

Séance n°11
Commission des stupéfiants et
psychotropes

Compte-rendu de la séance du 25 juin 2015

Approuvé le 17 décembre 2015

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Mireille BECCHIO
Marie BONNET
Jean-Michel DELILE
Luc de HARO
Claude MAGNIN
Michel MALLARET
Bruno MEGARBANE
Joëlle MICALLEF
Laurent MICHEL
Fabrice OLIVET
Ahmed SALMI
Vivien VEYRAT
Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction scientifique et de la stratégie européenne-DSSE, pôle affaires scientifiques et coordination des instances (ASCI)) :

Emilie NENOFF, coordonnateur Conseil et Commissions
Patricia ESTRELLA, gestionnaire
Claire SCHILLING, assistante de direction

Intervenants de l'ANSM :

Nathalie RICHARD, directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO)
Marie-Anne COURNE, DP-NEURHO, chef produits stupéfiants et psychotropes (STUP)
Aldine FABREGUETTES, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur contrôle de marché
Martin GARRET, DP-NEURHO, équipe produits STUP, interne
Emilie MONZON, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur clinique/addictovigilance
Charlotte PION, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance

Autres participants

Marie-Astrid COCRY, Direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR), Pôle importation, exportation qualification des produits de santé (IMPEX), juriste
Clémence DAVROUX, direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO), équipe produits stupéfiants et psychotropes (STUP), stagiaire
Nicolas GLASSER, DP-NEURHO, équipe produits Antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, stomatologie et ophtalmologie (DOLORH), évaluateur conformité qualité pharmaceutique
Elena SALAZAR, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur
Marine SION, DP-NEURHO, équipe produits STUP, stagiaire

Marion MADRIAS, société Ubiquis, rédactrice

Lisa BLIN, Films de l'Arche
Claude POUPARD, Films de l'Arche
Catherine ZOUMMEROFF, Films de l'Arche

Autres participants invités:

Danièle DEBRUYNE, responsable adjointe du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et d'Addictovigilance de Caen (en audioconférence), pour le dossier relatif à l'enquête d'addictovigilance sur les nouveaux aspects de l'usage de l'ecstasy/MDMA.

Docteur Samira DJEZZAR, responsable du CEIP de Paris, pour le dossier relatif aux produits contenant du cannabidiol (CBD).

Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE, responsable du CEIP de Toulouse (en visioconférence), pour le dossier relatif aux médicaments contenant de la prégabaline : mesures à prendre en vue de prévenir le risque d'abus.

Ordre du jour réalisé

1	Point d'actualité (Information)	4
2	Approbation du compte rendu de la séance du 12 février 2015 (Avis)	4
3	Restitution du questionnaire sur le bilan de fonctionnement des Commissions et renouvellement des Commissions (Information)	5
4	Annonce des conflits d'intérêts (Information)	7
5	Dossiers thématiques	7
5.1	Evaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 du code de la santé publique et leurs conséquences pour la santé publique	7
5.1.1	Enquête d'addictovigilance sur les nouveaux aspects de l'usage de l'ecstasy/MDMA (Information)	7
5.1.2	Médicaments contenant de la prégabaline : mesures à prendre en vue de prévenir le risque d'abus (Avis)	11
5.1.2.1	Suivi des données nationales d'addictovigilance	11
5.1.2.2	Etude de cohorte à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) des sujets initiant un traitement par prégabaline, gabapentine et duloxétine	13
5.1.3	Produits contenant du cannabidiol (CBD) (Avis)	17
5.1.3.1	Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance et du potentiel thérapeutique du cannabidiol (Avis)	17
5.1.3.2	Évaluation des risques liés à l'usage de cigarettes électroniques contenant du CBD extrait de chanvre (Avis)	20
5	Questions diverses	25

Le Président ouvre la séance à 13 heures 40.

Le quorum est atteint avec 11 membres présents (sur 14). Arrivée de Marie BONNET, Joëlle MICALLEF et Bruno MEGARBANE (au cours du point 3).

1 Point d'actualité (Information)

Marie-Anne COURNÉ indique que les cannabinoïdes de synthèse sont classés comme stupéfiants depuis la fin du mois de mai. Il s'agit d'un classement générique de 7 familles de cannabinoïdes de synthèse. Cette décision fait suite à un avis de la Commission datant de 2013. La rédaction de l'arrêté a nécessité un certain temps du fait de sa complexité. Une actualisation sera prévue fin 2015 ou début 2016.

Elle évoque également la Commission des stupéfiants de l'ONU, à Vienne, en mars 2015, au cours de laquelle le classement d'un certain nombre de substances au niveau international avait été évoqué. La plupart des substances pour lesquelles la Commission des stupéfiants de l'ONU a décidé un classement sont déjà classées en France ou en passe de l'être. L'ANSM dispose d'un an pour mettre en œuvre ces mesures, le cas échéant. Il n'y a pas eu de classement pour deux substances. La première est la GBL, dans la mesure où un classement Stupéfiant ne correspond pas à l'usage détourné qui en est fait. La deuxième est la kétamine. La Commission des stupéfiants et psychotropes avait traité ce sujet en 2014, en préparation de la Commission de l'ONU. Un classement au tableau 1 de la convention des psychotropes de 1971 était proposé par la République populaire de Chine. Il s'agit du niveau de classement le plus élevé parmi les psychotropes, pour des produits qui n'ont aucune valeur thérapeutique. Il a finalement été décidé, au vu des données disponibles, de reporter le sujet à l'année suivante, car de nombreux pays s'étaient inquiétés de ce classement international même en tableau 3 ou 4 de la kétamine, craignant que cela réduise l'accès aux traitements dans certains pays. Des ONG s'étaient mobilisées auparavant pour empêcher ce classement.

Nathalie RICHARD signale la parution, le mois précédent, d'un article dans le *Parisien* sur les antinaupathiques. Cet article extrêmement détaillé, avec un mode d'emploi et des schémas très clairs sur l'utilisation de ces médicaments à visée de « défonce », correspond typiquement à la communication que l'Agence (non interrogée au préalable) refuse.

Elle évoque ensuite le Sativex®, qui a reçu une AMM le 8 janvier 2014. Une réflexion est en cours sur la mise sur le marché de cette spécialité. Un plan de gestion de risque avait été mis en place par l'Agence avec le Laboratoire.

2 Approbation du compte rendu de la séance du 12 février 2015 (Avis)

Fabrice OLIVET souhaite la modification suivante : remplacer la phrase initiale « *la famille n'est pas forcément la cible la plus prioritaire, car l'action de la naloxone est plus efficace lorsqu'elle est injectée par un autre usager* » par « *la famille n'est pas forcément la cible la plus prioritaire, **car la consommation est effectuée plus souvent avec ou à proximité d'un autre usager que dans le périmètre d'intervention de la famille*** ». Il souhaite également ajouter à « *Par ailleurs le fait de donner un kit aux personnes sortant de prison ou de cours peut être interprété comme un manque de confiance* » « *dans la volonté de sortir de la consommation* ».

Michel MALLARET met au vote

Le compte rendu de la séance du 12 février 2015 est approuvé à l'unanimité¹.

Fabrice OLIVET s'étonne qu'il soit fait mention, sur le projet de compte rendu de « *propos incitatifs qui seront occultés dans la version mise en ligne* ».

Emilie NENOFF répond que les membres de la Commission approuvent la version la plus complète, mais que les propos confidentiels, les données protégées par la loi et les propos pouvant être incitatifs (suicide, consommation de certaines substances) ne figurent pas dans la version mise en ligne. Ces passages sont signalés dans la marge à titre d'information des membres.

Marie BONNET, Joëlle MICALLEF puis Bruno MEGARBANE rejoignent la séance.

¹ 11 voix pour : Nicolas AUTHIER Mireille BECCHIO Jean-Michel DELILE, Luc de HARO, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Laurent MICHEL, Fabrice OLIVET, Ahmed SALMI, Vivien VEYRAT et Caroline VICTORRI-VIGNEAU.

3 Restitution du questionnaire sur le bilan de fonctionnement des Commissions et renouvellement des Commissions (Information)

Mahmoud ZUREIK, Directeur scientifique de l'Agence, rappelle que sa Direction est chargée de la coordination des Commissions, pilotée par la Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO).

Il vient, ce jour, présenter le bilan de fonctionnement et la réforme proposée pour les Commissions.

Les nouvelles Commissions ont été instaurées en février 2013 pour une durée de six ans. Il était prévu de dresser à mi-parcours un bilan pour opérer d'éventuels réajustements.

Jusqu'en 2011, l'Agence comptait 12 Commissions. Elles sont aujourd'hui au nombre de quatre :

- Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé ;
- Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé ;
- Commission des stupéfiants et psychotropes ;
- Commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé.

Leur rôle est de rendre un avis collégial et complémentaire à l'évaluation effectuée en interne. Depuis 2012, l'expertise interne a été revalorisée. Les Commissions apportent au Directeur général un éclairage supplémentaire.

Le bilan du fonctionnement des Commissions est globalement positif. Elles ont rempli leur rôle de conseiller pour la Direction générale sur des dossiers importants et à fort impact de santé publique. La transparence qui les accompagne s'est mise en place de façon très satisfaisante et a contribué à une pédagogie de la complexité de certaines problématiques. Les avis des Commissions, leurs ordres du jour, leurs comptes rendus, ainsi que des extraits vidéo, sont diffusés sur le site Internet.

La participation des associations de patients à ces Commissions est également un point très positif. Leur regard est très apprécié.

Quelques rares bémols ont été mentionnés. La fréquence des Commissions est jugée insuffisante, notamment du fait de report ou d'annulation. Une Commission se réunit par définition quatre fois par an, et une annulation est problématique.

Les 56 membres des quatre Commissions ont été consultés afin de recueillir leur sentiment sur le fonctionnement des Commissions et leurs attentes quant à l'Agence, *via* un questionnaire mis en ligne du 1^{er} avril au 16 mai 2015. Le taux de participation est en moyenne de 75 % sur les quatre Commissions, ce qui est positif.

97 % des répondants ont considéré que les missions des Commissions étaient clairement définies et que la typologie des dossiers présentés correspondait à ces missions.

62 % ont considéré que les compétences nécessaires au travail des experts étaient réunies.

Le recours aux experts est jugé utile à 51 % et pertinent à 44 %.

La fréquence des réunions est jugée adaptée à 80 %.

La durée pour traiter le dossier convient à 92 %.

Le point d'actualité est apprécié à 90 %.

63 % des répondants estiment que les sujets d'ordre général sont suffisamment présentés.

80 % apprécient les retours sur les avis rendus et les suites.

73 % demandent un partage des travaux entre les Commissions.

75 % estiment la qualité scientifique des dossiers présentés suffisante (80 % pour la Commission des Stupéfiants et Psychotropes).

Les informations contenues dans les dossiers sont considérées comme pertinentes et complètes à la grande majorité.

Des pistes d'évolution ont été définies :

- Respecter le calendrier initial ;
- Améliorer le délai de mise à disposition des dossiers sur la plateforme extranet ;
- Prévoir un point sur l'actualité systématiquement en début de séance ;
- Prévoir plus régulièrement un retour sur les avis rendus et les travaux des autres Commissions ;
- Harmoniser la qualité scientifique des dossiers ;
- Améliorer le contenu et les questions posées aux membres de la Commission.

Le projet de réforme est donc le suivant :

- Passer de quatre à trois Commissions en intégrant les missions de la Commission de prévention des risques à celles de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques ;

- Maintenir les trois Commissions en revoyant leurs missions et leur composition.

Pour la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques, il est donc prévu de :

- Renforcer les compétences en thérapeutique et intégrer une compétence en méthodologie statistique en passant de 14 à 16 membres ;
- Conserver les missions globalement inchangées.

Les ATU nominatives entrent dans son champ et elle voit désormais l'élaboration des PGR accompagnant l'AMM de tous les médicaments (y compris ceux psychoactifs).

