur par la méthode de Kaplan-Meier. Un modèle multivariable de Cox sera utilisé pour la comparaison l'incidence des IST et IVG entre les deux groupes après ajustement sur l'âge à l'inclusion, le sexe.

Ces analyses seront reproduites en comparant les étudiants ayant une consommation de cannabis, de protoxyde d'azote, de poppers, psychostimulants et pratiquant le binge drinking par rapport aux non consommateurs de SPA.

Un score de propension sera calculé par un modèle de régression logistique multivarié ayant pour variable dépendante la consommation de SPA.

9 Résultats attendus

En utilisant la base de données du HDH, les résultats attendus de l'étude SHAPSS sont d'obtenir une évaluation de l'incidence des IST et des IVG chez les étudiants en fonction de leur consommation de SPA. Cette étude pourrait permettre d'identifier un sous-groupe de patients pour lesquels la prévention des conduites à risque sexuelle et le dépistage des IST pourraient être renforcés. Par ailleurs, la recherche d'un trouble de l'usage de SPA pourrait être recommandé aux cliniciens dans le cadre de la prise en charge des patients présentant ce type d'évènement.

10 Limites des méthodes de l'étude

Les données sur lesquelles repose notre étude sont le SNDS et la cohorte i-Share, récemment chaînées dans le HDH. Ces données sont d'ores et déjà disponibles.

Le SNDS est une base administrative fondée sur le remboursement des soins à la population et inclue les données nationales de remboursement de soins ambulatoires et les résumés de sortie d'hospitalisation. Nous bénéficierons donc de l'exhaustivité de données de soins pour plus de 20,000 étudiants francophones. La principale limite de la base de données de remboursement est l'absence d'informations sur l'indication du traitement prescrit en ambulatoire, la dose prescrite et la durée de traitement. De plus, certains traitements utilisés comme proxy pour identifier les IST pourraient être non spécifiques et conduire à surestimer l'incidence des IST dans cette population. A l'inverse, nombre d'étudiants pourraient ne pas consulter de médecin ou ne pas se rendre à la pharmacie, ce qui conduirait à sous-estimer l'incidence des IST. Par ailleurs, l'identification de remboursement des médicaments prescrits dans le cadre d'une IVG ne garantit pas que la patiente les a bien administrés ce qui pourrait également sur estimer ces évènements dans la population.

Par ailleurs, nous aurons la grande chance de pouvoir étudier le lien entre ces données de soins et les caractéristiques personnelles des étudiants non disponibles dans les bases de données

administratives, comme la consommation de SPA en dehors d'un trouble de l'usage et différents éléments de leur mode de vie. La cohorte i-Share permet de fournir des données déclaratives indisponibles dans les autres bases de données. La principale limite des données de la cohorte i-Share sont liées à leur caractère déclaratif, ainsi un biais d'information concernant la consommation de SPA ne peut être exclue. Il existe également un biais de sélection, la cohorte étant fondée sur le volontariat ; ceci ne devrait pas influencer l'étude de l'association entre deux paramètres. En revanche, le questionnaire d'inclusion anonyme et le large nombre d'étudiants inclus nous permettent de croire en la validité de ces informations. Par ailleurs, le questionnaire d'inclusion étant déjà établi au moment de l'étude, la définition de certaines variables concernant la consommation de SPA peut être imprécise et le niveau de précision est hétérogène en fonction des substances considérées.

11 Comité scientifique

Le comité scientifique validera les objectifs de l'étude, la méthodologie, la qualité scientifique du projet, l'analyse des données et orientera les publications. Ce comité validera également le rapport final de l'étude ainsi que les résumés pour les congrès scientifiques et les articles scientifiques.

12 Aspects réglementaires

Ce projet est une analyse de base de données à partir de données individuelles anonymes. Ce projet nécessite une extraction particulière de données issues du HDH. L'accès et l'utilisation de ces données individuelles anonymes requièrent une autorisation de la CNIL.