Pour la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques, il est prévu de :

- Passer sa composition à 18 membres pour avoir notamment des compétences en dispositif médicaux, ingénierie hospitalière, philosophie.
- Lui confier quelques missions nouvelles : ruptures de stocks, suivi de RTU après leur mise en place, élaboration de recommandations en vue de la mise en place des mesures de prévention et de minimisation des risques liés à l'utilisation des produits de santé.

Pour la Commission des Stupéfiants et Psychotropes, la réforme prévoit :

- Un nombre de membres et une répartition des compétences inchangés ;
- Des missions inchangées, mais l'ouverture à une mission nouvelle : rendre des avis sur des médicaments entrant dans le champ de la prise en charge des addictions (excepté traitements concernant l'addiction au tabac ou à l'alcool) et réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments psychoactifs en raison de l'identification de cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détournés.

Le Conseil scientifique de l'Agence a rendu un avis favorable sur ce projet et le Conseil d'administration l'a adopté par délibération du 25 juin 2015. Un appel à candidatures sera lancé en septembre 2015 pour un mandat débutant en février 2016.

Claude MAGNIN ne comprend pas la restriction faite à la mission « nouvelle » de la Commission des Stupéfiants et Psychotropes. En effet, aujourd'hui déjà, cette Commission rend des avis sur les médicaments entrant dans le champ de la prise en charge des addictions, excepté les traitements concernant l'addiction au tabac et à l'alcool.

Michel MALLARET répond que cette évolution est une réponse à la demande des membres de discussions sur des sujets d'ordre général. Les médicaments psychoactifs peuvent avoir un effet indésirable dans un usage thérapeutique normal. Il est logique qu'ils soient gérés par la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. Cependant, ces mêmes médicaments peuvent également avoir un potentiel d'abus et de dépendance, avec des effets indésirables très spécifiques à ces abus et dépendance. Il est donc souhaitable que la Commission des Stupéfiants et Psychotropes continue de se pencher sur ce sujet. Il serait dangereux d'exclure cette évaluation. Tabac et alcool avaient été exclus de l'évaluation de la Commission des Stupéfiants et Psychotropes, car ces substances qui occasionnent 100 000 décès chaque année en France sont sous le coup d'une réglementation particulière. En revanche, les médicaments concernant l'addiction au tabac et à l'alcool doivent être un sujet d'addictovigilance.

Mahmoud ZUREIK signale qu'il s'agit également de ne pas faire traiter les mêmes dossiers par deux Commissions. Il importe qu'une seule instance soit en première ligne, bien que les compétences nécessaires soient présentes de part et d'autre.

Michel MALLARET confirme qu'il serait contre-productif que deux Commissions se prononcent sur le même sujet.

Jean-Michel DELILE indique qu'il lui semble toutefois difficile de continuer à justifier l'exception concernant le tabac et l'alcool, qui se justifie sur le plan des stupéfiants, mais pas au plan des psychotropes. Par ailleurs, il souhaite attirer l'attention sur le fait que les mêmes médicaments (le baclofène par exemple) visent à lutter contre l'alcool et la cocaïne. Il a notamment été sollicité pour ses connaissances sur le baclofène, sur le sujet du traitement de la dépendance au tabac. Cette évolution va dans le bon sens, mais sera difficile à justifier sur le plan scientifique.

Michel MALLARET ajoute que ces cloisonnements tendent, en outre à « s'effriter », sur le terrain, en France, puisque l'addictologie, en tant que spécialité, regroupe les anciennes disciplines (tabacologie, alcoologie, etc.), ce qui est favorable à une meilleure prise en charge des patients.

Nathalie RICHARD confirme que de nombreux membres de la Commission des Stupéfiants et psychotropes avaient participé aux travaux de la Commission initiale sur le baclofène. Cette expérience pourra être renouvelée.

Mahmoud ZUREIK quitte la séance.

4 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Concernant les membres de la Commission, aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance. Toutefois il est indiqué l'existence d'un lien de niveau 1 (sans restriction de participation) pour Fabrice Olivet sur le dossier relatif aux « Médicaments contenant de la prégabaline : mesures à prendre en vue de prévenir le risque d'abus ».

Concernant les experts externes intervenant en audioconférence, visioconférence et en présence, aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

5 Dossiers thématiques

5.1 Evaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 du code de la santé publique et leurs conséquences pour la santé publique

5.1.1 Enquête d'addictovigilance sur les nouveaux aspects de l'usage de l'ecstasy/MDMA (Information)

Danièle DEBRUYNE, responsable adjointe du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et d'Addictovigilance de Caen intervient en audioconférence, pour le dossier relatif à l'enquête d'addictovigilance sur les nouveaux aspects de l'usage de l'ecstasy/MDMA.

L'évaluatrice rappelle qu'à l'origine, l'ecstasy désignait des comprimés (ou des cachets) de couleur, de taille et de logos variables renfermant un principe actif, la méthylènedioxyméthylamphétamine (MDMA). Les comprimés vendus aujourd'hui sous l'appellation « ecstasy », peuvent contenir d'autres molécules de synthèse, des psychostimulants et plus rarement des hallucinogènes. La MDMA appartient à la grande famille des amphétamines ou des phényléthylamines, plus précisément des méthamphétamines au sens générique. La MDMA se retrouve sous forme de comprimés, mais aussi sous forme de poudre ou de cristaux. Des signalements d'ecstasy liquide ont également été rapportés. Les voies d'administration les plus utilisées sont la voie orale, mais aussi la voie inhalée ou injectable.

D'un point de vue pharmacologique, la MDMA stimule la libération de dopamine (avec des effets psychoactifs), stimule la libération et inhibe la recapture de la sérotonine qui joue un rôle important dans les troubles de l'humeur, avec des effets euphorisants souvent suivis d'une légère dépression. Elle inhibe également la recapture de noradrénaline.

D'un point de vue pharmacocinétique, la MDMA est rapidement résorbée par voie orale, avec un pic plasmatique en 2 à 4 heures. Elle est métabolisée par différents cytochromes (1A2, 2D6 et 3A4) qui conduisent à la formation de MDA (méthylènedioxyamphétamine), de dérivés hydroxylés et méthoxylés ainsi qu'à des dérivés sulfo- et glucuroconjugés.

La demi-vie de la MDMA est de 7 à 8 heures. Celle de la MDA est de 10 à 12 heures.

La MDMA est détectable pendant environ 12 heures dans le sang et 24 heures dans les urines.

Elle explique qu'il existe différentes méthodes immuno-chimiques et immuno-chromatographiques de dépistage non spécifique ou spécifique de MDMA. La MDMA, les métabolites et les différentes substances qui se retrouvent dans l'ecstasy peuvent être identifiés par différentes méthodes séparatives de type chromatographie en phase gazeuse ou en phase liquide, chacune couplée à une spectrométrie de masse. Ces méthodes permettent non seulement l'identification, mais aussi la quantification des substances présentes.

Les effets non recherchés rapportés sont les suivants : mydriase bilatérale, crampes musculaires, contractions de la mâchoire, bruxisme, augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation de la tension artérielle, hyperthermie et déshydratation, rhabdomyolyse, hyponatrémie secondaire à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) aggravée par une surconsommation d'eau. A distance de la prise, des cas d'angoisse, de fatigue ou de syndrome dépressif ont été rapportés. Avec un usage régulier, il a parfois été

rapporté une irritabilité, un affaiblissement, un amaigrissement, une insomnie, des troubles mnésiques, de l'anxiété et l'émergence d'une psychose.

Après analyse des notifications du réseau des CEIP, pour la période de 2005-2014, 634 signalements ont été collectés. Le nombre de cas avait diminué de 2005 à 2010, puis a augmenté, avec un maximum en 2013. Les usagers sont surtout des hommes (70 %), âgés en moyenne de 28 ans. La voie, lorsqu'elle est connue, est orale à 88 %. Lorsqu'elle est connue, la fréquence de consommation est occasionnelle à 80 %. La prise est majoritairement de un comprimé. Les usagers sont à 70 % des polyconsommateurs. Les autres substances consommées sont l'alcool, la cocaïne et le cannabis. Le nombre d'urgences et de consultations a augmenté au cours des dernières années, ainsi que le nombre de consultations pour des effets à distance de la prise. Les effets de la MDMA rapportés sont connus : tachycardies (22,8 % des cas rapportant des effets), mydriase (19 %), hallucinations (14,5%), crises convulsives (3,4%), rhabdomyolyse (3 %). Entre 2005 et 2015, 7 décès dans un contexte de polyconsommation ont été rapportés. La concentration sanguine moyenne de MDMA était de 2 500 µg/L.

S'agissant de l'analyse des cas DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances), 55 décès ont été rapportés entre 2005 et 2013, dont 25 pour lesquels la MDMA était la première substance impliquée (seule substance présente ou substance prédominante). Les usagers étaient âgés de 25 à 36 ans. Depuis 2011, le nombre de décès imputables à la MDMA serait en augmentation. En 2014, deux cas d'intoxication dont une mortelle en lien avec une consommation d'ecstasy et d'alcool, ont été rapportés. Le bilan toxicologique mettait en évidence la présence de PMMA associée à de la MDMA et de l'amphétamine.

Concernant l'enquête OPPIDUM (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse), ce sont 621 fiches qui ont été collectées entre 2005 et 2014. Le nombre de fiches avait diminué dans les années 2009-2010 puis a augmenté jusqu'en 2014. Il s'agit d'hommes dans 76 % des cas, âgés en moyenne de 31 ans, sans activité professionnelle dans 84 % des cas, mais pas en grande précarité (19 %), 67 % avaient un logement stable. Ce sont des polyconsommateurs dans 98 % des cas (association de tabac, alcool, cocaïne, cannabis, héroïne) ; 54 % consomment plus de trois produits et 46 % sont sous traitement de substitution aux opiacés. La fréquence des prises est occasionnelle dans 74 % des cas et quotidienne dans 8 % des cas. La MDMA est obtenue par *deal* dans 88 % des cas. Les caractéristiques des usagers et les modes de consommations ont peu évolué depuis dix ans.

L'analyse des cas OPEMA (Observation des Pharmacodépendance en médecine ambulatoire) révèle que les caractéristiques des usagers et des modes de consommation sont similaires à ceux de l'enquête OPPIDUM. Il s'agit d'hommes dans 57 % des cas, âgés de 18 à 33 ans et polyconsommateurs (plus de trois produits).

L'OFDT (Observatoire français des drogues et toxicomanies) rapportait, en 2003, que la masse moyenne des comprimés était de 230 mg et qu'ils renfermaient en moyenne 54 mg de MDMA. D'après une collecte SINTES, en 2003, 4 % des comprimés étaient considérés comme fortement dosés, au-delà de 100 mg par comprimé. L'enquête ESCAPAD (jeunes 17 ans) de 2014 rapporte que l'expérimentation de la MDMA qui avait diminué depuis 2002, a augmenté à partir de 2011, avec un maximum à 3,8 % en 2014.

Le CEIP de Caen a participé à une étude d'observation en 2014 (dispositif SINTES). Entre 2005 et 2014, les comprimés sont devenus plus colorés, voire fluorescents. Ils arborent des logos attrayants et ont des formes et des volumes variés. L'étude a également mis en évidence une augmentation des quantités moyennes de MDMA par comprimé, liée en partie à une augmentation de la masse moyenne du comprimé.

D'après les données de l'Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants (OCRTIS), les interpellations avaient diminué jusqu'en 2010, et ont augmenté de 165 % en 2014.

Sur le dernier trimestre 2013, les saisies douanières rapportent une augmentation de la quantité de MDMA par comprimé, passant de 60-80 mg à 145 mg. Cette augmentation serait notamment liée à l'augmentation de la masse du comprimé.

L'évaluatrice poursuit. Les données de l'Observatoire européen des drogues et toxicomanies (OEDT) évoquent une diminution de la production européenne d'ecstasy probablement liée au démantèlement de nombreux laboratoires, notamment en Belgique et aux Pays-Bas. Cependant, le nombre de saisies et le nombre de comprimés saisis a augmenté entre 2010 et 2012.

Le laboratoire de pharmacologie et de toxicologie de Caen a mis en place mi 2012, une activité médicolégale, avec le dosage de stupéfiants, et notamment de MDMA, dans le sang de conducteurs susceptibles d'avoir conduit sous l'emprise de stupéfiants. En 2013, aucun dépistage salivaire aux amphétamines / méthamphétamines ne s'était traduit par la détection de MDMA dans l'échantillon sanguin. En 2014, la MDMA a été identifiée chez 17 conducteurs, dont 13 avaient associé du cannabis, 4 de la cocaïne et 1 de l'amphétamine à cette consommation. Les concentrations sanguines de MDMA retrouvées sont importantes (en moyenne 250 µg/L). L'un des conducteurs avait un taux de 934 µg/L de MDMA.

En conclusion, l'usage d'ecstasy ou MDMA semble revenir à un niveau équivalent, voire supérieur à celui de 2005. L'appellation privilégiée, depuis 2012, est plutôt MDMA. Les usagers sont surtout des hommes, de 20 à 30 ans, qui consomment dans un contexte festif. Ils sont souvent polyconsommateurs de drogues stimulantes, alternant cocaïne et MDMA, associant un usage régulier d'alcool et/ou de cannabis, mais peu d'opiacés ou de médicaments sédatifs. La voie orale est la plus utilisée, bien que l'on note une augmentation des voies nasales, injectables et fumées. Les modes de consommation ont peu changé au cours de ces dix dernières années.

On constate cependant une augmentation des admissions dans les services d'urgences et des décès imputables à la MDMA.

Dans les comprimés et poudres vendus sous l'appellation ecstasy ou MDMA, les principes actifs peuvent être multiples et/ou différents de la substance attendue, intensifiant et diversifiant les risques pour l'utilisateur.

Il est à noter une augmentation de la masse du comprimé, ce qui induit une augmentation de la teneur en MDMA.

L'ANSM envisage de faire une communication au vu de la plus grande disponibilité du produit et des plus fortes doses ingérées, majorant ainsi les risques toxiques pour l'utilisateur.

Danièle DEBRUYNE rappelle que l'usage est essentiellement occasionnel, car festif, associé à des manifestations musicales pour la majorité des sujets. Lors de ces « occasions », ces usagers, habitués consommateurs d'alcool et de cannabis, s'administrent également parfois de l'ecstasy ou de la cocaïne.

Michel MALLARET souligne que la littérature rapporte quelques cas d'usagers chroniques de MDMA. Il ajoute que les effets psychodysléptiques ou hallucinogènes peuvent survenir à des doses même inférieures à 200 mg. Les effets de distorsion visuelle ou auditive, liés à la majoration d'action sérotoninergique induite par l'ajout du méthylène dioxy à l'amphétamine, dans l'ecstasy, sont recherchés par les usagers. Les principes actifs peuvent être multiples sous le terme « ecstasy ». Michel MALLARET signale que le rappel des risques induits par ces diverses substances ne doit pas faire oublier que la MDMA, elle-même, comporte également des risques.

Jean-Michel DELILE rappelle qu'il avait mené la première étude sur l'ecstasy en France vingt ans auparavant à la demande de l'OFDT. Au travers de cette étude, il était apparu que du point de vue des usagers qui commençaient à repérer des effets négatifs à la suite d'une prise d'ecstasy, le premier modèle explicatif était le coupage de la MDMA. C'est dans le cadre de cette étude qu'il avait proposé à l'OFDT de mener des analyses de substances. A la suite de ces travaux, Madame Maestracci avait proposé de généraliser le système d'analyse en France, ce qui est devenu le dispositif SINTES. Les comprimés dosés 20 ans auparavant renfermaient 50 à 70 mg de MDMA. Malgré les nombreux efforts pour tenter d'expliquer que ce qui était attendu par l'utilisateur et ce qui était dangereux était lié à la MDMA, beaucoup d'usagers continuent à penser que la MDMA est sûre et le coupage dangereux. C'est l'une des raisons pour lesquelles l'appellation « ecstasy » a laissé place à la MDMA, les usagers demandant de la MDMA en poudre.

Pour lui, l'un des événements marquants aujourd'hui est l'usage extensif des parachutes, qui peuvent conduire à des concentrations très différentes. L'utilisateur standard n'a pas ces notions.

Il signale en outre que, s'il existe des effets de variation de l'offre en fonction des efforts des services de répression, les produits festifs obéissent néanmoins à des effets de mode. Il existe aujourd'hui une double dynamique d'augmentation de l'offre par rapport à des phénomènes de mode et à l'évolution des modes de consommation avec la recherche de produits réputés à tort comme étant plus purs et plus sûrs. Il considère qu'il faut de nouveau communiquer sur ce sujet.

Michel MALLARET partage totalement ce point de vue.

Mireille BECCHIO demande si l'ANSM communiquera sur la variabilité individuelle, tous les usagers n'étant pas égaux devant les produits.

Michel MALLARET indique qu'il faut avant tout communiquer sur les dangers, quel que soit le mode d'administration : on ne peut pas prévoir, actuellement, qui présentera une complication induite par la MDMA.

Luc DE HARO indique que les centres antipoison sont souvent consultés par des usagers qui consomment pour la première fois de la MDMA et ne le gèrent pas très bien. Une hyperthermie peut conduire un usager en réanimation, avec des séquelles neurologiques catastrophiques.

Michel MALLARET précise qu'il ne faut pas uniquement centrer le propos sur les nouveaux usagers. Il rappelle que l'hyperthermie est un effet central et n'est pas liée à l'hyperactivité locomotrice individuelle.

Bruno MEGARBANE confirme avoir constaté une augmentation des cas graves. Il recense 3 décès et 6 intoxications graves au cours des huit derniers mois dans son service de réanimation.

Laurent MICHEL, en tant qu'urgentiste en psychiatrie à Strasbourg, avait été frappé dans les années 90 par la fréquence des épisodes psychiatriques sous MDMA. En outre, il avait constaté, dans les consultations d'addictologie, la réapparition d'effets liés à la MDMA une semaine ou deux après la prise du produit, assez déstabilisante pour certains consommateurs.

Michel MALLARET observe que ce sujet a fait l'objet de quelques publications. A travailler sur le plan de la recherche et de la communication.

Fabrice OLIVET observe qu'il s'agit plutôt d'effets de dépression, qui surprennent beaucoup les consommateurs. S'agissant de la communication sur les dangers de la MDMA, il rappelle que l'expérience montre que, même pour les usagers occasionnels, la prévention sur le risque de mort ou de handicap grave ne fonctionne absolument pas. Elle ne fonctionne que chez les populations qui ne sont pas à risque et sont armées psychologiquement pour la prendre en compte. Ce qui fonctionne est le fait de réduire les effets désagréables, notamment l'effet rebond de dépression et la question de l'hydratation. Il n'est pas possible d'empêcher une consommation en parlant de risque mortel, mais il est possible de prévenir des risques graves en expliquant comment les modifier.

Il rappelle enfin que la raison principale de ces consommations, et même de l'offre, est que cela répond à une demande d'effets considérés comme positifs. L'offre est considérée comme en adéquation à la demande.

Michel MALLARET indique que l'objectif de la Commission est la prévention primaire, mais aussi la prévention secondaire, la prévention des risques. On doit prévenir, de manière efficace, le risque de décès induit par la MDMA. La MDMA étant dangereuse en elle-même, on doit communiquer sur ses dangers, tout en proposant des modalités de réduction des risques.

Nathalie RICHARD confirme que la communication prendra en compte les aspects risques et les mesures de prévention associées.

Marie BONNET se dit très sensible aux propos de Fabrice OLIVET. Elle demande si une communication « choc » est envisageable.

Michel MALLARET observe que ces communications ne sont pas forcément très productives et peuvent avoir un effet « attractif » pervers et contraire aux objectifs.

Claude MAGNIN confirme la recrudescence de la consommation de MDMA, dont les usagers disent le plus grand bien, la considérant comme un produit occasionnel et sans grand risque. Cette banalisation constitue une forme d'appel à consommer et à ne pas voir les effets indésirables. 15 ans auparavant, durant la période des *testings*, un argument consistait à dire que l'ecstasy avait tous les défauts. Les hépatites fulminantes étaient présentées comme un risque majeur. Ces effets indésirables ne sont plus formulés. Claude MAGNIN demande des précisions sur ce sujet.

Par ailleurs, à côté des effets indésirables, il faut également définir les effets attendus par les usagers, pour comprendre leur consommation. Pour un certain nombre d'usagers, prendre de la MDMA en milieu festif est particulièrement intéressant.

Claude MAGNIN confirme que les communications sur les effets mortels ne fonctionnent clairement pas. Il peut être intéressant, en revanche, que les collectifs de réduction des risques soient présents sur les lieux de consommation. Pour cela, il faut de l'argent, des moyens et un engagement militant.

Michel MALLARET signale toutefois que L'évaluatrice a évoqué les effets attendus de cette substance. Il rappelle qu'elle n'a pas occulté les effets attendus de cette substance et les a présentés.

Jean-Michel DELILE confirme qu'il existe, sur la prévention Tabac, énormément de politiques sur la dangerosité liée à la mortalité, certes très différée, à 30, 40 ou 50 ans. La plupart des jeunes voient autour d'eux des gens fumer sans rencontrer de problème majeur. Cela demande un certain effort d'imagination. Au contraire, avec l'ecstasy, il existe des cas de réanimation avec risque mortel, voire de décès, après une première consommation. Les jeunes gagneraient à en être informés. Pour un public qui ne présente pas de vulnérabilité au plan psychologique, disposer de ces données peut faire réfléchir, d'autant plus qu'il s'avère qu'une part de ces jeunes sont tentés, mais hésitent à prendre de l'ecstasy. Or pour l'heure, ils manquent d'information sur ce phénomène nouveau. Ces démarches devront être menées en articulation avec des associations pour conjuguer l'effort de prévention primaire et les actions de prévention secondaire.

Mireille BECCHIO estime également important d'informer les jeunes sur la nécessité d'être vigilant et de surveiller les autres membres (usagers de MDMA) du groupe, afin qu'ils ne tardent pas à amener leurs amis aux urgences si nécessaire.

Ahmed SALMI demande si l'augmentation de la consommation est propre à la France ou commune à d'autres pays européens, et si d'autres pays ont mis en place des campagnes de prévention, qui auraient suffi ?

Danièle DEBRUYNE indique que cette recrudescence est européenne. Elle n'a pas connaissance de campagnes de prévention européennes.

Fabrice OLIVET précise que les réponses, du côté européen, reposent surtout sur l'analyse de produit, afin que les usagers aient une idée précise de la quantité de produit actif qu'ils vont consommer, qui a évolué depuis quelques années.

Danièle DEBRUYNE ajoute que l'attractivité de ces cachets, liée à leur présentation (dominos, smileys...), a également beaucoup évolué.

Michel MALLARET observe l'utilité de cette enquête qui démontre une recrudescence de la consommation de MDMA en France et en Europe, avec des comprimés plus dosés en principe actif, ce qui représente des risques supplémentaires. Il paraît utile de conforter les messages d'information sur ce sujet d'actualité et de mener une prévention primaire sur les risques de consommer et une prévention secondaire sur la réduction des risques (campagnes de *testing*, soutien et information).

Danièle DEBRUYNE observe que les comprimés colorés, fluorescents avec les spots dans les boîtes de nuit, ciblent principalement les jeunes et primoconsommateurs.

Michel MALLARET confirme qu'il faudra analyser ce marketing particulier pour mieux informer.