13 Calendrier

Calendrier	Date prévisionnelle
Extraction des données	Nov-déc 2022
Analyse des données	Janv-mars 2023
Interprétation des données	Avril-mai 2023
Version finale du rapport d'étude et valorisation scientifique	Septembre 2023

14 Références

1. Perino J, Tournier M, Mathieu C, Letinier L, Peyré A, Perret G, et al. Psychoactive substance use among students: A cross-sectional analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022 Feb 22;
2. Race K, Lea T, Murphy D, Pienaar K. The future of drugs: recreational drug use and sexual health among gay and other men who have sex with men. *Sex Health*. 2017;14(1):42–50.
3. Roth EA, Cui Z, Wang L, Armstrong HL, Rich AJ, Lachowsky NJ, et al. Substance Use Patterns of Gay and Bisexual Men in the Momentum Health Study. *Am J Mens Health*. 2018;12(5):1759–73.
4. Lawn W, Aldridge A, Xia R, Winstock AR. Substance-Linked Sex in Heterosexual, Homosexual, and Bisexual Men and Women: An Online, Cross-Sectional ‘Global Drug Survey’ Report. *J Sex Med*. 2019 May;16(5):721–32.
5. Ritchwood TD, DeCoster J, Metzger IW, Bolland JM, Danielson CK. Does it really matter which drug you choose? An examination of the influence of type of drug on type of risky sexual behavior. *Addict Behav*. 2016;60:97–102.
6. Patte KA, Qian W, Leatherdale ST. Binge drinking and academic performance, engagement, aspirations, and expectations: a longitudinal analysis among secondary school students in the COMPASS study. *Health Promot Chronic Dis Prev Can Res Policy Pract*. 2017 Nov;37(11):376–85.
7. Perrotte JK, Baumann MR, Knight CF. Traditional Gender Roles and the Stress-Alcohol Relationship among Latina/o College Students. *Subst Use Misuse*. 2018 24;53(10):1700–5.
8. Peyrière H, Mano Q, Tribout V, Jacquet JM, Ferreira M, De Carvalho E, et al. Distinct Profiles of Consumers of Psychoactive Substances in People Attending French Sexual Transmitted Infections Centers. *AIDS Behav*. 2019 Dec;23(12):3375–83.
9. Gagneux-Brunon A, Gannard I, Berthelot-Del Aguila C, Virieux D, Barjat T, Botelho-Nevers E. Connaissances et attitudes des étudiants en santé du service sanitaire sur la prévention des Infections Sexuellement Transmissibles, de la nécessaire formation de ces futurs « Préventeurs ». *Médecine Mal Infect*. 2019 Jun 1;49(4, Supplement):S91.
10. Perino J. Consommation de substances psychoactives et ses déterminants : une étude transversale chez les étudiants [Docteur en pharmacie]. [Bordeaux]: Université de Bordeaux; 2020.

11. Health Data Hub [Internet]. Available from: <https://www.health-data-hub.fr/>
12. Guide interruption volontaire de grossesse [Internet]. Gouvernement. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_interruption_volontaire_de_grossesse.pdf
13. Interruption volontaire de grossesse [Internet]. Assurance maladie. Available from: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/ivg/ivg-france>
14. Vilain, A. Interruptions volontaires de grossesse : une hausse confirmée en 2019. DREES, Études et Résultats, 1163. 2020.
15. Essie DEM, Ndinga H, Niama A, Oyere G, Kifoueni G, Ibara J-R. [Clandestine abortion complications and street drugs in Brazzaville]. Pan Afr Med J. 2020;36:143.
16. Sama CB, Aminde LN, Angwafo FF. Clandestine abortion causing uterine perforation and bowel infarction in a rural area: a case report and brief review. BMC Res Notes. 2016 Feb 16;9:98.
17. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Protocoles en Gynécologie Obstétrique. 4 édition.
18. maladies infections sexuellement transmissibles [Internet]. Assurance maladie. Available from: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mst/ist/maladies-infections-sexuellement-transmissibles>
19. Lecat N, Fourier-Réglat A, Montagni I, Tzourio C, Pariente A, Verdoux H, et al. Association between anxiolytic/hypnotic drugs and suicidal thoughts or behaviors in a population-based cohort of students. Psychiatry Res. 2020 Sep;291:113276.

ANNEXE 5. PROTOCOLE DE L'ETUDE SOUMIS A L'APPEL A PROJET MILDECA 2023 POUR LA NOUVELLE-AQUITAINE : SURVEILLANCE DES CONSOMMATIONS DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES ET LES RISQUES ASSOCIES CHEZ LES JEUNES ADULTES EN NOUVELLE-AQUITAINE. ETUDE PILOTE

I. Justification

La surveillance des consommations de (SPA) ainsi que les risques qui leurs sont associés représentent un enjeu de santé publique majeur, en particulier chez les jeunes identifiés comme une cible prioritaire dans le dernier rapport mondial sur la drogue en raison des risques et conséquences accrues dans cette population [1].