Luc DE HARO signale qu'il travaille avec le centre antipoison de Barcelone. L'Espagne axe sa communication sur le fait que ce n'est pas parce qu'un produit est pur qu'il est sûr.

Michel MALLARET partage ce point de vue.

5.1.2 Médicaments contenant de la prégabaline : mesures à prendre en vue de prévenir le risque d'abus (Avis)

5.1.2.1 Suivi des données nationales d'addictovigilance

Le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE, responsable du CEIP de Toulouse, intervient en visioconférence, pour le dossier relatif aux médicaments contenant de la prégabaline : mesures à prendre en vue de prévenir le risque d'abus.

Maryse LAPEYRE-MESTRE indique que ce médicament a une structure chimique assez proche de la gabapentine, analogue chimique du GABA. Il n'est pas d'action directe sur le récepteur au GABA et agit au niveau du système nerveux central par une fixation sur des canaux calciques, entraînant une modification de l'activité neuronale.

En Europe, ce médicament a obtenu une AMM le 6 juillet 2004 par le biais d'une procédure centralisée, premièrement dans la douleur neuropathique et l'épilepsie partielle puis secondairement dans le trouble anxieux généralisé. Il a été commercialisé en France en juin 2006. L'indication Fibromyalgie, acceptée aux Etats-Unis, a été refusée par l'EMA en 2009.

Depuis la commercialisation du médicament, un certain nombre d'informations concernant le risque de syndrome de sevrage et le risque d'abus ont été mises à jour. Le produit a fait l'objet d'une réévaluation favorable de son rapport bénéfice/risque par l'EMA en 2014, avec l'introduction d'un risque de mésusage, en particulier chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie.

Le générique de la prégabaline a obtenu une AMM dans la douleur neuropathique en avril 2014.

La mise en place d'un suivi d'addictovigilance a fait suite au signalement d'un premier cas d'abus de prégabaline en 2011. Quelques mois auparavant, la prégabaline avait fait partie des trois nouveaux produits signalés par le système d'alerte de l'OEDT dans son rapport 2010, avec des données émanant d'analyses de pharmacovigilance en Suède et de données toxicologiques de Grande-Bretagne et de Finlande. Une enquête

officielle d'addictovigilance a été ouverte en janvier 2012. Le premier rapport, en juillet 2013, ne montrait pas de signal d'abus, de mésusage ou de dépendance en France. Cependant, en raison d'une utilisation croissante de la prégabaline et d'un potentiel d'utilisation hors AMM, en particulier pour substitution/sevrage aux benzodiazépines, il a été décidé de maintenir la surveillance.

Entre 2004 et 2012, on observe une augmentation assez nette de la consommation de prégabaline, dont les ventes ne cessent d'augmenter. L'augmentation est générale en Europe, sauf en Islande où, en 2010, l'Agence du médicament a signalé un nombre important de cas d'abus et a informé les professionnels de santé sur la prudence nécessaire dans l'utilisation de ce médicament, occasionnant une cassure de la courbe d'augmentation.

Les premières données transmises par le laboratoire montrent qu'il y a assez peu de notifications d'abus, de dépendance ou de mésusage. Il n'y avait pas de cas dans les essais cliniques menés jusqu'à mi-2014. L'incidence globale des cas d'abus, dépendance et de mésusage, restait faible au regard du niveau de consommation du médicament. Les cas étaient pour la plupart des consommations abusives, sans objectif thérapeutique. Un seul cas de dépendance avait été retenu.

Dans le rapport d'avril 2013, 6 notifications d'abus avaient été recensées, la première apparaissant en 2011. A la mise à jour un an plus tard, plus de 10 notifications, avec un profil assez caractéristique (sujets de sexe masculin, âgés de 40 ans en moyenne) étaient recensées. L'indication était dans la plupart des cas une douleur neuropathique. Quatre notifications étaient en dehors d'une prescription médicale (emprunt, usage dont l'initiateur n'est pas connu). Deux utilisateurs évoquaient une sensation d'euphorie et de toute-puissance. Pour ces données, il n'y a pas de notion de voie d'administration détournée.

Dans les données OSIAP, le produit apparaît pour la première fois en 2007, avec une seule citation. En 2013, de façon inattendue, un pic de citation émerge, avec plus de 16 ordonnances enregistrées, soit plus de 2 % des ordonnances. Toutes les régions françaises sont concernées. La population est plus féminine, avec un âge moyen de 47 ans. Il s'agit de nomadisme médical pharmaceutique. La prégabaline est souvent associée à des BZD et à des analgésiques opioïdes faibles.

Le premier rapport OPPIDUM en 2013, sur la période 2006-2011, évoque une première citation en 2008. Il recense 17 patients ayant une citation de prégabaline exclusivement pour un usage médical. Les trois enquêtes suivantes (2012, 2013 et 2014) repèrent chacune neuf citations, avec une majorité de sujets traités par médicaments de substitution aux opiacés, principalement par la méthadone (gélule et sirop), moins souvent par la buprénorphine. Il apparaît, dans les commentaires, des prescriptions initiales dans l'anxiété en 2014. Pour tous les sujets interrogés dans OPPIDUM, un effet positif est allégué dans 10 situations. Quatre obtentions illégales, trois citations d'abus et trois citations de dépendance ont été recensées. Aucun mésusage de la voie d'administration n'a été recensé.

Maryse LAPEYRE-MESTRE poursuit sur l'enquête OPEMA qui recense 11 signalements entre 2008 et 2013 et 8 en 2014. La moitié des sujets environ sont traités par méthadone. Aucune situation d'abus d'effets positifs ou de dépendance n'a été recensée, mais quatre cas de consommation concomitante d'alcool ont été rapportés.

Il n'y a pas de mention de la prégabaline dans les données DRAMES disponibles à cette date. La prégabaline n'a cependant pas été systématiquement recherchée jusqu'à une période récente.

La prégabaline a été signalée une première fois en 2010, puis une nouvelle fois en 2013 par le système européen d'alerte rapide ESW (Early Warning System), avec notifications dans Eudravigilance. En 2013, une publication de la pharmacovigilance allemande a visé à déterminer si des cas d'abus apparaissaient face à la hausse de la consommation de prégabaline. 55 cas avaient été identifiés (sujets de sexe masculin, âgés en moyenne de 36 ans, avec des antécédents d'abus).

Les bases de données toxicologiques faisaient état de données assez caractéristiques. En Allemagne, la prégabaline était mentionnée dans les décès liés aux abus de substances, avec une nette évolution entre 2010 et 2012. En Finlande, la prégabaline est recherchée de façon systématique depuis sa mise sur le marché et a été identifiée dans 5 % des échantillons prélevés dans les cas de conduite sous l'emprise de substances, le plus souvent associée aux benzodiazépines, cannabis, psychostimulants et opioïdes.

Des données ont été recueillies auprès de populations spécifiques. En Grande-Bretagne, une publication alertait les urgentistes sur le recours plus important aux urgences pour des utilisateurs de prégabaline, avec des abus occasionnant des complications de type crise épileptique. Un autoquestionnaire dans les centres d'addictologie démontrait que les patients principalement traités par méthadone avaient recours à la prégabaline et à la gabapentine à des visées de « défonce » et pour potentialiser les effets de la méthadone. En Allemagne, une étude démontrait qu'en comparant les urines de sujets traités par médicaments de substitution aux opiacés (MSO) à des urines de patients dépendants à d'autres substances que les opioïdes et non substitués, la prégabaline se retrouve plus souvent chez les patients traités par méthadone.

Des auteurs suédois ont reconstitué un suivi de cohorte à partir de données de prescription. La deuxième publication autour de cette cohorte s'intéresse aux sujets qui ont eu au moins trois délivrances de prégabaline à partir de 2006 et qui ont été suivis pour identifier un abus défini par un dépassement de la dose recommandée (600 mg). Les auteurs identifient des facteurs associés à cet abus, essentiellement l'utilisation d'autres produits d'abus, un âge jeune et des antécédents psychiatriques. Les auteurs de l'étude incitent donc les prescripteurs et professionnels de santé à être prudents lors de l'utilisation de ce produit chez des patients avec des antécédents d'abus ou dépendants.

En conclusion, plusieurs éléments suggèrent qu'il existe un potentiel d'abus avéré, probablement par la recherche d'un effet euphorisant.

Le contexte d'utilisation est particulier, avec une augmentation très importante de l'utilisation en France. Les populations potentiellement à risque d'abus peuvent être exposées à ce médicament.

Le nombre de cas signalés d'abus et de dépendance reste faible au regard des niveaux d'exposition et des autres effets rapportés avec la prégabaline (sevrage ou surdosage non intentionnel dans des prises en charge de la douleur). Néanmoins, les premiers éléments disponibles démontrent qu'il est difficile d'identifier l'origine de la prescription. Il n'est pas possible de déterminer si les abus surviennent dans le cadre de la douleur et de l'anxiété. Il apparaît, depuis 2014, que certains sujets recourent au nomadisme médical et pharmaceutique dans un cadre de polyconsommation. Bien que ces cas restent en nombre restreint, plusieurs signaux, en particulier les signaux assez anticipateurs d'OSIAP et OPPIDUM, suggèrent que ce produit mérite une attention particulière, en particulier chez les sujets traités par méthadone.

5.1.2.2 Etude de cohorte à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) des sujets initiant un traitement par prégabaline, gabapentine et duloxétine

Maryse LAPEYRE-MESTRE indique que cette étude visait à vérifier l'existence de l'abus, le quantifier et effectuer une comparaison avec d'autres produits (gabapentine, clonazépam, duloxétine).

La source de données de cette étude est l'EGB. L'étude a utilisé uniquement les sujets du régime général, à partir de la commercialisation de la prégabaline et de son premier remboursement en France, en juin 2006. Un suivi de cohorte de nombreux utilisateurs incidents de chaque médicament a été constitué, en excluant tous les sujets qui avaient reçu avant la première initiation du médicament les faisant entrer dans la cohorte de la gabapentine, du clonazépam ou de la duloxétine. Pour entrer dans la cohorte, les sujets devaient avoir au moins deux délivrances du médicament. Le critère de jugement était le même que la publication suédoise, c'est-à-dire le dépassement strict de 600 mg par jour (soit 2 fois la dose définie journalière -DDD).

La comparaison des caractéristiques des trois cohortes a porté sur les données sociodémographiques, les comorbidités et les caractéristiques des médicaments délivrés. L'exposition médicamenteuse a été étudiée en analysant les cycles d'exposition. Il a été considéré que les interruptions de délivrance de plus de 35 jours représentaient une césure entre cycles de traitement. La dose moyenne délivrée a été analysée au sein d'un cycle : l'abus commençait à la date où la dose reçue moyenne dépassait deux DDD par jour.

Sur 700 000 sujets dans l'EGB, 8 692 initiateurs de prégabaline ont été retenus, 1 963 initiateurs de gabapentine et 3 214 initiateurs de duloxétine. Tous les sujets antérieurement exposés à un autre de ces médicaments ont été exclus, ainsi que les moins de 18 ans et ceux dont la délivrance datait d'après le 31 décembre 2012, de manière à pouvoir étudier ces sujets pendant au moins deux ans.

Les caractéristiques sociodémographiques des patients à l'inclusion étaient significativement différentes. L'âge moyen est de 51 ans pour la duloxétine, 58 ans pour la prégabaline et 60 ans pour la gabapentine. Il y a plus de femmes dans le groupe duloxétine comparativement aux autres. Un nombre important de sujets sont en ALD. Beaucoup ont été hospitalisés, surtout dans le groupe gabapentine.

En moyenne, les sujets ont été suivis 18 mois, avec de petites différences entre les groupes. Le généraliste est le prescripteur principal. Les psychiatres sont souvent prescripteurs pour la duloxétine, tandis que les neurologues sont plus nombreux pour la gabapentine.

L'analyse de la consommation de médicaments avant l'inclusion révèle une consommation de médicaments de substitution, d'analgésique opioïdes forts et faibles, de benzodiazépines, d'antidépresseurs, de psychostimulants, de baclofène...

Les comorbidités sont très différentes selon les groupes, avec plus de dépression dans le groupe duloxétine et plus de pathologies rhumatologiques articulaires et de neuropathies dans les groupes prégabaline et gabapentine.

Le risque d'abus était significativement différent, avec 13 % d'abus dans le groupe prégabaline, 6 % dans le groupe gabapentine et 10 % dans le groupe duloxétine. 83 % des événements d'abus surviennent dans les deux premières années.

L'analyse multivariée révèle que le risque d'abus de prégabaline est significativement associé à un âge jeune et à un nombre de prescripteurs élevé. L'exposition à la méthadone est associée également à un risque d'abus majoré. Les autres comorbidités associées de manière indépendante à cette situation d'abus sont des maladies chroniques douloureuses (sclérose en plaques, neuropathies et cancers).

L'incidence de l'abus (défini comme le dépassement de la dose journalière moyenne dans le cycle au-delà de deux doses maximales recommandées) est supérieure pour la prégabaline par rapport à la duloxétine et à la gabapentine, dans les deux ans suivant l'indication. Elle est supérieure à l'incidence observée en Suède (8 %, avec des sujets ayant pourtant eu trois délivrances). Le profil d'utilisation est très différent entre les trois médicaments. Dans les trois populations, l'abus repose probablement sur des raisons différentes. Les facteurs communs sont l'âge jeune et la douleur chronique. Il n'y a pas d'association avec l'exposition antérieure aux BZD, mais la prévalence d'utilisation des BZD dans ces cohortes est particulièrement élevée (70% dans le groupe duloxétine). Pour la prégabaline, on observe une association significative avec la méthadone, potentiellement en rapport avec l'effet de potentialisation rapporté dans la littérature.

La question des motivations de cet abus n'est pas tranchée (prise en charge d'une douleur chronique dans un contexte d'hyperalgésie, potentialisation des effets de la méthadone). Il sera nécessaire d'explorer ce signal dans les populations spécifiques. Il reste à mesurer l'impact de cet abus en termes de morbidité pour vérifier s'il ressemble à celui qui est observé notamment dans les pays nordiques, où la prégabaline est de plus en plus souvent impliquée dans les décès d'origine toxique.

Michel MALLARET constate qu'un signal a été mis en évidence et conforté par OSIAP, OPPIDUM... Ce problème semble plus important encore que ne le laissaient penser les signaux initiaux. Il faut encore en mieux comprendre le mécanisme. Ces patients, pour la plupart, ne sont pas sevrés en benzodiazépines.

Joëlle MICALLEF observe une nouvelle fois l'intérêt des bases de données de l'Assurance Maladie pour mieux appréhender les données au niveau populationnel, même avec un indicateur uniquement basé sur la dose. Elle s'interroge sur les traitements analysés dans l'EGB et demande si les médicaments cardiovasculaires ont été étudiés.

Maryse LAPEYRE-MESTRE précise qu'elle a présenté les médicaments qui précèdent l'initiation de la prégabaline. La plupart des sujets étaient traités par benzodiazépines. Une analyse portera également sur ceux qui abusent de benzodiazépine. Elle précise par ailleurs que la plupart des sujets (plus de 50 %) qui initient la prégabaline n'ont qu'une seule délivrance sur toute la période d'observation.

Laurent MICHEL demande s'il existe un facteur géographique dans le mésusage de ces traitements.

Maryse LAPEYRE-MESTRE répond qu'elle n'a pas mené cette analyse. Une représentation régionale avait été effectuée sur les initiateurs. Les régions qui arrivent en tête sont les plus « âgées », avec plus fortes comorbidités de neuropathies entre autres. Dans l'EGB, la représentativité globale de la population est assurée (échantillon représentatif au 1/97^{ème} de la population de bénéficiaires), mais la représentativité géographique ne l'est pas forcément.

Fabrice OLIVET demande des précisions sur les risques somatiques encourus par les patients qui abusent de cette substance en dehors du risque d'addiction.

Maryse LAPEYRE-MESTRE répond qu'une enquête de pharmacodépendance a identifié des risques particuliers, souvent en association avec d'autres produits, en particulier l'alcool : décès, troubles neurologiques, convulsions, coma. L'addiction est un problème qui peut se gérer. C'est plus l'impact morbide qui doit être exploré avec ce produit.

Fabrice OLIVET indique avoir déjà eu connaissance de prescription de Lyrica® dans des cas de sevrage de méthadone. Ce sevrage est habituellement particulièrement difficile et douloureux. La difficulté essentielle de la méthadone est de rester à une posologie tolérable, voire de la limiter. Cet effet potentialisateur permet d'éviter d'augmenter la posologie de méthadone. Il convient à ne pas connoter négativement une molécule qui semble être un outil pharmacologique intéressant pour certains usagers.

Michel MALLARET observe que l'un des problèmes est qu'il n'existe pas d'antagoniste de la prégabaline. Il demande quelle est la répartition des patients entre douleurs neuropathiques et anxiété généralisée.

Maryse LAPEYRE-MESTRE ne dispose pas de cette répartition exacte. Toutefois, la majorité des cas observés étaient traités pour des douleurs neuropathiques.

Jean-Michel DELILE confirme qu'il s'agit d'un phénomène émergent, mais significatif. Il rejoint Fabrice Olivet sur le sujet du sevrage de méthadone.

L'étude allemande évoque une consommation plus forte de prégabaline chez les personnes dépendantes à la méthadone. Or en Allemagne, la prégabaline est également prescrite pour la dépendance aux benzodiazépines.

Michel MALLARET observe que ces phénomènes émergents doivent être confirmés ou infirmés par des études cliniques sérieuses. Il importe de pouvoir distinguer effet potentialisateur éventuel de la prégabaline, de l'aide éventuelle de la prégabaline au sevrage de méthadone chez les patients traités par cette dernière substance.

Claude MAGNIN rappelle la difficulté, pour la plupart des médecins, à contrôler les phénomènes douloureux. Il n'est pas exclu de voir apparaître des prescriptions plus importantes de Lyrica® lors de douleurs ne correspondant pas à une indication de neuropathie. Par ailleurs, dans un contexte de prudence dans la prescription de benzodiazépines, il se peut également que le Lyrica® émerge plus fortement.

Michel MALLARET confirme que des patients mentionnent un effet positif soulageant leurs manifestations anxieuses ou douloureuses. Ces effets positifs recèlent un évident potentiel d'abus et de dépendance.

Maryse LAPEYRE-MESTRE précise qu'on retrouvait également des patients traités par méthadone dans les cohortes duloxétine et gabapentine, mais qu'il n'y avait pas d'abus de ces médicaments dans ces cohortes.

Mireille BECCHIO suppose que les 86 % de généralistes qui prescrivent du Lyrica® ne sont pas tous prescripteurs de méthadone. Elle se demande s'ils n'ont pas dévié en prescrivant le Lyrica® depuis la limitation de l'utilisation de Rivotril®.

Michel MALLARET observe que l'augmentation de consommation de Lyrica® est liée à l'augmentation des prescriptions puisqu'il n'y a pas de signal important de fausse ordonnance.

Maryse LAPEYRE-MESTRE précise que la spécialité médecine générale du prescripteur n'était pas associée au risque d'abus.

Michel MALLARET demande à la commission si elle considère qu'il existe un signal d'abus de prégabaline en France.

Nicolas AUTHIER demande s'il est possible que, pour les patients ayant une prescription de méthadone et de prégabaline, la prescription de méthadone est bien dans un cadre de substitution et non dans un cadre d'analgésie.

Maryse LAPEYRE-MESTRE indique que cette dissociation n'a pas été effectuée. Une analyse a porté sur quelques sujets abusant de la méthadone : il s'agit principalement de méthadone prescrite pour substitution.

Laurent MICHEL demande si l'industrie présente la prégabaline comme alternative aux benzodiazépines chez les patients pour lesquels il existe une association dangereuse, par exemple avec la méthadone.

Maryse LAPEYRE-MESTRE indique que, dans les pays nordiques, de nombreuses publications envisagent la substitution des benzodiazépines par la prégabaline, mais démontrent que les patients passant sous prégabaline restent sous benzodiazépines en augmentant la prégabaline. Il faut encore vérifier la place de ce produit dans de multiples approches thérapeutiques potentielles.

Le docteur Maryse Lapeyre-Mestre quitte la visioconférence.

Michel MALLARET demande à la Commission si elle estime qu'il existe un signal d'abus de prégabaline en France. Il estime que tel est le cas et qu'il peut s'agir de la partie émergée de l'iceberg. De ce fait, il demande quelles mesures prendre pour prévenir ce risque.

Nicolas AUTHIER observe que le RCP du produit évoque un mésusage « Abus médicamenteux ou dépendance ». Le sujet est donc déjà connu. Il est même précisé qu'une précaution doit être prise chez des patients avec des antécédents de toxicomanie. Cette problématique existe en France comme ailleurs.

Une évaluatrice indique que le Lyrica® a reçu une AMM européenne. Fin 2012, il a été demandé de mener une revue des cas d'abus et de pharmacodépendance. A la suite de cette évaluation, cette mention a été

ajoutée en 4.4 en 2014. Début 2015, le sujet est passé d'un risque potentiel à un risque identifié au niveau du plan de gestion de risques.

Michel MALLARET estime important d'analyser des dossiers à leurs débuts.

Fabrice OLIVET insiste sur l'aspect intéressant de la prégabaline sur le sevrage et la baisse de la posologie de méthadone. Cette piste a l'avantage d'être une piste pharmacologique. La décision de la Commission ne devra pas empêcher de mettre à disposition de la prégabaline dans cet objectif.

Michel MALLARET rappelle que, s'il existe un bénéfice thérapeutique, la Commission est toujours prête à formuler des propositions thérapeutiques qui seront validées par des évaluations cliniques. Les laboratoires n'ont pas toujours, malheureusement, intérêt économique à mener ce type de recherches, qui ne sont pas toujours rentables. Il peut être intéressant, dans les mesures de prévention du risque, de déterminer dans quelle sous-population les risques d'abus sont importants et de chercher à mieux comprendre ce qui se passe d'un point de vue pharmacologique vis-à-vis des benzodiazépines et des opiacés.

Michel MALLARET observe qu'il faut prendre des mesures de prévention (l'information, l'évaluation dans des populations à risque, la connaissance du mécanisme des effets de réduction des symptômes de sevrage aux benzodiazépines et aux opiacées).

Laurent MICHEL demande si les mesures pour prévenir le risque d'abus incluent des formes de restriction d'accès au traitement.

Michel MALLARET indique que la Commission pourrait le proposer. Il estime que les informations disponibles ne sont cependant pas suffisantes pour de telles propositions.

Laurent MICHEL insiste sur le fait qu'il ne faut pas aboutir à des restrictions qui seraient injustifiées en prévenant les abus.

Nathalie RICHARD ajoute que ce type de restriction réglementaire n'est pas forcément enclenché.

Jean-Michel DELILE signale qu'une partie du phénomène émergent aujourd'hui provient d'usagers ou patients qui lisent sur Internet que la prégabaline peut être utile par rapport à la méthadone et apprennent que la molécule est expérimentée également dans le traitement de la dépendance à l'alcool. Les sollicitations pourraient donc être importantes dans ce secteur. Les professionnels doivent en être conscients afin de rédiger leurs prescriptions de manière éclairée en faisant une réelle balance entre les bénéfices éventuels et les risques. Il souligne en ce sens l'existence d'un risque d'expérimentations sauvages.

Michel MALLARET observe qu'il n'est pas exclu que des laboratoires académiques mènent des recherches.