Tout usage de SPA qu'il soit « récréatif » ou associé à des troubles liés à l'usage, expose à des risques graves pour la santé. On peut finalement s'interroger sur la pertinence du terme « récréatif » - synonyme de distrayant, drôle ou encore réjouissant - pour qualifier l'usage de SPA au regard du risque important d'hospitalisation qui lui est associés. Au regard de ces résultats, les jeunes adultes âgés de 18 à 29 ans nécessitent une surveillance particulière en termes de santé publique, de par leur forte exposition aux SPA et aux risques associés pour leur santé qui apparaissent particulièrement importants [2-6]. Des données régulièrement actualisées sur les prévalences d'usage de SPA, les risques associés et les nouveaux signaux de risque lié à l'usage retrouvés dans cette population apparaissent essentiels pour guider les stratégies de prévention. Dans ce but, les données de prévalence nationale sont capitale ; mais si ces données sont disponibles au travers d'enquêtes réalisées chez les plus jeunes [7], il y a peu de données chez les jeunes adultes, définis par l'INSEE comme ceux âgés entre 18 et 29 ans [8]. Une approche régionale peut être pertinente pour mieux appréhender certaines disparités territoriales [3,5]. L'étude de l'impact de ces consommations doit s'appuyer sur plusieurs sources :

- d'une part, les données hospitalières [9-11], par l'intermédiaire du Programme de Médicalisation des Systèmes d'information (PMSI) permettant l'étude des hospitalisations associées à la consommation de SPA

- d'autre part, à partir des données des centres d'addictovigilance. Ce dispositif, unique en France, joue un rôle majeur car il permet d'adapter la surveillance de ces usages aux nouvelles tendances retrouvées dans la population [12, 13]. Citons par exemple, les cas d'usages détournés de protoxyde d'azote initialement rapporté par les centres d'addictovigilance essentiellement chez des adolescents et des jeunes adultes, ayant conduit à des actions de

communication locale au travers des bulletins d'addictovigilance ou encore nationale via la MILDECA, sensibilisant ainsi la population au risque associé à cette substance et à la nécessité de faire remonter les signaux de risque associés [14, 15].

Il semble important, dans un cadre d'évaluation de l'impact de la consommation de SPA sur la santé des jeunes adultes, de proposer des rapports de surveillance réguliers sur les conséquences de l'usage et ses évolutions dans le temps par l'utilisation de ces données multisources. Afin de guider les actions locales de prévention au sein des jeunes adultes, Cette surveillance. Cette surveillance devrait être déclinée dans chaque région et régulièrement actualisées. L'objectif de notre étude dans le cadre de cet appel à projet serait d'évaluer la faisabilité d'une étude pilote en Nouvelle-Aquitaine.

II. Objectifs du travail

- Améliorer la connaissance des autorités de santé sur la consommation de SPA chez les jeunes adultes (18-29 ans) de Nouvelle Aquitaine en 2022 et 2023, puis 2024 ainsi que l'impact de cette consommation grâce à un rapport combinant des données multisources (hospitalière, addictovigilance et usage)
- Présenter ces résultats grâce à un support visuel adapté à cette population
- Présenter ces résultats aux services d'information médiale pour renforcer le codage précis des substances auprès des techniciens de l'information médicale et des cliniciens des établissements de Nouvelle-Aquitaine
- Améliorer la connaissance de l'addictovigilance et l'importance de ses missions

III. Méthode envisagée

Trois études seront menées en parallèle :

- Hospitalisations associées à la consommation de SPA (données PMSI)
- Données d'addictovigilance
- Usage des SPA chez les étudiants

1/ Étude 1 : Hospitalisations associées à la consommation de SPA

Cette étude sera conduite à partir des données de la base nationale du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), ciblée la Nouvelle-Aquitaine.

Il s'agira d'une étude transversale répétée selon un rythme mensuel pour la période comprise entre le 1er janvier 2022 et le 31 décembre 2023, puis 2024.

Pour chaque mois considéré, la population d'étude répondra aux critères d'inclusion suivants : avoir un séjour (RSS) avec le mois de sortie en hospitalisation entre le 1er jour du mois et le dernier jour du mois considéré avec un diagnostic de surdosage, intentionnel ou non, avec des SPA.