Joëlle MICALLEF signale que de nombreuses publications sont parues sur le rôle de la prégabaline dans la régulation des émotions. La pharmacologie de ce produit cache encore beaucoup de mystères. Il vaut mieux connaître la pharmacodynamie de ce produit dans tous ses aspects pour apporter de l'information de façon adaptée.

Jean-Michel DELILE indique qu'il n'est donc pas exclu que ce phénomène actuellement émergent puisse encore se développer.

Michel MALLARET retient deux pistes : l'information des prescripteurs et la meilleure compréhension des mécanismes pour mieux comprendre les risques, mais aussi les éventuels bénéfices thérapeutiques.

Mireille BECCHIO insiste également sur la nécessité de contrôler le message délivré par les laboratoires.

Michel MALLARET met au vote la proposition d'avis.

Considérant les données du suivi national d'addictovigilance des médicaments contenant de la prégabaline, Considérant les résultats de l'étude de cohorte des sujets initiant un traitement par prégabaline, gabapentine et duloxétine à partir de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), menée par le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Toulouse,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité² :

- Que des recherches soient menées afin de mieux comprendre le mécanisme d'action de la prégabaline d'une part et d'identifier les populations à risque de mésusage (consommateurs d'opiacés ou de benzodiazépines) d'autre part et ainsi évaluer les conséquences de la consommation de prégabaline dans ces populations ;
- Que l'ANSM informe les prescripteurs et les pharmaciens sur les risques d'abus de prégabaline ;
- Que l'ANSM porte une attention particulière au contrôle de la publicité destinée aux professionnels de santé, faite par le laboratoire qui commercialise des spécialités contenant de la prégabaline en France.

5.1.3 Produits contenant du cannabidiol (CBD) (Avis)

Le Docteur Samira DJEZZAR, responsable du CEIP de Paris, intervient pour le dossier relatif aux produits contenant du cannabidiol (CBD).

Nathalie RICHARD rappelle que la Commission avait commencé à évoquer ce sujet le 16 décembre 2014. La demande du Directeur général concerne aujourd'hui essentiellement les risques.

Michel MALLARET ajoute que le cannabidiol est une substance sujette à de nombreuses polémiques, qui a été beaucoup étudiée (1435 publications scientifiques sur les effets du cannabidiol, recensées par PubMed). Les publications scientifiques sur les effets du cannabidiol montrent des effets, parfois contradictoires. Il importe de faire le point sur ce sujet. Dans la presse grand public, le cannabidiol est supposé ne pas avoir d'effets psychoactifs. Il est pourtant utilisé dans différentes pathologies neurologiques ou psychiatriques.

5.1.3.1 Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance et du potentiel thérapeutique du cannabidiol (Avis)

Samira DJEZZAR rappelle que le cannabidiol est l'un des constituants du cannabis. Il entre dans la composition de trois médicaments : le Sativex® (association de THC et cannabidiol), le Cannador® et l'Epidiolex®, solution orale ne contenant que du cannabidiol et médicament orphelin utilisé dans les épilepsies réfractaires chimiorésistantes.

Le cannabidiol agit sur de très nombreuses cibles. Malgré une très faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2, le cannabidiol antagonise ces deux récepteurs et agit sur d'autres récepteurs cannabinoïdes. Il augmente la concentration de l'anandamide synaptique par inhibition de sa recapture et par l'hydrolyse de l'enzyme FAAH (fatty-acid amide hydrolase).

A côté du système cannabinoïde, le cannabidiol agit sur d'autres systèmes tels que les récepteurs impliqués dans la douleur ou le système sérotoninergique comme agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, et d'autres récepteurs opioïdes

Le cannabidiol module les effets du THC. Chez l'Animal, il a été observé une action synergique sur l'effet hypnotique du THC, mais aussi sur l'hypothermie, l'hypoactivité et les troubles de la mémoire. A forte dose, il potentialise l'effet antinociceptif. A côté de cette modulation, une augmentation de la concentration plasmatique et cérébrale du THC a été observée en cas de prétraitement par du CBD (entre 20 et 60 minutes avant l'administration de THC) chez la Souris et chez le Rat, avec une augmentation du THC et de son métabolite le 11-OH-THC. Une étude utilisant d'autres substances telles que la cocaïne a été menée pour confirmer que la concentration augmente avec prétraitement par du cannabidiol. Cette concentration élevée est accompagnée de manifestations telles qu'une hyperactivité locomotrice pour la cocaïne. Des tests similaires ont été utilisés avec la MDMA, la morphine et la méthadone : ils se sont avérés négatifs.

S'agissant des propriétés pharmacocinétiques, le cannabidiol est rapidement absorbé en administration orale, avec un cycle entérohépatique qui explique son effet prolongé et l'effet de rémanence. Il se fixe rapidement sur tous les tissus riches en graisse. Le métabolisme est hépatique. Il donne naissance à 33 métabolites qui ont été identifiés, le principal étant le 7-hydroxy-CBD, qui serait actif. Le cannabidiol est un puissant inhibiteur du CYP2D6 et du CYP2C19. L'élimination est lente et essentiellement biliaire.

D'autres effets ont également été observés dans une perspective thérapeutique, avec une ébauche de description du mécanisme d'action. L'effet anxiolytique a été le plus étudié, tant chez l'Animal que chez le

² 14 voix pour : Nicolas AUTHIER, Mireille BECCHIO, Marie BONNET, Jean-Michel DELILE, Luc de HARO, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Joëlle MICALLEF, Laurent MICHEL, Fabrice OLIVET, Ahmed SALMI, Vivien VEYRAT, Caroline VICTORRI-VIGNEAU.

volontaire sain. Le cannabidiol agirait par agonisme du récepteur 5-HT_{1A} et agonisme indirect par inhibition du métabolisme des endocannabinoïdes. Chez le volontaire sain, six études utilisant des doses variant de 400 à 600 mg ont été menées. L'activation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} est également observée pour expliquer d'autres effets (antidépresseur et antioxydant). D'autres effets ont été observés, tels que l'effet anxiogène, qui a fait l'objet de deux publications, avec des explications peu claires quant aux mécanismes d'action.

Un effet proche des antipsychotiques a été observé. Le mécanisme d'action reste non élucidé. Le cannabidiol aurait un profil proche des antipsychotiques atypiques.

Un effet sur la douleur a été mentionné. Le cannabidiol agit par désensibilisation des canaux ioniques, mais également en antagonisant le récepteur sérotoninergique 5HT_{3A}. Il agirait également en potentialisant l'effet analgésique du THC.

Un effet de sédation / vigilance a été observé chez l'Animal. Ces effets sont dose-dépendants : à forte dose, on observe une sédation tandis qu'à faible dose, on observe une perte du sommeil associée à une augmentation de la sécrétion de dopamine dans le noyau accumbens.

Un effet de réduction de la prise alimentaire a été observé. Il résulterait de l'inhibition de la polyphagie induite par le THC. L'hypothèse serait qu'il y ait un antagonisme des récepteurs cannabinoïdes.

Sur le plan toxicologique, la DL50 a été étudiée chez le Chien, le Singe et la Souris. Seule l'étude chez le Singe décrit les symptômes observés (spasticité musculaire, dyspnée et arythmie avant décès de l'animal).

Pour la toxicité aiguë, des doses de 150 à 300 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse. Des complications neurologiques (tremblement, convulsions) et cardiopulmonaires (hypopnée, bradycardie, insuffisance cardiaque), souvent dose-dépendantes (sauf le tremblement) ont été observées. La nécropsie ne révèle pas de lésions significatives, mais une augmentation du poids des organes.

En toxicité subaiguë et chronique, chez le Singe, avec des doses de 30, 100 et 300 mg/kg *per os* pendant 90 jours, une augmentation de la concentration des hormones LH et FSH et une diminution de la spermatogénèse ont été observées chez les mâles. Elles seraient dose-dépendantes sans anomalie histologique.

Les études de tératogénicité, de reproduction animale, de génotoxicité et de cancérogénicité n'ont rien révélé de particulier. Le cannabidiol est un produit très lipophile et se retrouve dans le lait maternel.

Il n'existe pas de données sur le surdosage chez l'Homme. Des études ont fait état de doses allant jusqu'à plus de 1 200 mg sans montrer d'effets indésirables significatifs.

Dans une étude concernant l'Epidiolox® qui ne contient que du cannabidiol, chez des enfants et jeunes adultes traités par 25 mg/kg pendant trois mois, 57 % des patients décrivaient des effets de somnolence, 57 % de la fatigue, d'autres, de façon moins importante, de la diarrhée, une diminution ou une augmentation de l'appétit.

Il existe peu de données sur le potentiel de dépendance du cannabidiol. Les études ont davantage porté plus sur l'impact du cannabidiol sur le THC. L'auto-administration n'a pas été étudiée.

Chez l'Animal entraîné à la cocaïne, le cannabidiol inhibe l'effet de récompense de la morphine, mais pas celui de la cocaïne.

Le cannabidiol n'a pas d'effet sur toutes les phases de l'auto-administration de l'héroïne, mais inhibe la réinstallation du comportement de recherche après abstinence de 14 jours. Il existe un effet de rémanence, l'élimination étant très lente.

La prise du cannabidiol n'altère pas la préférence de place conditionnée pour le THC pris à faible dose, mais annule l'aversion lorsqu'il est pris à dose élevée. Pour le THC, la préférence de place conditionnée est dépendante de la dose administrée : à forte dose, il entraîne une aversion.

L'étude Klein (2011) montre chez les rats une tendance à la préférence de place conditionnée pour une dose similaire de 10 mg/kg pour le THC comme pour le CBD. Il existe un biais de méthodologie, car le conditionnement a été effectué en administrant le THC un jour sur deux. Le test a été réalisé 48 heures après la dernière administration de THC. Or le cannabidiol fait augmenter en prétraitement les concentrations sanguines et cérébrales du THC.

Il existe peu d'études de discrimination du cannabidiol chez l'Animal. Les pigeons qui discriminent entre THC et placebo ne généralisent pas pour le cannabidiol. Dans une autre étude, le cannabidiol prolongerait les propriétés discriminatives du THC chez le Rat, mais pas chez le Pigeon. Une seule étude a testé la généralisation du cannabidiol à trois doses (0,3, 3 et 30 mg/kg) : les animaux pouvant discriminer entre cannabidiol et placebo ne généralisent pas pour le THC. L'association cannabidiol + cannabinoïde atténuerait la généralisation acquise du cannabinoïde pour le THC. Toutes ces études sont dose-dépendantes.

Il existerait une tolérance à la sédation induite par le cannabidiol.

Une étude ancienne a été menée chez le volontaire sain en utilisant le test d'ARCI pour la marijuana à la dose d'1mg/kg. Tous les scores étaient négatifs. En revanche, le graphique évoque les effets subjectifs ressentis deux heures après la prise des substances (diazépam seul, cannabidiol seul, THC seul, et THC + cannabidiol). Des effets négatifs tels que la somnolence, la faiblesse, l'incompétence, le ralentissement psychique ont été constatés, alors que des effets positifs ont été constatés avec le cannabidiol (ingéniosité, esprit vif...). Une étude plus récente menée en 2008 avec 15 mg de cannabidiol chez les volontaires sains a également fait état de tels effets rapportés comme positifs chez les sujets testés.

Il n'existe pas de données épidémiologiques de mésusage du produit. Aucun problème de santé publique n'a été rapporté. Le CBD n'est pas classé au plan national et international. Il n'existe pas d'information sur la fabrication et le trafic illicites de cannabidiol.

Certaines «publications» débutent par une information importante, selon laquelle ce produit n'est pas psychoactif. Or il s'avère que ce produit agit sur la sédation, la vigilance, la dépression... Ces effets psychoactifs existent donc. Cette substance a des actions multiples et complexes sur un certain nombre de récepteurs et de systèmes. Il n'existe pas de démonstration d'un potentiel d'abus et de dépendance, mais les études sont incomplètes, car elles n'ont pas été menées spécifiquement avec le cannabidiol. Il faut également retenir l'interaction avec le THC, principal principe actif du cannabis : le cannabidiol entraîne une augmentation de la concentration du THC et de son métabolite actif. Cette interaction intervient lors de la prise de cannabidiol avant la consommation de THC.