Les critères d'évaluation seront :

- Séjours (RSS) comportant au moins un des codes diagnostiques en DP ou en DAS suivant chez les patients âgés de 18 à 29 ans au moment de l'hospitalisation : F100 « Ivresse alcoolique aiguë » ; F110 « Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés » ; F120 « Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de dérivés de cannabis » ; F130 « Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques » ; F140 « Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de cocaïne : intoxication aiguë » ; F150 « Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'autres stimulants, y compris la caféine » ; F160 « Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'hallucinogènes » ; F180 « Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de solvants volatils » ; T401 « Intoxication par héroïne » ; T402 « Intoxication par autres opioïdes (comprend morphine et codéine) » ; T403 « intoxication par méthadone » ; T403 « Intoxication par méthadone » ; T404 « Intoxication par autres narcotiques synthétiques (pour buprénorphine) » ; T405 « Intoxication par cocaïne » ; T406 « Intoxication par narcotiques, autres et sans précision » ; T407 « Intoxication par cannabis (dérivés) » ; T408 « Intoxication par lysergide (LSD) » ; T409 « Intoxication par psychodysléptiques (hallucinogènes), autres et sans précision » ; T424 « Intoxication par benzodiazépines » ; T436 « Intoxication par psychostimulants présentant un risque d'abus (pour ecstasy) » ; T415 « intoxication par Gaz thérapeutiques » ; T51 « Effet toxique de l'alcool » ; T52 « Effet toxique de solvants organiques » ; X66 « Auto-intoxication par des solvants organiques et des hydrocarbures halogénés et leurs émanations et exposition à ces produits » L'analyse des caractéristiques des patients, des séjours et des intoxications sera descriptive. Le logiciel SAS sera utilisé pour réaliser les analyses statistiques.

2/ Étude 2 : Données d'addictovigilance

Analyse rétrospective et descriptive des cas d'addictovigilance notifiés aux centres d'addictovigilance de Bordeaux et de Poitiers (dont les territoires d'action couvrent l'ensemble de la Nouvelle Aquitaine) pour tout patient âgé de 18 à 29 ans, entre janvier 2022 et décembre 2023 puis 2024. Le nombre total de notifications annuelles reçues a été utilisé et a été rapporté

au nombre total (tous âges confondus) de cas annuels déclarés au Centre d'addictovigilance de Bordeaux. Pour chaque cas, les données suivantes ont été collectées :

- âge et sexe ;
- Substances impliquées :
- situation professionnelle (activité professionnelle, étudiant, pas d'activité professionnelle) et le mode de vie (en famille ou colocation, vivant seul, sans domicile fixe (SDF), vivant en squat, vivant en centre d'accueil) ;
- les conséquences de la consommation de SPA (réalisée selon la classification internationale MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)). Chaque complication rapportée a été associée au plus haut niveau du dictionnaire qui correspond à la classe de système et d'organes (SOC) ;
- la gravité (un cas grave étant défini par un décès, une mise en jeu du pronostic vital, une invalidité ou incapacité, une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ou une autre situation médicale grave). Les données des enquêtes OPPIDUM (réalisée auprès d'utilisateurs de drogues en lien avec des structures spécialisées dans l'addictologie), DRAMES et DTA (réalisée en collaboration avec des toxicologues analystes sur les décès en lien avec les substances psychoactives) seront également analysées [16, 17].

2/ Étude 3 : Données de consommation chez les étudiants de l'Université de Bordeaux

Il s'agit d'une étude ancillaire de l'étude PETRA 2, étude observationnelle, transversale, analytique, multicentrique, française (6). L'étude PETRA 2 fait suite à l'étude PETRA, qui était monocentrique, et dont l'objectif principal est de rechercher si la consommation de psychostimulants chez les étudiants est liée à un trouble attentionnel. L'étude ancillaire utilisera les données de l'étude PETRA2 menée auprès des étudiants de l'Université de Bordeaux et aura pour objectif principal d'évaluer la consommation de SPA par les étudiants en 2022.

La prise de SPA sera définie par la prise d'une des SPA suivantes depuis la première rentrée universitaire (hors prescription médicale pour les traitements médicamenteux) : tabac, boissons énergisantes, médicaments à base de caféine, méthylphénidate, modafinil, piracetam, sulbutiamine, corticoïdes, méthamphétamine, amphétamine, MDMA, cocaïne et nouveaux produits de synthèse (NPS), l'alcool, les benzodiazépines, les bêta-bloquants, le cannabis, les opiacés médicamenteux et illicites, le GHB/GBL, l'acide lysergique (LSD), les champignons hallucinogènes, le protoxyde d'azote et le poppers.