Michel DELILE quitte la séance.

Michel MALLARET constate que le cannabidiol est une substance complexe, qui a des effets psychoactifs, probablement sédatifs, variables selon les circonstances, sans effet toxique majeur. Deux aspects peuvent être inquiétants : les éventuelles interactions avec d'autres substances comme le THC ou la cocaïne et le fait (nécessitant confirmation) que le cannabidiol augmente la dopamine au niveau du nucleus accumbens, ce qui serait un possible marqueur biologique d'un potentiel d'abus.

Vivien VEYRAT quitte la séance.

L'évaluateur présente l'évaluation clinique du cannabidiol. Il rappelle que le cannabidiol a été évalué dans différentes indications thérapeutiques (troubles anxieux, douleurs neuropathiques, épilepsie, schizophrénie, sevrage tabagique...). Ces études mentionnent différentes voies d'administration et différentes doses.

Une des premières utilisations thérapeutique du cannabidiol est l'antalgie (sclérose en plaques, douleurs cancéreuses), la plupart du temps associé au THC. Les résultats sont plutôt contrastés et il est difficile d'isoler l'intérêt propre du cannabidiol. Certaines études démontrent une efficacité en association au THC dans la prise en charge des douleurs cancéreuses (Etude de Johnson en 2010), mais l'étude sur les douleurs de la sclérose en plaques en 2003 n'a pas montré de différence significative par rapport au placebo. Une étude seulement dans les douleurs neuropathiques a montré une efficacité du cannabidiol et du THC en comparaison au placebo. Les doses de cannabidiol étaient souvent faibles dans ces études. Dans les études pour lesquelles un effet positif est observé, le cannabidiol et le THC sont associés en traitement de dernière ligne, ce qui pourrait conduire à une surestimation du résultat.

Dans l'anxiété, le cannabidiol a été évalué essentiellement dans la prise en charge de la phobie sociale. Les résultats étaient plutôt positifs, à des doses bien plus élevées que dans les études sur l'antalgie (400 à 600 mg par jour). L'étude de Crippa de 2010 et l'étude Bergamashi de 2011 montrent un effet significativement supérieur au placebo dans le traitement de l'anxiété, l'anxiété étant évaluée par des échelles visuelles analogiques, plutôt subjectives.

Dans une étude chez des sujets sains soumis à un test de simulation, de prise de parole en public, le cannabidiol avait été comparé au diazépam et à l'ipsapirone. Le CBD était significativement supérieur au placebo, mais inférieur au diazépam et à l'ipsapirone. Une étude montre également que la prise de cannabidiol associée au THC diminue l'anxiété consécutive à la prise de THC.

Concernant la prise en charge des troubles psychotiques, des études ont porté sur la schizophrénie, mais également sur la prise en charge des troubles psychotiques liés à la maladie de Parkinson. Les résultats sont plutôt discordants et portent tous sur de petits effectifs. Une première étude menée en 2006 sur trois patients atteints de schizophrénie ne montre pas de différence significative par rapport au placebo. Dans une étude portant sur des malades de Parkinson, le CBD a montré une efficacité supérieure au placebo. Une autre étude portant sur 42 patients comparait le CBD à l'amisulpride : une efficacité similaire a été constatée, avec des effets secondaires moindres pour le CBD.

Dans l'épilepsie, indication thérapeutique la plus actuelle pour le cannabidiol (Epidiolex®), beaucoup d'essais cliniques sont en cours (phase III). Les quelques études publiées ont montré une efficacité sur la réduction des crises et l'amélioration des symptômes, avec parfois disparition totale des symptômes. La plupart des publications ont fait suite à des sondages auprès de parents d'enfants épileptiques.

D'autres indications thérapeutiques sont évoquées dans le sevrage tabagique (par voie inhalée) et la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte, les troubles bipolaires. Plus de 70 études cliniques sont en cours pour évaluer le cannabidiol, parfois associé au THC, dans différentes indications (MICI, troubles bipolaires, prémédication à l'anesthésie).

En conclusion, il est difficile d'isoler l'efficacité propre du cannabidiol, souvent associé au THC dans les études, notamment sur la douleur où il pourrait intensifier les effets du THC. Dans les études sur l'anxiété, le cannabidiol pourrait inhiber les effets anxiogènes du THC. Des doses élevées ont eu un effet positif sur l'anxiété due notamment à une phobie sociale.

Luc DE HARO quitte la séance.

Michel MALLARET observe que le dossier est complexe, avec une substance ayant des effets variables. Le cannabidiol a manifestement un effet sédatif. S'il n'est pas anxiolytique, et semble potentialiser les effets du THC et diminuer ses effets anxiogènes.

Marie BONNET estime cette étude extrêmement intéressante, présentée dans un contexte qui pose des questions anthropologiques. Elle positionne autrement le curseur par rapport aux débats passionnés sur la dépénalisation et prohibition du cannabis. Elle fait réfléchir à la fluidité de la frontière entre le festif et le thérapeutique, la fonction thérapeutique de la fête... Enfin, elle amène à aborder différemment la question de la césure scientifique entre différents produits, avec des sujets ayant une polyconsommation. Ces études gagneraient à être approfondies et appellent à une présentation matricielle des résultats entre bénéfice thérapeutique, effets indésirables et comparaison de produits disponibles sur le marché.

Michel MALLARET observe que les données sont peu nombreuses sur le potentiel d'abus et de dépendance tant sur le plan festif et que le plan thérapeutique. Le cannabidiol étant proche du cannabis, il faut éviter les dérapages sur le champ médiatique. Les évaluations sont étudiées de près, sur les aspects des pathologies, mais aussi sur le traitement des dépendances.

Claude MAGNIN signale que des travaux sont en cours à San Francisco sur l'effet du cannabidiol dans le traitement des cancers métastatiques. Les résultats sont extrêmement prometteurs. Ils évoquent notamment le rôle de la génétique dans le développement de certains cancers invasifs. L'utilisation du cannabidiol a des résultats spectaculaires. Claude MAGNIN insiste sur la nécessité d'être attentifs, dans la présentation de cette molécule, pour ne pas se priver des effets bénéfiques qu'elle pourrait avoir.

Michel MALLARET assure que le rôle de la Commission n'est pas de restreindre la recherche sur cette substance comme sur d'autres.

Claude MAGNIN précise qu'au Japon il est totalement impossible de mener des études sur le cannabidiol.

Michel MALLARET s'en étonne puisque cette substance n'est pas classée sur le plan international : Le Japon a classé le chanvre (cannabis sativa) depuis 1948, ce qui pourrait expliquer une plus grande difficulté à initier un travail dans ce pays.

Marie BONNET et Ahmed SALMI quittent la séance.

5.1.3.2 Evaluation des risques liés à l'usage de cigarettes électroniques contenant du CBD extrait de chanvre (Avis)

L'évaluatrice indique que fin 2014, une société a souhaité lancer sur le marché français une cigarette électronique contenant un liquide à base de cannabidiol.

La teneur indiquée sur la cartouche est de 5 % de CBD et de moins de 0,025 % de THC. La société a fourni un chromatogramme, mais n'a pas pu indiquer quelle variété de chanvre était utilisée et la partie de plante utilisée.

Sur le conditionnement extérieur, des précautions d'utilisation sont mentionnées (interdit aux mineurs, déconseillé aux femmes enceintes et aux personnes sujettes à l'hypertension ou souffrant de problèmes cardiovasculaires).

La consultation sur Internet a révélé qu'il existait d'autres e-liquides contenant du cannabidiol, avec des concentrations variables.

Différentes questions d'ordre réglementaire et de santé publique se posent quant à ce produit. Selon la variété de plante et la partie de plante, le produit peut être ou non soumis à la réglementation relative au cannabis.

Se pose plus largement la question du risque de santé publique que peut entraîner la présence de CBD et du THC à ces concentrations dans un produit de consommation. Aussi l'avis de la Commission est-il sollicité sur les questions suivantes :

- *La présence de THC à une concentration inférieure à 0,025 % dans des cigarettes électroniques présente-t-elle un risque pour la santé des utilisateurs ?*
- *La présence de CBD à une concentration de 5,57 % dans des cigarettes électroniques présente-t-elle un risque pour la santé des utilisateurs ?*

Michel MALLARET demande s'il existe des données scientifiques pour déterminer si la présence de traces de THC présente un risque d'effet psychoactif ou toxique.

Le Docteur Samira DJEZZAR quitte la séance.

Mireille BECCHIO, faute d'informations suffisantes, suggère de se baser sur le principe de précaution.

Nicolas AUTHIER observe que chacun consomme à son rythme. Le risque sera le risque du cannabis. Certains utilisateurs d'e-cigarette ont un usage quotidien de 150 bouffées par jour. On tire beaucoup plus sur une cigarette électronique que sur une cigarette ou un joint. Il peut donc exister un risque de forme d'intoxication minime avec du THC.

Michel MALLARET se demande si tirer 200 bouffées peut positiver le THC dans les urines, bien que la concentration de THC dans ce produit soit annoncée comme étant très faible.

Laurent MICHEL observe qu'avec une concentration de 0,025 %, il n'y aurait quasiment aucun principe actif.

Michel MALLARET confirme qu'il est question de traces. Il estime nécessaire de disposer de données pour pouvoir affirmer que la consommation de cigarettes électroniques très faiblement concentrées en THC ne positive pas le THC dans le sang et les urines.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU demande ce qui adviendra au niveau réglementaire si des traces de THC sont retrouvées.

Une évaluatrice indique que outre la présence de traces de THC la variété et la partie de plante utilisées sont également prises en compte. Le Code de la santé public interdit toute activité concernant le cannabis mais prévoit que l'utilisation de certaines plantes sans effet psychoactif peut être autorisée par arrêté ministériel.

Fabrice OLIVET constate que les sociétés commercialisant ces cigarettes électroniques tentent surtout un coup commercial, notamment du point de vue des usagers de substances illicites. Les données disponibles ne laissent présager aucun risque pour la santé, même si le cannabis pouvait en représenter un.

Michel MALLARET en convient. Il souhaiterait en premier lieu être assuré qu'il n'existe pas de traces de THC dans le sang et l'urine. Ce constat simplifierait le débat et permettrait à la Commission de ne statuer que sur le CBD. Il propose de demander à un laboratoire de mener cette analyse. Il suppose en outre que de nombreux consommateurs s'interrogeront sur la possibilité que la consommation de ce produit puisse « positiver » leurs urines en THC ou ses métabolites. S'assurer qu'il n'existe pas de traces dans les urines et le sang permettra d'affirmer plus confortablement qu'il n'y a pas de risque pour la santé.

Quant à la seconde question sur le CBD, les données apportées sont insuffisantes. L'effet sédatif et tranquillisant est connu. Le fait de prendre un tranquillisant au long cours n'expose-t-il pas à un risque de dépendance ? Ne peut-il pas y avoir en outre d'interaction avec le THC ?

Joëlle MICALLEF estime en ce sens que mener une véritable étude, tenant notamment compte des interactions entre THC et CBD, serait utile. Elle ajoute qu'une telle étude serait aisée à mener, car le produit est déjà disponible dans trois pays.

Nicolas AUTHIER observe qu'il ne s'agit pas d'un médicament.

Joëlle MICALLEF raisonne en « risques pour la santé ».

Nicolas AUTHIER estime qu'il faut donc apporter la preuve d'une absence de risque.

Michel MALLARET signale en outre que les interactions entre CBD et THC pourraient avoir plus d'effets que le THC seul.

Mireille BECCHIO remarque qu'un consommateur qui aura pris 200 bouffées risquera peut-être de s'endormir au volant ou avoir un accident.