Les variables étudiées seront :

- Les caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, type de logement, statut marital, situation financière perçue subjectivement)
- Le cursus universitaire (filière, niveau d'étude, niveau de réussite perçue subjectivement, nombre d'année de redoublement)
- La consommation de SPA.

Aucune donnée nominative n'est recueillie.

IV. Résultats attendus

La première étude permettra d'évaluer l'incidence des hospitalisations liées à une surdosage, intentionnel ou non, par des SPA chez des patients de moins de 30 ans. Ces résultats permettraient quantifier l'impact de l'usage récréatif de SPA sur les hospitalisations. La deuxième étude permettra d'évaluer l'impact de la consommation de SPA, qu'elle ait entraîné ou non l'hospitalisation du consommateur et permettra d'avoir des données plus précises des consommations et des complications. La 3e étude permettra d'avoir un état des lieux de la consommation chez les étudiants. Un rapport combinant l'ensemble de ces données et présentant un impact opérationnel et mesurable sera rendu à la fin de l'étude aux financeurs. Elles seront comparées aux données déjà existantes sur la Région ex-Aquitaine (référence). En fonction des résultats de l'étude, des mesures de prévention spécifiques (risques de l'usage de certaines SPA, identification de population à risque, etc.) pourront être proposées. Ce rapport sera également synthétisé et présenté via un support visuel court pour sensibiliser les jeunes en région sur les consommations particulièrement à risque. Ce rapport doit également permettre de sensibiliser les cliniciens à l'importance d'un codage de qualité dans les bases de données hospitalières. Cette étude multisources pourra dans un second temps être répétée les années suivantes.

V. Calendrier prévisionnel

Étude 1 :

Mars 2024 : Extraction des données

Juin- Juillet 2024 : Analyse statistique

Septembre – Novembre 2024 : rédaction du rapport d'étude

Étude 2 :

Mars 2024 : Extraction des données

Juin- Juillet 2024 : Analyse statistique

Septembre – Novembre 2024 : rédaction du rapport d'étude

Étude 3 :

Janvier-Juin 2024 : Analyse et rédaction du rapport

Octobre 2024 : Finalisation du rapport d'étude

Novembre 2024 : support visuel à destination des jeunes adultes

Janvier 2025- Avril 2025 : rapport d'études

VI. Aspects réglementaires

Pour l'étude 1, la source de données est le PMSI, dont l'utilisation a fait l'objet d'un accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Les données seront extraites par une personne formée et autorisée.

- Enregistrement sur le HDH (protocole finalisé)
- Déclaration au CHU auprès du DPO

Les études 2 et 3 sont basées sur une analyse de données individuelles anonymes ; il n'y a donc pas nécessité de soumettre ces études à la CNIL.

L'étude dans sa globalité sera soumise au comité d'éthique du CHU de Bordeaux.

VII. Publications

Un rapport sera remis aux financeurs.

Concernant la valorisation de ce travail, les coordonnateurs de ce projet s'engagent à associer une personne du CEIP-A de Poitiers et du CEIP-A de Marseille à toute publication émanant de ce projet. Les noms seront définis au préalable.

VIII. Références

1. UNODC. Rapport mondial sur les drogues - Tableau général de la demande et de l'offre de drogues. 2022 [accessed https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_2_french.pdf
2. Eiden C, Roy S, Malafaye N et al. Ten-year trends in hospitalizations related to cocaine abuse in France. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022;36:1128-1132.
3. Guerlais M, Aquizerate A, Lionnet A et al. Nitrous oxide: a unique official French addictovigilance national survey. *Front Public Health*. 2023;11:1167746.

4. Nutt DJ, King LA, Phillips LD et al. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*. 2010;376:1558-65.
5. Perino J, Tournier M, Mathieu C et al. Psychoactive substance use among students: A cross-sectional analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022;36:908-914.
6. Carton L, Bastien A, Cherot N et al. État des lieux de la consommation de substances psychoactives dans la population étudiante lilloise : résultats de l'étude PETRA. *Therapies*. 2022 77:758–9.
7. OFDT. Enquête EnClas. [accessed <https://www.ofdt.fr/enquetes-etdispositifs/enquete-enclas/>]
8. INSEE. France, portrait social. Les jeunes de 18 à 29 ans. 2019 [accessed <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4238379?sommaire=4238781>]
9. Daveluy A, Miremont-Salame G, Kostrzewa A et al. Identification of abuse and dependence cases through a hospital database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:1344-9.
10. Perino J, Demourgues M, Ramarosan H et al. Increase in hospitalisation-associated methadone intoxication in France following first COVID-19 lockdown. *Public Health*. 2023;223:1-6.
11. Perino J, Ramarosan H, Ong N et al. General hospital admissions in young and middleaged people who use psychoactive substances: Impact of Covid-19 lockdowns. *Int J Drug Policy*. 2023;118:104082.
12. Lapeyre-Mestre M, Boucher A, Daveluy A et al. Addictovigilance contribution during COVID-19 epidemic and lockdown in France. *Therapie*. 2020;75:343-354.
13. Micallef J, Jouanjus E, Mallaret M et al. [Safety signal detection by the French Addictovigilance Network: Innovative methods of investigation, examples and usefulness for public health]. *Therapie*. 2019;74:579-590.
14. French Association of Addictovigilance C, Micallef J, Mallaret M et al. Warning on increased serious health complications related to non-medical use of nitrous oxide. *Therapie*. 2021;76:478-479.
15. MILDECA L'usage détourné du protoxyde d'azote, une pratique à risques de plus en plus répandue [accessed <https://www.drogues.gouv.fr/lusage-detourne-duprotoxyde-dazote-une-pratique-risques-de-plus-en-plus-repandue>]
16. Revol B, Willeman T, Manceau M et al. Trends in Fatal Poisoning Among Drug Users in France From 2011 to 2021: An Analysis of the DRAMES Register. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2331398.

17. Frauger E, Pochard L, Boucherie Q et al. [Surveillance system on drug abuse: Interest of the French national OPPIDUM program of French addictovigilance network]. *Therapie*. 2017;72:491-501.

Consommation de substances psychoactives et conséquences sur la santé chez les jeunes adultes

Ces travaux de thèse ont permis de progresser vers une vision d'ensemble de la consommation de substances psychoactives (SPA) et ses conséquences sur la santé des jeunes adultes âgés de 18 à 29 ans en France. Dans un premier temps, nous avons analysé les prévalences de ces consommations sur une cohorte française de 10 066 étudiants. Les niveaux d'usage au cours de la vie en dehors de l'alcool et du tabac, étaient particulièrement élevés (65%) et concernaient en premier lieu le cannabis (57%), le protoxyde d'azote (26%) et les poppers (28%). La consommation de tabac et d'alcool apparaissaient comme des marqueurs potentiels pour identifier les étudiants consommateurs de SPA. Les forts niveaux de consommation du cannabis au cours de l'année (35%) chez les étudiants nous ont conduits à approfondir l'analyse des caractéristiques associées à ces consommateurs. Parmi les consommateurs de cannabis, ceux qui consommaient tous les jours à plusieurs fois par mois constituaient un sous-groupe à risque vis-à-vis de la consommation d'autres SPA, des conduites addictives en particulier avec l'alcool, et des conduites sexuelles à risque. Dans un deuxième temps, nous avons évalué l'impact de la consommation de SPA sur la santé des jeunes adultes par l'analyse des hospitalisations associées. Les conséquences de l'usage dit "social", largement répandu chez les jeunes adultes, a été estimé par l'étude de l'impact de la pandémie de COVID-19, ayant drastiquement limité les opportunités de rassemblement, sur les admissions à l'hôpital général. A l'échelle nationale, près de 4 hospitalisations liées à l'usage de SPA sur 10 chez les jeunes adultes impliqueraient un usage récréatif, la Nouvelle-Aquitaine étant la région la plus concernée. Ainsi les disparités régionales retrouvées nous ont amené à renouveler ces analyses de façon plus détaillée sur les données des patients hospitalisés au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux. Une diminution des hospitalisations dans un contexte d'intoxication à l'ecstasy et l'alcool était retrouvée. Par ailleurs, si la sortie du confinement était davantage associée aux admissions suite à des rixes et des accidents de la voie publique, la période du confinement était davantage associée aux tentatives de suicide chez des patients ayant des antécédents psychiatriques. La vulnérabilité des individus ayant des troubles psychiatriques vis-à-vis de la consommation de SPA est bien documentée dans la littérature. Nous avons donc analysé les prévalences des consommations de SPA sur une cohorte de 200 patients atteints de troubles bipolaires ou psychotiques. Les profils d'usage étaient plus sévères qu'en population générale, en particulier pour le cannabis avec 67% d'usage quotidien parmi les usagers non expérimentaux. Nous avons donc évalué le risque de réadmission complète en hôpital psychiatrique en fonction de la consommation de cannabis au moment de l'admission, qui s'est avéré plus élevé uniquement les trois mois suivant la sortie d'hospitalisation, avec un risque maximal (RR=2,8, IC95% 1,3-5,9) le premier mois suivant la sortie. Cette thèse souligne le rôle problématique du cannabis chez les jeunes adultes, en raison de son niveau d'exposition élevé, en particulier chez les plus vulnérables, ainsi que des risques associés, tels que les accidents de la route, la violence, les comportements sexuels à risque et les conséquences psychiatriques graves. De façon plus générale, les jeunes adultes constituent une population à risque nécessitant un suivi régulier de leurs consommations et de ses conséquences, qui doit être fondé sur des données scientifiques multi-source et décliné en région afin de mettre en place des stratégies de prévention adaptées.