Nicolas AUTHIER estime qu'il est compliqué de conclure à un risque en l'absence d'études et de preuves.

Nathalie RICHARD ajoute que pour mener un essai visant à s'assurer de l'absence de THC dans les urines, il faudra s'assurer que les patients ne sont pas par ailleurs des consommateurs de cannabis.

Nicolas AUTHIER appuie ce point en ajoutant que ce dispositif s'adresse manifestement à des consommateurs de cannabis.

Bruno MEGARBANE estime que le laboratoire doit pouvoir aisément répondre à la première question (*La présence de THC à une concentration < 0,025 % dans ce produit présente-t-elle un risque pour la santé des utilisateurs ?*). En revanche, pour répondre à la deuxième question (*La présence de CBD à une concentration de 5,57 % dans ce produit présente-t-elle un risque pour la santé des utilisateurs ?*), il faudrait suivre une cohorte observationnelle sur dix ans.

Michel MALLARET observe que la première question tient au fait que le THC se trouve manifestement sous forme de traces dans ce liquide : il faut prouver que sa concentration n'excède pas 0,025 %. Une étude doit par ailleurs être menée pour s'assurer que la consommation de ce produit ne positive pas le THC dans le sang et dans les urines, afin d'éviter divers dérapages. Il déplore un manque de données, mais estime qu'il existe un risque potentiel dans la mesure où le produit est anxiolytique et où il existe une possible interaction entre CBD et THC.

Mireille BECCHIO demande si l'ANSM s'est prononcée sur la cigarette électronique à base de propylène-glycol.

Nathalie RICHARD observe que cela n'entre pas dans le champ de l'Agence. Il existe une réglementation spécifique sur les cigarettes électroniques à base de nicotine.

Claude MAGNIN observe que le terme « *risque pour la santé* », présent dans les deux questions posées à la Commission, est très fort. En l'état actuel de ses connaissances, il estime qu'il ne peut pas répondre à ces deux questions.

Michel MALLARET estime possible de répondre à la première question sous réserve de contrôler la concentration du THC dans le produit et de s'assurer que sa consommation ne positive pas le THC dans les urines et le sang.

Nicolas AUTHIER ajoute que la formulation « *présente-t-elle un risque* » est trop catégorique.

Michel MALLARET propose de reformuler les questions comme suit :

- *Le THC à une concentration < 0,025 % dans des cigarettes électroniques peut-il présenter un risque pour la santé des utilisateurs ?*
- *Le CBD à une concentration de 5,57 % dans des cigarettes électroniques peut-il présenter un risque pour la santé des utilisateurs ?*

Michel MALLARET propose de répondre à la première question en indiquant que la réponse sur le risque que représente la présence du THC dans ces cigarettes électroniques est subordonnée à une analyse du liquide devant confirmer que sa concentration est inférieure à 0,02 % et au fait que la consommation ne positive pas le THC dans le sang et les urines.

Nathalie RICHARD observe qu'il s'agit en premier lieu de vérifier que les informations fournies par les entreprises sont exactes. L'Agence réalisera cette analyse.

Au vu des données présentées à la Commission,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, considère, à l'unanimité³, qu'elle ne peut pas répondre à la question sur le risque ou non que peut présenter, pour la santé des utilisateurs, l'usage de cigarettes électroniques contenant du tétrahydrocannabinol (THC) à une concentration < 0,025 %.

La réponse de la Commission sur le risque est subordonnée à :

- *une analyse du liquide contenu dans les cartouches de e-cigarettes devant confirmer ou non que sa concentration en THC est inférieure 0,025 % ;*
- *la présence ou non de THC dans le sang et les urines de volontaires sains ayant fumé de telles cigarettes. La commission indique qu'il est nécessaire de conduire des analyses toxicologiques pour apporter une réponse.*

Nicolas AUTHIER rappelle, s'agissant de la seconde question portant sur le CBD, que la principale préoccupation émise porte sur l'effet psychoactif. Il propose de voter en premier lieu sur une réponse à la question : « *Le CBD possède-t-il des effets psychoactifs ?* », question qu'il estime importante.

Emilie NENOFF propose d'écrire « *Considérant que le CBD a des effets psychoactifs* ».

Nicolas AUTHIER observe qu'il faut d'abord voter sur ce point.

Michel MALLARET demande à la Commission si elle estime que le CBD a des effets psychoactifs.

Fabrice OLIVET observe qu'un produit qui a des effets psychoactifs n'est pas forcément nocif.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU considère que la question est prise à l'envers. Elle observe qu'il n'est pas possible d'être certain qu'il n'y a pas de risques.

Bruno MEGARBANE demande quelles seraient les conséquences d'une réponse positive à ces questions sur un risque de ce produit pour la santé.

Nathalie RICHARD indique que si la Commission considère que ce produit présente un risque pour la santé publique, l'ANSM se positionnera contre sa mise sur le marché.

Bruno MEGARBANE demande si le souhait de l'Agence est d'interdire ce produit.

Nathalie RICHARD assure que l'Agence s'interroge réellement sur ce produit et que le Directeur général n'a pas de position de principe sur ce produit.

Michel MALLARET le confirme. Il demande à la Commission si elle considère que le cannabidiol, au vu des données disponibles, possède des effets psychoactifs.

Bruno MEGARBANE observe qu'il est possible de déterminer si le CBD a des effets psychoactifs, mais pas s'il est dangereux, les informations étant insuffisantes.

Pour Michel MALLARET, il serait alors logique de demander plus d'informations sur la dangerosité de la substance.

Marie-Anne COURNÉ signale que, dans toutes les communications et informations sur ce type de produit vendu en ligne, il est souvent indiqué que le CBD n'a pas d'effet psychoactif ni d'effet psychotrope. Le risque est que les consommateurs pensent qu'il n'existe aucun effet et s'exposent à un risque avec une consommation trop importante.

Bruno MEGARBANE observe que ce produit ne présenterait aucun intérêt à la vente s'il n'avait pas d'effet psychoactif.

Michel MALLARET pose la question suivante à la commission :

³ 9 voix pour : Nicolas AUTHIER, Mireille BECCHIO, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Joëlle MICALLEF, Laurent MICHEL, Fabrice OLIVET et Caroline VICTORRI-VIGNEAU.

Le CBD possède-t-il des effets psychoactifs ?

Considérant les données disponibles sur le cannabidiol (CBD), notamment son action agoniste sur le récepteur 5-HT1A et ses effets sur la vigilance et le sommeil, l'anxiété ou les symptômes psychotiques, La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, considère, par 8 voix pour et 1 abstention⁴, que le cannabidiol (CBD) possède des effets psychoactifs.

Michel MALLARET estime que les arguments sont insuffisants pour se prononcer sur le potentiel d'abus et de pharmacodépendance du cannabidiol.

Nicolas AUTHIER confirme qu'il n'est pas possible de mesurer ce risque.

Michel MALLARET propose donc la formulation suivante : « *En l'état actuel de la littérature, le potentiel d'abus et de dépendance du cannabidiol n'est pas assez défini pour en tirer des conclusions* ».

Considérant que les données actuellement disponibles concernant l'évaluation du potentiel d'abus et de pharmacodépendance du cannabidiol sont insuffisantes, La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, considère, à l'unanimité⁵, qu'elle ne peut pas statuer sur la question de l'existence ou non d'un potentiel d'abus et de pharmacodépendance du cannabidiol.

Nathalie RICHARD observe que la commission doit également se prononcer sur la question de l'interaction avec le THC.

Michel MALLARET propose de signaler que, puisque la commission considère que le CBD possède des effets psychoactifs, elle estime qu'une évaluation est nécessaire, car les informations sont insuffisantes pour connaître les conséquences de l'usage de cannabidiol. En outre, les interactions avec d'autres substances comme le THC ne sont pas assez renseignées et des études sont nécessaires pour déterminer s'il peut exister des effets cliniques significatifs.

Michel MALLARET propose la formulation suivante : « *Le CBD à la concentration de 5,57 % a probablement un effet psychoactif. Cela soulève des questions sur les risques potentiels, qui sont insuffisamment étudiés actuellement, et nécessite des études complémentaires. Des études complémentaires sur les interactions potentielles avec le THC devraient également être diligentées.* ».

Fabrice OLIVET observe qu'il faut en premier lieu répondre non à la première question sur le risque pour la santé.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU quitte la séance.

Michel MALLARET signale qu'il n'est pas possible de répondre à cette question faute de disposer de suffisamment d'information. Il propose d'ajouter : « *En l'absence de possibilité de répondre à cette question, la commission souhaite que deux études soient menées, l'une sur l'interaction avec le THC, l'autre sur les effets psychoactifs et leurs conséquences à ces concentrations.* ».

Bruno MEGARBANE remarque que cette réponse sous-entend que l'Agence va empêcher la mise sur le marché de ce produit, car le commerçant ne réalisera jamais ces études.

Michel MALLARET signale qu'il ne s'agit que d'un avis, l'ANSM ne se prononçant que sur les mises sur le marché de médicaments.

Bruno MEGARBANE observe que les entreprises commercialisant ces cigarettes électroniques ne pourront jamais mener de telles études. Il rappelle qu'il n'existe pas de preuve que le cannabidiol présente un risque pour la santé des consommateurs.

Michel MALLARET signale que l'absence de preuve n'écarte pas la possibilité que le produit soit dangereux.

⁴ 8 voix pour : Nicolas AUTHIER, Mireille BECCHIO, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Joëlle MICALLEF, Laurent MICHEL et Caroline VICTORRI-VIGNEAU.

1 abstention : Fabrice OLIVET

⁵ 9 voix pour : Nicolas AUTHIER, Mireille BECCHIO, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Joëlle MICALLEF, Laurent MICHEL, Fabrice OLIVET et Caroline VICTORRI-VIGNEAU.

Fabrice OLIVET en déduit que ce produit est « présumé coupable ».

Michel MALLARET estime que la situation serait plus simple si ce produit était proposé comme éventuel substance anxiolytique : dans ce cas, l'industriel demanderait une AMM.

Marie-Anne COURNÉ considère qu'une société qui voudrait commercialiser ce produit ne peut pas affirmer qu'il n'existe pas de risque sans mener d'études.

Michel MALLARET estime mensonger d'affirmer : « le cannabidiol n'a pas d'effet psychoactif ».

Fabrice OLIVET propose la formulation suivante : « *En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de répondre à cette question* ».

Michel MALLARET considère que, puisque le CBD a un effet psychoactif, il est souhaitable de mener des études supplémentaires pour évaluer les conséquences de cette psychoactivité et des interactions avec le THC.

Au vu des données présentées à la Commission,

Considérant les effets psychoactifs du cannabidiol (CBD),

Considérant l'insuffisance de données disponibles pour évaluer les risques potentiels liés à l'usage de cigarettes électroniques contenant un taux de 5,57 % de CBD,

Afin de pouvoir se prononcer sur le risque ou non que peut présenter l'usage de cigarettes électroniques contenant un taux de 5,57 % de CBD, la Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, par 7 voix pour et 1 abstention⁶, la mise en place d'études complémentaires portant sur :

- les effets psychoactifs du CBD à des concentrations de 5,57 % (CBD) et leurs conséquences ;*
- les interactions du CBD avec le tétrahydrocannabinol (THC).*

Nathalie RICHARD précise que le vote n'a porté que sur la consommation de ce produit par la voie inhalée.

5 Questions diverses

Emilie NENOFF invite les membres de la Commission à actualiser leurs déclarations et à s'assurer qu'elles ne comportent pas de doublons. Elle rappelle qu'ils n'ont pas le droit d'être investigateurs principaux pendant leur mandat.

En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 17h55.

⁶ 7 voix pour : Nicolas AUTHIER, Mireille BECCHIO, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Bruno MEGARBANE, Joëlle MICALLEF et Laurent MICHEL.

1 abstention : Fabrice OLIVET