Mots clés : addictovigilance, pharmaco-épidémiologie, santé publique, substance psychoactive, jeune adulte, étudiant, cannabis

Psychoactive substances use and health consequences among young adults

These thesis works have provided a comprehensive overview of the use of psychoactive substances (PS) and their impact on the health of young adults aged 18 to 29 in France. In the initial phase, we analyzed the prevalence of these uses in a French cohort of 10,066 students. Lifetime use levels of PS, excluding alcohol and tobacco, were particularly high (65%), primarily involving cannabis (57%), followed by nitrous oxide (26%) and poppers (28%). Tobacco and alcohol use emerged as potential markers for identifying student who use PS. The high levels of cannabis use during the year (35%) among students led us to further analyze the characteristics associated with these users. Among cannabis users, those who used it daily or several times a month constituted a high-risk subgroup for the use of other PS, addictive behaviors, especially with alcohol, and risky sexual behaviors. In a second phase, we assessed the impact of PS consumption on the health of young adults by analyzing associated hospitalizations. The consequences of so-called "social" use, which is widespread among young adults, were estimated by studying the impact of the COVID-19 pandemic, which drastically limited social opportunities, on general hospitalizations. Nationally, nearly 4 out of 10 hospitalizations related to PS use among young adults were associated with social use, with the *Nouvelle-Aquitaine* region being the most affected. Thus, regional disparities prompted us to renew these analyses in more detail based on data from patients hospitalized at the University Hospital Center of Bordeaux. Ecstasy and alcohol were the most commonly involved PS in these hospitalizations. Furthermore, if the end of the lockdown was more associated with admissions following fights and road accidents, the lockdown period was more associated with suicide attempts among patients with psychiatric history. The vulnerability of individuals with psychiatric disorders to PS use is well-documented in the literature. Therefore, we analyzed the prevalence of PS use in a cohort of 200 young adults with bipolar disorder, schizophrenia, or other psychotic disorders hospitalized in Charles Perrens psychiatric hospital. Use profiles were more severe than in the general population, especially for cannabis, with 67% daily use among non-experimental users. We evaluated the risk of complete rehospitalization in psychiatry based on non-experimental cannabis consumption, which was found to be higher only in the three months following discharge, with a maximum risk (HR=2.8, CI95% 1,3-5,9) in the first month following discharge. This thesis underscores the problematic role of cannabis among young adults due to its high level of exposure, especially among the most vulnerable, as well as associated risks such as road accidents, violence, risky sexual behaviors, and severe psychiatric disorders. In a broader context, young adults constitute a high-risk population requiring regular monitoring of their consumption and its consequences, which should be based on multi-source scientific data and tailored to regional differences in order to implement adapted prevention strategies.

Keywords: addictovigilance, pharmaco-epidemiology, public health, psychoactive substance, young adult, student, cannabis

Inserm U1219 Bordeaux Population Health Research Center

Équipe AHead "Assessing Health in a Digitalizing real-world setting: pharmacoepi and beyond"

Université de Bordeaux, service de Pharmacologie Médicale – 146 rue Léo Saignat – 33000 Bordeaux, France